

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 26
выпуск 1 (2023)

научно-практический
медицинский журнал



Эндокринологический
научный центр



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

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

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2021

2,262

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

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

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

Сдано в набор 16.01.2023 г.
Подписано в печать 06.02.2023 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

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

ПОДПИСКА:

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

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

Сахарный диабет

Том 26, №1

Январь-Февраль

2023

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

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

SCOPUS metrics	CiteScore 2021	1.60*
	SJR 2021	0.155
	SNIP 2021	0.450

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

EDITORIAL CONTACT

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

E-mail: journal@rae-org.ru

WEB: www.endojournals.ru

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

Fax: +7 (499) 124-6203

PRINTING HOUSE

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

SUBSCRIPTION

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

T20795 - subscription index

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

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

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

Diabetes Mellitus

Vol. 26 Issue 1 January-February 2023

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KHALIMOV Yu.Sh., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)

KLIMONTOV V.V., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)

KURAEVA T.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

LEVIT Sh., M.D., PhD (Hadera, Israel)

LIPATOV D.V., MD, PhD (Moscow, Russia)

MAYOROV A.Yu., MD, PhD (Moscow, Russia)

MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

MOKHORT T.V., MD, PhD, Professor (Minsk, Belarus)

NELAEVA A.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)

NOSIKOV V.V., Doctor in Biology, Professor (Moscow, Russia)

PALTSEV M.A., MD, PhD, Member of RAS* (Moscow, Russia)

PETERKOVA V.A., MD, PhD, Prof., Member of RAS* (Moscow, Russia)

PETUNINA N.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

RASA I., MD, Lecturer (Riga, Latvia)

STAROSTINA E.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)

VALEEVA F.V., MD, PhD, Professor (Kazan, Russia)

VOROBYEV S.V., MD, PhD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)

ZALEVSKAYA A.G., MD, PhD, Associate Professor (Saint-Petersburg, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е		TABLE OF CONTENTS	
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
М.О. Чернова, Д.И. Есауленко, Е.Р. Роживанова, Р.В. Роживанов, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева		Chernova M.O., Esaulenko D.I., Rozhivanova E.R., Rozhivanov R.V., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G.	
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ОБЪЕДИНЕННЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЗА ПЕРИОД 2005–2022 ГГ.	4	CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MALE HYPOGONADISM IN TYPE 2 DIABETES IN RUSSIA: COMBINED ANALYSIS OF STUDY DATA FOR THE PERIOD 2005–2022	
Н.А. Безденежных, А.Н. Сумин, А.В. Безденежных, А.А. Кузьмина, А.В. Целокина, А.С. Первушкина, С.Т. Петросян, О.Л. Барбараш		Bezdenezhnykh N.A., Sumin A.N., Bezdenezhnykh A.V., Kuzmina A.A., Tsepokina A.V., Pervushkina A.S., Petrosyan S.T., Barbarash O.L.	
ИНДЕКС DISSE И СВОБОДНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ КАК МАРКЕРЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ИХ СВЯЗЬ С ГОСПИТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ ГЛИКЕМИЧЕСКИМ СТАТУСОМ	13	DISSE INDEX AND FREE FATTY ACIDS AS MARKERS OF INSULIN RESISTANCE AND THEIR ASSOCIATION WITH HOSPITAL OUTCOMES OF CORONARY BYPASS SURGERY IN PATIENTS WITH DIFFERENT GLYCEMIC STATUS	
Г.Р. Галстян, А.Ю. Майоров, О.Г. Мельникова, Н.И. Холмская, З.А. Хамражанов, В.И. Милютин, М.В. Шестакова		Galstyan G.R., Mayorov A.Y., Melnikova O.G., Holmskaya N.I., Hamradjanov Z.A., Milyutin V.I., Shestakova M.V.	
КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВНЕДРЕНИЯ ПЕРВОЙ ПИЛОТНОЙ РОССИЙСКОЙ ИНТЕГРИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К УПРАВЛЕНИЮ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ «НОРМА»	30	CLINICAL EVALUATION OF THE IMPLEMENTATION OF THE FIRST PILOT RUSSIAN INTEGRATED PROGRAM FOR AN INTEGRATED APPROACH TO THE MANAGEMENT OF DIABETES MELLITUS "NORMA"	
А.М. Римская, А.Е. Красновидова, А.В. Витебская		Rimskaya A.M., Krasnovidova A.E., Vitebskaya A.V.	
ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ FLASH-МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНКЕТИРОВАНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА	39	PRACTICALITIES OF FLASH-MONITORING SYSTEMS UTILIZATION IN THE QUESTIONNAIRE SURVEY OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS	
S.M. Al-Nimer, R. Ratha		Al-Nimer S.M., Ratha R.	
КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕИНФИЦИРОВАННЫМИ ЯЗВЕННЫМИ ДЕФЕКТАМИ СТОПЫ И БЕЗ НИХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	49	CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS AND ELECTROCARDIOGRAM RESULTS IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS WITH OR WITHOUT NON-INFECTED FOOT ULCERS: A COMPARATIVE STUDY	
Г.Р. Галстян		Galstyan G.R.	
ПРИМЕНЕНИЕ ИНСУЛИНА СВЕРХДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЕГЛУДЕК У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ	55	THE USE OF LONG-ACTING INSULIN DEGLUDEC IN ADULT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN REAL CLINICAL PRACTICE IN RUSSIA	
ОБЗОРЫ		REVIEWS	
Г.М. Артыкбаева, Т.С. Саатов		Artykbaeva G.M., Saatov T.S.	
ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ SARS-COV-2, И САХАРНОГО ДИАБЕТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	66	RELATIONSHIP BETWEEN SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 AND DIABETES MELLITUS (REVIEW)	
А.Д. Юдаева, Ю.С. Стафеев, С.С. Мичурина, М.Ю. Меньшиков, М.В. Шестакова, Е.В. Парфенова		Yudaeva A.D., Stafeev I.S., Michurina S.S., Menshikov M.Y., Shestakova M.V., Parfyonova Y.V.	
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И ИНСУЛИНОВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ИНСУЛИНОПРОДУЦИРУЮЩИХ И ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫХ ТКАНЯХ	75	THE INTERACTIONS BETWEEN INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE: MOLECULAR MECHANISMS IN INSULIN-PRODUCING AND INSULIN-DEPENDENT TISSUES	
Я.А. Эль-Тарави, Д.В. Баймухамбетова, К.Л. Горленко, Г.Ю. Киселев, Я.Ю. Кохановская, А.И. Буторина, Э.С. Рассадина, Н.С. Мартиросян, Н.А. Петунина		El-Taravi Y.A., Baimukhambetova D.V., Gorlenko C.L., Kiselev H.Y., Kokhanovskaia I.I., Butorina A.I., Rassadina E.S., Martirosian N.S., Petunina N.A.	
ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВО ВРЕМЯ МЕСЯЦА РАМАДАН	82	MANAGEMENT OF DIABETES DURING RAMADAN: AN UPDATE FOR RUSSIAN-SPEAKING DOCTORS	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT	
М.Р. Рагимов, Т.В. Никонова, Е.В. Марченко, Н.М. Малышева, О.С. Деревянко		Ragimov M.R., Nikonova T.V., Marchenko E.V., Malysheva N.M., Derevyanko O.S.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА	93	A CLINICAL CASE OF EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY IN A PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS	
НЕКРОЛОГ		OBITUARY	
И.И. Дедов		Dedov I.I.	
ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРА ЮРЬЕВИЧА МАЙОРОВА (16 НОЯБРЯ 1964 Г. – 1 ЯНВАРЯ 2023 Г.)	98	IN MEMORY OF ALEXANDER Y. MAYOROV (NOVEMBER 16, 1964 – JANUARY 1, 2023)	

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНДРОМА ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ОБЪЕДИНЕННЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЗА ПЕРИОД 2005–2022 ГГ.



© М.О. Чернова^{1*}, Д.И. Есауленко², Е.Р. Роживанова¹, Р.В. Роживанов¹, Г.А. Мельниченко¹, М.В. Шестакова¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

ОБОСНОВАНИЕ. Мужской гипогонадизм ассоциирован с сахарным диабетом 2 типа (СД2), в связи с этим представляет интерес исследование его клинико-эпидемиологических характеристик. Эти данные опубликованы, однако проблемами являются их разрозненность и малые объемы выборки. Суммарная оценка объединенных первичных данных проведенных исследований обеспечит достаточную репрезентативность и позволит экстраполировать результаты на российскую популяцию пациентов с СД2 в целом.

ЦЕЛЬ. Оценка клинико-эпидемиологических характеристик и отягощающих факторов синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2 в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объединение первичных данных (анамнеза, антропометрических показателей, лабораторного исследования) сплошных одномоментных скрининговых исследований синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2, проведенных на территории Российской Федерации в период с 2005 по 2022 гг. Сравнение групп проведено с помощью U-критерия Манна–Уитни и χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Синдром гипогонадизма был выявлен у 893 (56,7%) из 1576 мужчин. Пациенты с гипогонадизмом были статистически значимо старше, имели худшие показатели гликемического контроля и более выраженное ожирение по сравнению с мужчинами без гипогонадизма. При оценке характера осложнений СД2 была выявлена статистически значимо большая распространенность макроангиопатий и полинейропатии у мужчин с гипогонадизмом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Синдром гипогонадизма был выявлен у 56,7% мужчин с СД2. Его развитие обусловлено возрастом, ожирением, нарушением контроля углеводного обмена. Синдром гипогонадизма ассоциирован с развитием диабетических макроангиопатий и полинейропатии. Выраженное нарушение контроля углеводного обмена (гликированный гемоглобин HbA_{1c} 10% и более) усугубляет снижение выработки тестостерона и повышает распространенность гипогонадизма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тестостерон; мужчины; синдром гипогонадизма; сахарный диабет

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MALE HYPOGONADISM IN TYPE 2 DIABETES IN RUSSIA: COMBINED ANALYSIS OF STUDY DATA FOR THE PERIOD 2005–2022

© Maria O. Chernova^{1*}, Dmitry I. Esaulenko², Ekaterina R. Rozhivanova¹, Roman V. Rozhivanov¹, Galina A. Mel'nichenko¹, Marina V. Shestakova¹, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

BACKGROUND: Male hypogonadism is associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM), therefore, it is of interest to study its clinical and epidemiological characteristics. These data are published, but their fragmentation and small sample sizes are a problem. A summary assessment of the combined primary data of the conducted studies will provide sufficient representativeness and will allow to extrapolate the results to the general Russian population with T2DM.

AIM: Assessment of the clinical and epidemiological characteristics and aggravating factors of male hypogonadism in T2DM in Russia.

MATERIALS AND METHODS: A Combining primary data (anamnesis, anthropometric indicators, laboratory tests) of full-design, cross-sectional, screening studies of hypogonadism in men with T2DM conducted on the territory of the Russian Federation in the period from 2005 to 2022. The groups were compared using the Mann-Whitney U-test for quantitative indicators and χ^2 with Yates' correction for qualitative ones. Differences were considered statistically significant with $p < 0,05$. The groups were compared using the Mann-Whitney U-test and χ^2 with Yates correction. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS: Hypogonadism was detected in 893 of 1576 men (56,7%) with T2DM. Patients with hypogonadism were statistically significantly older, had higher body mass index (BMI), worse glycemic control than eugonadal men. There was statistically significantly higher prevalence of macroangiopathies and polyneuropathy in hypogonadal patients.



CONCLUSION: The prevalence of male hypogonadism in T2DM 56,7%. Its development is due to age, obesity, worse glyce-mic control. Hypogonadism syndrome is associated with the development of diabetic macroangiopathy and polyneurop-athy. Severe violation of glyce-mic control (glycated hemoglobin (HbA_{1c}) 10% or more) significantly reduces testosterone production and increases the prevalence of hypogonadism.

KEYWORDS: testosterone; men; hypogonadism syndrome; diabetes mellitus

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром гипогонадизма у мужчин нередко сопровождает сахарный диабет 2 типа (СД2), при этом данные заболевания оказывают взаимное отягчающее влияние [1–3]. Так, известно, что ключевые компоненты метаболического синдрома, такие как ожирение и СД2, посредством различных механизмов подавляют гонадотропную функцию гипо-физа, приводя к дефициту тестостерона, который, в свою очередь, оказывает негативное воздействие на жировой и углеводный обмен, что в итоге формирует патологический «порочный круг» [4–7]. По сравнению со здоровыми мужчинами у лиц с СД2 в среднем уровень общего тестостерона на 2,5 нмоль/л ниже, а распространенность гипогонадизма выше по оценкам как отечественных [8–10], так и зарубежных исследований [7, 11–13] и может составлять более 50%. По данным И.А. Хрипун и соавт. (2021 г.), лабораторно подтвержденный гипогонадизм был выявлен у 124 (44,9%) из 276 включенных в анализ мужчин с СД2 [8]. А в исследовании Т.Ю. Демидовой и соавт. (2022 г.) данный показатель составил 50,81% (63 из 124 пациентов) [9]. В России за период с 2005 по 2022 гг. проведен ряд одно- и многоцентровых исследований, посвященных изучению клинко-эпидемиологических характеристик и отягчающих факторов синдрома гипогонадизма у мужчин с разной степенью контроля и длительностью СД2 и различной выраженностью избыточной массы тела [14–18]. Однако данные этих исследований никогда не анализировались интегративно, что снижало как статистическую мощность, так и репрезентативность. Суммарная оценка первичных данных вышеуказанных исследований, выполненных на различных по характеристикам и объему выборках пациентов, обеспечит достаточную репрезентативность данных и позволит экстраполировать результаты на российскую популяцию пациентов с СД2 в целом.

ЦЕЛЬ

Оценка клинко-эпидемиологических характеристик и отягчающих факторов синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Объединенный анализ данных, полученных в результате сплошных одномоментных скрининговых одно- [15, 17, 18] и многоцентровых [14, 16] неинтервенционных исследований, проведенных на территории Российской Федерации в период с 2005 по 2022 гг.

Место и время проведения исследования

Место проведения. В исследование были включены мужчины с СД2, обратившиеся за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

РФ, а также в другие медицинские организации различных регионов Российской Федерации [14–18]. Организация исследований в региональных центрах и обработка полученных данных осуществлялись под руководством ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России РФ.

Время исследования. Анализ материала, собранного в период с 2005 по 2022 гг.

Изучаемые популяции

Критерии включения: мужской пол, возраст 40–65 лет, установленный диагноз СД2 в соответствии с действующими рекомендациями [19].

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

Критерии исключения: не предусмотрены.

Описание медицинского вмешательства

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

Основной исход исследования

Показатель частоты встречаемости синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2, а также его связь с компенсацией углеводного обмена, наличием осложнений и получаемой сахароснижающей терапией.

Дополнительные исходы исследования

Оценка отягчающего влияния возраста и ожирения в отношении гипогонадизма.

Анализ в подгруппах

Проведено сравнение групп гипо- и эугонадных пациентов по всей выборке. Кроме того, выполнен дополнительный анализ групп мужчин в зависимости от возраста, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), индекса массы тела (ИМТ) для оценки ассоциации между частотой развития гипогонадизма, степенью его тяжести и возрастом, гликемическим контролем, выраженностью избыточной массы тела.

Методы

Анамнестические данные были получены путем опроса, а также анализа медицинской документации. При физикальном обследовании оценивалось состояние полового оволосения, грудных желез и наружных половых органов. Определение уровня общего тестостерона выполнялось с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе Vitros 3600 (Johnson and Johnson, США) методом усиленной хемилюминесценции в 4 из 5 включенных в анализ исследований [14–17], а также с помощью вы-

сокоэффективной жидкостной хроматографии с tandem-масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на хроматографе Agilent 1290 Infinity II, масс-спектрометре AB Sciex TripleQuad 5500 в последнем исследовании [18]. Референсные значения во всех случаях были одинаковы — лабораторным подтверждением гипогонадизма являлся уровень общего тестостерона сыворотки крови менее 12,1 нмоль/л. Уровень HbA_{1c} определялся методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с помощью автоматического анализатора BIO-RAD D10.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: не рассчитывался, в анализ были включены данные всех пациентов, соответствующих критериям включения [14–18].

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 8.0); количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов; сравнение групп осуществлялось непараметрическим методом χ^2 с поправкой Йейтса для качественных признаков и U-критерия Манна–Уитни — для количественных. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Включенные в объединенный анализ данных исследования были одобрены на заседаниях соответ-

ствующих локальных этических комитетов [14–18]. Поскольку все материалы для проведения данного анализа были получены из результатов рутинной клинической практики, подписание пациентами информированного согласия на участие в исследовании не требовалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники объединенного анализа исследований

В анализ были включены 1576 мужчин с СД2. Общая характеристика выборки пациентов представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

У всех мужчин, включенных в объединенный анализ, наблюдались те или иные неспецифические симптомы, потенциально являющиеся клиническими проявлениями синдрома гипогонадизма. При этом снижение уровня общего тестостерона было выявлено у 893 мужчин. Таким образом, частота встречаемости синдрома гипогонадизма составила 56,7%.

При сравнении групп гипо- и эугонадных пациентов были выявлены статистически значимые различия в ряде показателей (табл. 2).

Пациенты с гипогонадизмом были статистически значимо старше, имели худшие показатели гликемического контроля и более выраженное ожирение по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем тестостерона.

Таблица 1. Общая характеристика выборки пациентов

Показатель	[14], 2006 (n=335)	[15], 2006 (n=82)	[16], 2019 (n=554)	[17], 2022 (n=100)	[18], 2022 (n=505)	Σ (n=1576)
Возраст, лет	56 [51; 65]	53 [47; 61]	55 [50; 58]	45,5 [43; 48]	58 [52; 62]	55 [50; 60]
Уровень HbA_{1c} , %	7,8 [6,8; 9,4]	6,9 [6,3; 8,7]	7,3 [6,2; 8,9]	8,8 [6,9; 11,6]	8,6 [7,3; 10,2]	7,9 [6,6; 9,6]
Уровень общего тестостерона, нмоль/л	11,3 [8,2; 15,4]	8,5 [5,7; 11,9]	12,5 [9,1; 16,4]	12,8 [7,8; 15]	10,0 [7,4; 12,9]	11 [7,9; 14,74]
ИМТ, кг/м ²	29,4 [26,0; 32,4]	29 [25; 31]	30,6 [28,0; 34,3]	27,3 [26,0; 28,7]	31,8 [28,4; 35,9]	30 [27,1; 33,9]
Частота встречаемости гипогонадизма, %	50,4	75,6	48,0	41,0	70,3	56,7

Примечания: количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Сравнение пациентов по возрасту, уровням гликированного гемоглобина и общего тестостерона, индексу массы тела в зависимости от наличия гипогонадизма

Показатель	Гипогонадизм (n=893)	Гипогонадизма нет (n=683)	p
Возраст, лет	56 [50; 60]	55 [49; 59]	<0,001
Уровень HbA_{1c} , %	8,2 [6,8; 9,9]	7,6 [6,4; 9,2]	<0,001
Уровень общего тестостерона, нмоль/л	8,4 [6,7; 10,1]	15,7 [13,5; 18,6]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	31,0 [27,8; 35,1]	29,4 [26,5; 32,6]	<0,001

Примечания: U-критерий Манна–Уитни; количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 3. Сравнение пациентов по частоте встречаемости осложнений сахарного диабета 2 типа и получаемой сахароснижающей терапии в зависимости от наличия гипогонадизма

Показатель	Гипогонадизм (n=586)	Гипогонадизма нет (n=336)	p
Осложнения СД2, %			
Ретинопатия	42,7	43,5	0,870
Нефропатия	30,4	30,5	0,945
Полинейропатия	70,4	58,8	<0,001
ИБС	32,7	23,8	0,005
ОИМ в анамнезе	11,0	8,7	0,318
ОНМК в анамнезе	6,1	0,9	<0,001
СДС (все формы)	25,2	14,5	<0,001
Сахароснижающая терапия, %			
Диета, ПССТ, арГПП1	60,0	58,3	0,655
Инсулинотерапия (+базальный, +базис-болюс)	40,0	41,7	0,655

Примечания: χ^2 с поправкой Йейтса; качественные данные представлены в виде процентов. СД2 — сахарный диабет 2 типа; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СДС — синдром диабетической стопы; ПССТ — пероральная сахароснижающая терапия; арГПП1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1.

Оценка частоты встречаемости осложнений СД2 и анализ получаемой сахароснижающей терапии проводились только в 3 из 5 рассматриваемых исследований [14, 15, 18], в связи с чем сравнение пациентов по вышеуказанным показателям проведено отдельно (табл. 3).

В ходе сравнения пациентов с гипогонадизмом и его отсутствием по имеющимся осложнениям и сахароснижающей терапии была выявлена статистически значимо большая распространенность макроангиопатий (ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, синдром диабетической стопы (СДС)) и полинейропатии в группе больных с гипогонадизмом по сравнению с пациентами без такового. При этом достоверных различий в частоте встречаемости микроангиопатий (ретинопатия и нефропатия), а также острого инфаркта миокарда (ОИМ) получено не было. Значимых различий по принимаемой сахароснижающей терапии также выявлено не было.

Дополнительные результаты исследования

Учитывая статистически значимую разницу групп пациентов с гипогонадизмом и без него, в возрасте, массе тела и адекватности контроля углеводного обмена, а также достаточный суммарный объем выборки, мы провели дополнительный анализ в подгруппах пациентов с целью более детальной оценки влияния возрастного фактора, массы тела и контроля СД2 на частоту встречаемости синдрома гипогонадизма и уровень общего тестостерона.

В возрастной группе 40–49 лет частота встречаемости гипогонадизма составила 49,2%, что было статистически значимо ниже, чем в возрастной группе 50–59 лет — 57,1% ($p=0,014$), и тем более ниже, чем в возрастной группе 60–65 лет — 62,0% ($p<0,001$), при этом частота встречаемости гипогонадизма в группе 60–65 лет статистически значимо не отличалась от таковой в группе 50–59 лет ($p=0,112$). Таким образом, распространенность гипогонадизма увеличивается с возрастом, что более заметно в относительно молодой возрастной группе. Что касается уровня общего тестостерона, то он состав-

лял в возрастных группах: 40–49 лет — 11,6 [8,1; 15,1] нмоль/л, 50–59 лет — 11,0 [7,9; 14,7] нмоль/л, 60–65 лет — 11,0 [7,9; 14,2] нмоль/л. Статистически значимых различий по этому показателю выявлено не было ($p>0,05$ для всех пар сравнений).

Влияние выраженности ожирения было более заметным. Так, частота встречаемости гипогонадизма у лиц с ИМТ 29,9 кг/м² и менее составила 49,3%, что статистически значимо ниже, чем в группе мужчин с ИМТ 30,0–39,9 кг/м² — 60,7% ($p<0,001$), и тем более в сравнении с пациентами с ИМТ 40,0 кг/м² и более — 76,5% ($p<0,001$). Частота встречаемости гипогонадизма в группах мужчин с ИМТ 30,0–39,9 кг/м² и 40,0 кг/м² и более также статистически значимо различались ($p=0,003$). Уровни общего тестостерона у лиц с ИМТ 29,9 кг/м² и менее составили 12,2 [8,7; 16,0] нмоль/л и статистически значимо различались с показателями у мужчин при ИМТ 30,0–39,9 кг/м² — 10,6 [7,8; 14] нмоль/л ($p<0,001$) и ИМТ 40,0 кг/м² и более — 8,4 [6,4; 11,0] нмоль/л ($p<0,001$). Уровни общего тестостерона в группах мужчин с ИМТ 30,0–39,9 кг/м² и 40,0 кг/м² и более также статистически значимо различались ($p<0,001$). Таким образом, по мере увеличения массы тела как возрастает частота встречаемости гипогонадизма, так и уменьшаются уровни общего тестостерона.

Кроме того, получены статистически значимые различия в показателях частоты встречаемости гипогонадизма у мужчин с уровнем HbA_{1c} <6,5% — 44,8% в сравнении с мужчинами с уровнем HbA_{1c} 6,5–7,9% — 57,2% ($p<0,001$), с группой HbA_{1c} 8,0–9,9% — 57,7% и группой HbA_{1c} ≥10,0% — 66,6% ($p<0,001$). При этом частота встречаемости гипогонадизма статистически значимо не различалась у пациентов в группе HbA_{1c} 6,5–7,9% в сравнении с группой HbA_{1c} 8,0–9,9% ($p=1,0$), но различались в сравнении с группой HbA_{1c} ≥10,0% ($p=0,011$). Частоты встречаемости гипогонадизма в группах HbA_{1c} 8,0–9,9% и ≥10,0% также статистически значимо различались ($p=0,016$). Что касается уровня тестостерона, то у мужчин с уровнем HbA_{1c} <6,5% данный показатель

составил 12,5 [8,3; 15,6] нмоль/л и статистически значительно не отличался от наблюдаемого у пациентов в группе HbA_{1c} 6,5–7,9% — 11,0 [8,1; 15,0] нмоль/л ($p=0,08$), однако был статистически значимо более высоким, нежели в группах с HbA_{1c} 8,0–9,9% — 11,0 [8,0; 14,4] нмоль/л ($p=0,013$) и $HbA_{1c} \geq 10,0\%$ — 9,7 [7,2; 13,3] ($p<0,001$). Также уровни общего тестостерона статистически значимо не различались в группах HbA_{1c} 6,5–7,9% и HbA_{1c} 8,0–9,9% ($p=0,474$), но различались в сравнении с группой $HbA_{1c} \geq 10,0\%$ ($p=0,002$). Уровни тестостерона в группах HbA_{1c} 8,0–9,9% и $\geq 10,0\%$ статистически значимо различались ($p=0,011$).

Нежелательные явления

Не отмечались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У 56,7% мужчин с СД2 выявлен синдром гипогонадизма. Его развитие ассоциировано с ожирением и неудовлетворительным контролем углеводного обмена, а также дополнительным влиянием возрастного фактора.

Обсуждение основного результата исследования

Зарубежные и отечественные исследования демонстрируют высокую частоту встречаемости синдрома гипогонадизма у мужчин с СД2, при этом известным фактом является выраженная вариабельность данного показателя — от 15 до 80% по разным данным [7, 9, 11, 13, 20]. Что, вероятно, обусловлено рядом факторов: возрастом пациентов, наличием и выраженностью ожирения, степенью контроля СД2 [4, 21, 22]. Так, в одном из включенных в наш анализ отечественном исследовании 2005 г. с выборкой 82 стационарных пациентов средней возрастной группы с наличием множественных осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний частота встречаемости дефицита тестостерона составила 68–83% в зависимости от метода его выявления (68,3% при определении общего тестостерона методом ИФА и 83% при расчете его свободной фракции соответственно) [15]. Несоответствие показателей общего и свободного тестостерона связано с возрастным увеличением уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), приводящим к ускоренному падению концентрации свободного тестостерона на фоне его общего снижения [4]. В проводимом нами анализе оценка свободного тестостерона не осуществлялась в связи с малым объемом первичных данных по вышеуказанному показателю. Полученные нами данные сопоставимы с результатами недавнего одноцентрового исследования 2022 г., проведенного на выборке из 505 также стационарных коморбидных пациентов с определением общего тестостерона методом ВЭЖХ-МС/МС, в котором частота встречаемости синдрома гипогонадизма составила 70,3% [18]. При этом в многоцентровом отечественном исследовании, проведенном в 2019 г. среди 554 мужчин с СД2, распространенность гипогонадизма составила лишь 32,7% [16]. Стоит отметить, что выборка характеризовалась хорошим контролем углеводного обмена. Суммарный анализ первичных данных 5 отечественных исследований, проведенных в течение 18 лет среди стационарных и амбулаторных пациентов в различных ме-

дицинских центрах России, показал распространенность синдрома гипогонадизма среди мужчин с СД2 в российской популяции 56,7%.

Распространенность гипогонадизма увеличивается с возрастом. Полученные нами результаты сопоставимы с данными большинства зарубежных исследователей [22–26]. Так, средний уровень общего тестостерона в плазме существенно не меняется до 50–55 лет, а затем снижается со скоростью примерно 1% в год [26], в то время как свободный тестостерон начинает снижаться примерно с 35 лет [27, 28]. Однако Массачусетское исследование старения у мужчин демонстрирует несколько иные цифры: снижение секреции общего тестостерона происходит на 2,8% в год (согласно более ранним данным, на 0,4% в год), а свободного — на 2,5% в год (согласно более ранним данным, на 1,2% в год) [23, 24].

В основе патогенеза возрастного снижения выработки тестостерона лежит ряд процессов. Так, у пожилых мужчин изменяется характер секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ): возрастает частота пиков выброса гормона и снижается их амплитуда, что, по мнению некоторых ученых, может приводить к снижению чувствительности клеток Лейдига к стимулирующему влиянию ЛГ [29]. Кроме того, эти же работы демонстрируют нарушение пульсовой секреции тестостерона при сохранении базальной. При этом экзогенное введение гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) приводит к восстановлению ритма секреции ЛГ, что наглядно демонстрирует первичное нарушение на уровне гипоталамуса и роль его дисфункции в патогенезе возрастного андрогенного дефицита [30]. В то же время длительные инфузии ГнРГ у данной группы пациентов не приводят к полному восстановлению тестикулярной продукции тестостерона, что, вероятно, связано с параллельно развивающимся повреждением на уровне клеток Лейдига, которое прогрессирует по мере увеличения возраста пациентов [30–32].

Кроме того, не стоит забывать и об упомянутом выше возрастном увеличении синтеза ГСПГ печенью и ингибирующем влиянии непосредственно тестостерона на выработку ГСПГ.

Таким образом, в основе возрастного снижения уровня тестостерона можно выделить два ключевых патогенетических механизма: непосредственное снижение секреции тестостерона в яичках (снижение стимулирующего влияния ЛГ и дисфункция клеток Лейдига) и повышение концентрации ГСПГ.

Значимое влияние на сроки наступления возрастного мужского гипогонадизма оказывают тяжелые соматические заболевания, сдвигающие физиологические сроки наступления снижения секреции андрогенов в среднем на 5–7 лет. Среди хронических заболеваний, ускоряющих развитие возрастного андрогенного дефицита, основное значение имеют ожирение и СД2 [4].

Выявленная в нашей работе зависимость частоты встречаемости гипогонадизма и уменьшения уровней общего тестостерона от выраженности ожирения была продемонстрирована в различных исследованиях и обусловлена функциональным нарушением отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-яички [6, 7, 33–35]. В основе данного состояния лежит ряд механизмов. Так, известно, что фермент ароматаза

избыточной жировой ткани в повышенных количествах превращает андрогены (тестостерон и андростендион) в эстрогены [36, 37], которые подавляют (по амплитуде и частоте) секрецию как ГнРГ, так и ЛГ, что в итоге проявляется снижением уровня тестостерона в крови, т.е. вторичным, в подавляющем большинстве нормогонадотропным и потенциально обратимым при устранении ожирения, гипогонадизмом [34]. Кроме того, ранее была установлена неадекватно низкая секреция гонадотропинов при экзогенном введении ГнРГ мужчинам с СД2 и ожирением [38], а также показано, что гипогонадизм может развиваться в связи с резистентностью центральных гипоталамо-гипофизарных структур к лептину при ожирении и нарушением секреции ГнРГ и гонадотропинов на этом фоне [39]. Функциональное подавление регуляторных гормонов под действием вышеописанных факторов приводит к снижению их стимулирующего влияния на стероидогенез в клетках Лейдига.

Проведенный анализ исследований российской популяции показал, что сам по себе неудовлетворительный контроль углеводного обмена ассоциируется со снижением уровня тестостерона, что согласуется с рядом зарубежных публикаций [35, 40]. В основе патогенеза взаимного влияния гипергликемии и выработки тестостерона клетками Лейдига лежит, вероятно, ряд механизмов. Так, в недавних исследованиях было показано, что опосредованная гипергликемией активация Toll-like рецептора 4 (TLR4) в клетках яичек, особенно в клетках Лейдига, может вызывать окислительный стресс и воспаление, что, в свою очередь, приводит к дисфункции яичек [41, 42]. Более ранние исследования, в том числе на животных моделях, также демонстрируют повышение концентрации прооксидантных и снижение концентрации антиоксидантных веществ при СД [43, 44].

Что касается тестостерона, то он, вероятно, оказывает двойной эффект на углеводный обмен:

1. повышает чувствительность тканей к инсулину за счет прямого воздействия на экспрессию генов инсулинового рецептора В-подтипа (IR-β), субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS-1) протеинкиназы В (Akt-2), транспортера глюкозы 4 типа (GLUT4) [5, 45];
2. повышает стимулированную глюкозой секрецию инсулина за счет прямого воздействия на андрогенный рецептор в β-клетках, потенцирующий инсулинотропное действие глюкагоноподобного пептида-1 [46].

При этом в литературе не представлены исследования, демонстрирующие значение HbA_{1c} при котором сначала стоит приступить к коррекции углеводного обмена и только при достижении целевого уровня этого показателя оценивать и при необходимости корректировать андрогенный статус мужчины. В связи с этим вызывает интерес выявление этого уровня. По данным нашего анализа и недавнего исследования [17], однозначное негативное влияние на частоту встречаемости синдрома гипогонадизма и его тяжесть оказывает уровень HbA_{1c} более 9,9%, что требует первичной коррекции углеводного обмена с оценкой половых гормонов в динамике. В отношении уровней общего тестостерона существенное влияние на них оказывает также лишь выраженная декомпенсация углеводного обмена, характеризующаяся повышением уровня HbA_{1c} до 10,0% и более. Что касается пациентов с HbA_{1c} в интервале 6,5–9,9%, то точных доказательств

наличия ассоциаций между уровнем HbA_{1c} и выработкой тестостерона не выявлено. Согласно полученным нами данным, основное влияние на выработку тестостерона во всех группах исследования оказывает выраженность ожирения, вне зависимости от степени декомпенсации углеводного обмена, и лишь при уровне HbA_{1c} от 10% влияние декомпенсации углеводного обмена становится значимым.

По данным нашего анализа исследований российской популяции оказалось, что развитие гипогонадизма у мужчин с СД2 ассоциировано с макрососудистыми осложнениями (ИБС, СДС, ОНМК в анамнезе), что подтверждает значимость дефицита андрогенов в патогенезе атеросклеротических изменений сосудистой стенки, нарушений липидного обмена [18, 47–49]. В целом современные эпидемиологические исследования однозначно указывают на ассоциацию низкого уровня тестостерона крови с дислипидемией [50–52]. Мужчины с гипогонадизмом имеют проатерогенный профиль липопротеинов с низким уровнем липопротеинов высокой плотности и высоким уровнем триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. В нашем исследовании мы не оценивали липидный профиль пациентов в связи с недостаточным объемом первичных данных по этим показателям. Что касается полученных данных по ОИМ, то отсутствие значимых различий в частоте перенесенных ОИМ, вероятно, может быть связано с высокой частотой безболевых форм ишемии миокарда и недостаточной выявляемостью ОИМ в связи с этим [21].

Кроме того, получены данные об ассоциации гипогонадизма с развитием диабетической нейропатии. Это согласуется с имеющимися немногочисленными данными о том, что метаболиты тестостерона, а также фармакологические средства, повышающие его уровень, являются нейротропными и рассматриваются рядом авторов как протективные средства против диабетической периферической нейропатии и диабетической энцефалопатии [53, 54].

Проведенный нами анализ не продемонстрировал различий в частоте встречаемости микроангиопатий (ретинопатия и нефропатия), что, вероятно, указывает на отсутствие выраженного влияния гипогонадизма на патогенез данных диабетических осложнений.

Значимых различий в характере принимаемой сахароснижающей терапии также выявлено не было.

Ограничения исследования

Учитывая ассоциацию неудовлетворительного контроля углеводного обмена и ожирения с дефицитом тестостерона, можно сделать вывод, что тяжесть данных состояний может влиять на частоту встречаемости гипогонадизма в других выборках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром гипогонадизма был выявлен у 56,7% мужчин с СД2. Его развитие обусловлено возрастом, ожирением, нарушением контроля углеводного обмена. Синдром гипогонадизма ассоциирован с развитием диабетических макроангиопатий и полинейропатии. Выраженное нарушение контроля углеводного обмена (HbA_{1c} 10% и более) снижает выработку тестостерона и повышает распространенность гипогонадизма.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник 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. Чернова М.О. — сбор и обработка научного материала, написание текста; Есауленко Д.И. — сбор и обработка научного материала; Роживанова Е.Р. — сбор литературного материала,

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

- Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):725-733. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0321>
- Kumari N, Khan A, Shaikh U, et al. Comparison of testosterone levels in patients with and without type 2 diabetes. *Cureus*. 2021;169(6):725-733. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.16288>
- Li S, Zhao Y, Yang Y, et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy in patients with type 2 diabetes mellitus or metabolic syndrome: A meta-analysis. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/4732021>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №6. — С. 78-80. [Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Guidelines for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):78-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662678-80>
- Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Saad F. Mechanisms underlying the metabolic actions of testosterone in humans: A narrative review. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(1):18-28. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14206>
- Lapaaw B, Kaufman J-M. Management of endocrine disease: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(6):R167-R183. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0394>
- Kumar M, Dutta D, Anne B, et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2014;183(6):481. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S50777>
- Хрипун И.А., Воробьев С.В. Влияние тестостерона на функцию эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. — 2021. — Т. 2. — №3. — С. 78-85. [Khripun IA, Vorobyev SV. Effect of testosterone on endothelial function in men with type 2 diabetes mellitus. *South Russ J Ther Pract*. 2021;2(3):78-85. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-3-78-85>
- Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В., Касимова А.М. Метаболические и сердечно-сосудистые особенности течения сахарного диабета 2-го типа у мужчин с гипогонадизмом // *Медицинский совет*. — 2022. — Т. 16. — №10. — С. 34-39. [Demidova TY, Skuridina DV, Kasimova AM. Metabolic and cardiovascular features of the course of type 2 diabetes mellitus in men with hypogonadism. *Med Counc*. 2022;2(10):34-39. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-34-39>
- Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Адонина Е.В. Мужское здоровье: вопросы инволюции и революционные решения // *Фарматека*. — 2008. — Т. 9. — №163. — С. 39-43. [Vertkin AL, Arinina EN, Adonina EV. Muzhskoe zdorov'e: voprosy involutsii i revoliutsionnye resheniya. *Farmateka*. 2008;9(163):39-43. (In Russ.)].
- Мамедгасанов Р.М., Мехтиева Т.В. Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция у мужчин репродуктивного возраста с сахарным диабетом 2-го типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №1. — С. 3-7. [Mamedgasanov RM, Mekhtieva TV. Age-related androgen deficiency and erectile dysfunction in men of the reproductive age presenting with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(1):3-7. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20135913-7>
- Ding EL, Song Y, Ma FK, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(11):1288-1299. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1288>
- Agarwal P, Singh P, Chowdhury S, et al. A study to evaluate the prevalence of hypogonadism in Indian males with Type-2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(1):64. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196008>
- Rozhivanov RV, Melnichenko GA, Suntsov YI, Kalinchenko SY. Erectile dysfunction in patients with Diabetes mellitus. *Endocrinology (Bulg.)*. 2006;(2):3-5.
- Rozhivanov RV, Essaoulenco DI, Kalinchenko SY. The prevalence of hypogonadism in patients with diabetes mellitus type 2 (DMT2). *The Aging Male*. 2006;9(1):27.
- Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 536-541. [Melnichenko GA, Shestakova MV, Rozhivanov RV. The clinical and epidemiological characteristics of hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(6):536-541. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10211>
- Есауленко Д.И., Роживанов Р.В., Шишкина В.В., Закурдаев В.А. Дефицит тестостерона при сахарном диабете II типа с разной степенью компенсации углеводного обмена // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2022. — Т. 18. — №2. — С. 223-226. [Yesaulenko DI, Rozhivanov RV, Shishkina VV, Zakurdaev VA. Testosterone deficiency in type 2 diabetes mellitus with varying degrees of carbohydrate metabolism compensation. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2022;18(2):223-226. (In Russ.)].
- Роживанов Р.В., Чернова М.О., Мельниченко Г.А., и др. Частота встречаемости иотягочающие факторы синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 338-346. [Rozhivanov RV, Chernova MO, Mel'nichenko GA, et al. The incidence and aggravating factors of male hypogonadism in type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2022;25(4):338-346. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12913>
- Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика* / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. — М.: ООО Издательство Медицинское информационное агентство; 2011. 801 с. [Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika. Ed by Dedov II, Shestakova MV. Moscow: OOO Izdatel'stvo Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 801 p. (In Russ.)].
- Cheung KKT, Luk AOY, So WY, et al. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: A review of current evidence. *J Diabetes Invest*. 2015;6(2):112-123. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12288>
- 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 AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>

22. Zarotsky V, Huang M-Y, Carman W, et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology*. 2014;2(6):819-834. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.274>
23. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts male aging study. *J Urol*. 1994;151(1):54-61. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)34871-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)34871-1)
24. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):589-598. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8201>
25. Khosla S. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: A key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7):2266-2274. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.83.7.2266>
26. Vermeulen A. Commentary to the article—low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone are associated with smaller, denser low density lipoproteins in normoglycemic men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1822. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.5.4821-3>
27. Swerdloff R, Wang K. Androgens and the aging male. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 Sep;18(3):349-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.03.011>
28. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):724-731. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7219>
29. Veldhuis JD, Zwart A, Mulligan T, Iranmanesh A. Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):529-535. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7200>
30. Spratt DI, Finkelstein JS, Butler JP, et al. Effects of increasing the frequency of low doses of gonadotropin-releasing hormone (gnrh) on gonadotropin secretion in GnRH-deficient men*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(6):1179-1186. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.64.6.1179>
31. Veldhuis JD, Urban RJ, Lizarralde G, et al. Attenuation of luteinizing hormone secretory burst amplitude as a proximate basis for the hypoandrogenism of healthy aging in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(3):707-713. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.75.3.1517359>
32. Hammar M. Impaired in vitro testicular endocrine function in elderly men. *Andrologia*. 2009;17(5):444-449. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1985.tb01039.x>
33. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: A longitudinal study in european men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1396-1404. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4184>
34. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2009. — Т. 6. — №3. — С. 39-42. [Savel'eva LV, Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Fadeev VV. Normogonadotropic hypogonadism in men with obesity. *Obesity and metabolism*. 2009;6(3):39-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5243>
35. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1186-1192. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1649>
36. Vinik AI, Richardson DW. Erectile dysfunction in diabetes. *Diabetes Reviews*. 1998;6(6):16-34.
37. Vinik A, Richardson D. Etiology and treatment of erectile failure in diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*. 2002;2(6):501-509. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-002-0120-4>
38. Kim SC, Ahn SY, Park SH, et al. A comparison of the relaxation responses of isolated cavernosal smooth muscles by endothelium-independent and endothelium-dependent vasodilators in diabetic men with impotence. *J Korean Med Sci*. 1995;10(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.1995.10.1.1>
39. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod*. 1999;60(2):216-222. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod60.2.216>
40. Ho C-H, Jaw F-S, Wu C-C, et al. The prevalence and the risk factors of testosterone deficiency in newly diagnosed and previously known type 2 diabetic men. *J Sex Med*. 2015;12(2):389-397. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12777>
41. Karpova T, de Oliveira AA, Naas H, et al. Blockade of Toll-like receptor 4 (TLR4) reduces oxidative stress and restores phospho-ERK1/2 levels in Leydig cells exposed to high glucose. *Life Sci*. 2020;245:117365. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117365>
42. Naas H, de Oliveira AA, Karpova T, Nunes KP. Toll-like receptor 4 (TLR4) as a possible pathological mechanism in hyperglycemia-associated testicular dysfunction. *Med Hypotheses*. 2019;127:116-119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.04.010>
43. Shrilatha B. Occurrence of oxidative impairments, response of antioxidant defences and associated biochemical perturbations in male reproductive milieu in the Streptozotocin-diabetic rat. *Int J Androl*. 2007;30(6):508-518. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00748.x>
44. Newsholme P, Haber EP, Hirabara SM, et al. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *J Physiol*. 2007;583(1):9-24. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.135871>
45. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(1):82-91. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1518>
46. Xu W, Morford J, Mauvais-Jarvis F. Emerging role of testosterone in pancreatic β cell function and insulin secretion. *J Endocrinol*. 2019;240(3):R97-R105. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0573>
47. Olaniyi KS, Badejogbin OC, Saliu SB, Olatunji LA. Rescue effect of sodium acetate in diabetes mellitus-associated testicular dysfunction is accompanied by PCSK9 modulation. *Biochimie*. 2021;184(3):52-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.02.004>
48. Akinloye O, Blessing Popoola B, Bolanle Ajadi M, et al. Hypogonadism and metabolic syndrome in Nigerian male patients with both type 2 diabetes and hypertension. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(1):52-62. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.10749>
49. Blaya R, Thomaz LDGR, Guilhermano F, et al. Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components. *Aging Male*. 2016;19(2):85-89. doi: <https://doi.org/10.3109/13685538.2016.1154523>
50. Mäkinen JI, Perheentupa A, Ijala K, et al. Endogenous testosterone and serum lipids in middle-aged men. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):688-693. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.009>
51. Van Pottelbergh I, Braeckman L, De Bacquer D, et al. Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis*. 2003;166(1):95-102. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00308-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00308-8)
52. Feingold KR, Brinton EA, Grunfeld C. *The effect of endocrine disorders on lipids and lipoproteins*. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020.
53. Giatti S, Mastrangelo R, D'Antonio M, et al. Neuroactive steroids and diabetic complications in the nervous system. *Front Neuroendocrinol*. 2018;48:58-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.07.006>
54. Roglio I, Bianchi R, Giatti S, et al. Testosterone derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(9):1158-1168. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7002-5>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Чернова Мария Олеговна, аспирант [Maria O. Chernova, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>; eLibrary SPIN: 7765-3872, e-mail: maryblack22@mail.ru

Есауленко Дмитрий Игоревич, к.м.н. [Dmitry I. Esaulenko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6148-8834>; eLibrary SPIN: 2983-7767; e-mail: desaulenko79@gmail.com

Роживанова Екатерина Романовна, клинический ординатор [Ekaterina R. Rozhivanova, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-7234>; eLibrary SPIN: 4459-1159; e-mail: erozhivanova@mail.ru

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Чернова М.О., Есауленко Д.И., Роживанова Е.Р., Роживанов Р.В., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации: объединенный анализ данных исследований за период 2005–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 4–12. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12978>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chernova MO, Esaulenko DI, Rozhivanova ER, Rozhivanov RV, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Clinical and epidemiological characteristics of male hypogonadism in type 2 diabetes in Russia: combined analysis of study data for the period 2005–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):4–12. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12978>

ИНДЕКС DISSE И СВОБОДНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ КАК МАРКЕРЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ИХ СВЯЗЬ С ГОСПИТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ ГЛИКЕМИЧЕСКИМ СТАТУСОМ



© Н.А. Безденежных^{1*}, А.Н. Сумин¹, А.В. Безденежных¹, А.А. Кузьмина¹, А.В. Цепочкина¹, А.С. Первушкина², С.Т. Петросян³, О.Л. Барбараш^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово

²Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово

³Сибирский государственный медицинский университет, Томск

ЦЕЛЬ. Изучить различные расчетные индексы инсулинорезистентности (ИР), в том числе основанные на уровне свободных жирных кислот (СЖК), и их связь с клиническими характеристиками пациентов и госпитальными осложнениями коронарного шунтирования (КШ) у лиц с нарушениями углеводного обмена (НУО) и нормогликемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Включены 708 последовательных пациентов, прооперированных методом КШ в 2011–2012 гг. в НИИ КПССЗ г. Кемерово. Все пациенты подверглись исследованию гликемического статуса. Проанализированы предоперационные показатели, характеристики КШ, госпитальные осложнения в 2 группах, разделенных по окончательному гликемическому статусу: группа 1 — пациенты с НУО (сахарным диабетом 2 типа (СД2) и предиабетом), n=266; группа 2 — пациенты без НУО, n=442. СЖК и инсулин натощак в плазме были определены у 383 последовательных пациентов всей выборки, у этих же пациентов были рассчитаны индексы ИР Disse, QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) и Revised-QUICKI.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведение скрининга перед КШ позволило увеличить число пациентов с установленным СД2 с 15,2 до 24,1%, число лиц с предиабетом — с 3,0 до 13,4%, общее число лиц с любыми установленными НУО — с 18,2 до 37,5%.

В группе НУО были большими общий процент значимых госпитальных осложнений (25,2% vs 17,0%, p=0,007), прогрессирование почечной недостаточности (6,3% vs 2,9%, p=0,021), полиорганная недостаточность (4,5% vs 1,7%, p=0,039), значимые осложнения стеральной раны (6,3% vs 2,9%, p=0,018), чаще проводились экстракорпоральная коррекция гомеостаза (3,7% vs 1,1%, p=0,020) и неотложные операции на артериях нижних конечностей (1,5% vs 0%, p=0,039).

По результату многофакторного анализа индекс Disse стал предиктором конечной точки (длительность госпитализации после КШ >10 дней или любое значимое осложнение КШ) в нескольких регрессионных моделях (отношение шансов (ОШ) 1,060 в одной из моделей; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,016–1,105; p=0,006). Также независимыми предикторами конечной точки стали: женский пол, возраст, индекс массы тела, длительность искусственного кровообращения, размеры левого предсердия, конечный диастолический размер левого желудочка, СД2, средняя гликемия в 1-е сутки после КШ, недостижение целевого диапазона периоперационной гликемии, а также уровень СЖК (ОШ 3,335; 95% ДИ 1,076–10,327; p=0,036).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведение скрининга НУО перед КШ позволяет значимо увеличить число известного предиабета и СД2. В группе НУО наблюдалось больше значимых госпитальных осложнений КШ в сравнении с группой нормогликемии. Индекс ИР Disse, СЖК, послеоперационная гликемия — независимые предикторы длительного пребывания в стационаре или послеоперационных осложнений КШ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: реваскуляризация миокарда; нарушение гликемии натощак; нарушение толерантности к глюкозе; сахарный диабет 2 типа; свободные жирные кислоты; индекс Disse, Revised-QUICKI

DISSE INDEX AND FREE FATTY ACIDS AS MARKERS OF INSULIN RESISTANCE AND THEIR ASSOCIATION WITH HOSPITAL OUTCOMES OF CORONARY BYPASS SURGERY IN PATIENTS WITH DIFFERENT GLYCEMIC STATUS

© Natalia A. Bezdenzhnykh^{1*}, Alexey N. Sumin¹, Andrey V. Bezdenzhnykh¹, Anastasia A. Kuzmina¹, Anna V. Tsepokina¹, Alena S. Pervushkina², Satenik T. Petrosyan³, Olga L. Barbarash^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

²Kemerovo state medical institution, Kemerovo, Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

AIM: to analyze various indices of insulin resistance and plasma free fatty acid (FFA) levels, and their association with the pre-operative status and in-hospital complications after coronary artery bypass grafting (CABG) in normoglycemic patients and patients with carbohydrate metabolism disorders (CMD).



MATERIALS AND METHODS: The study included 708 patients who underwent CABG. The glycemic status, preoperative parameters, the specifics of surgical intervention, in-hospital complications were analyzed. The patients were divided into 2 groups: Group 1 (n=266) — patients with CMD (type 2 diabetes mellitus (T2DM) and prediabetes); Group 2 (n=442) — patients without CMD. Plasma FFA and fasting plasma insulin levels were determined, the Disse index, the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI), revised QUICKI were estimated in 383 patients.

RESULTS: Screening prior to CABG increased the number of patients with T2DM from 15.2% to 24.1%, prediabetes – from 3.0% to 13.4%, with any CMD – from 18.2% to 37.5%.

Patients with CMD showed a higher percentage of significant hospital complications (25.2% vs 17.0%, $p=0.007$), progression of renal failure (6.3% vs 2.9%, $p=0.021$), multiple organ failure (4.5% vs 1.7%, $p=0.039$), sternal wound complications (6.3% vs 2.9%, $p=0.018$), renal replacement therapy (3.7% vs 1.1%, $p=0.020$), surgery on peripheral arteries (1.5% vs 0%, $p=0.039$). According to the results of multivariate analysis, the Disse index turned out to be a significant predictor of the end point (hospital stay >10 days or any significant complication CABG) in several regression models (OR 1.060 in one of the models; 95% CI 1.016–1.105; $p=0.006$). Independent predictors of the end point were: female gender, age, body mass index, cardiopulmonary bypass duration, left atrium size, left ventricular end diastolic dimension, T2DM, FFA levels (OR 3.335; 95% CI 1.076–10.327; $p=0.036$), average postoperative glycemia on the 1st day after CABG, failure to achieve the target range of perioperative glycemia.

CONCLUSION: Screening for CMD prior to CABG can significantly increase the number of patients with diagnosed CMD. Significant in-hospital complications after CABG tend to be more prevalent in patients with CMD compared with normoglycemic patients. Insulin resistance index Disse, FFA, postoperative glycemia are independent predictors of prolonged hospital stay or postoperative complications of CABG.

KEYWORDS: myocardial revascularization; impaired fasting glucose; impaired glucose tolerance; type 2 diabetes mellitus; free fatty acids; insulin resistance indices; Disse index; revised QUICKI

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема коморбидности ишемической болезни сердца (ИБС) и нарушений углеводного обмена (НУО) у пациентов, нуждающихся в хирургическом восстановлении коронарного кровотока, очень актуальна в мире [1–4]. Доля лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и предиабетом среди пациентов, подвергающихся коронарному шунтированию, велика и растет с каждым годом [1, 2, 4, 5]. Ученые всего мира работают над улучшением результатов открытых кардиохирургических вмешательств у пациентов с СД: определены оптимальные цели гликемии, совершенствуются способы подготовки, оценки риска и периоперационного ведения. Отчасти это удалось — в последние годы отмечается значительное снижение частоты госпитальных осложнений после коронарного шунтирования (КШ) и смертности среди больных диабетом, но эта проблема пока далека от полного разрешения [2, 5].

Помимо гипергликемии при НУО, важным аспектом проблемы коморбидности при коронарной реваскуляризации является изучение инсулинорезистентности (ИР), которая может иметь место даже при отсутствии манифестных НУО и обладать собственным влиянием на течение ИБС [6]. Резистентность к инсулину играет важную роль в патофизиологии СД2, ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском и атерогенной дислипидемией и является центральным компонентом кластера метаболических нарушений, которые включают метаболический синдром.

Повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК) является важным звеном в возникновении и прогрессировании ИР и эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях [7, 8]. В свою очередь, ИР усиливает липолиз с образованием избытка жирных кислот. Уровень СЖК плазмы является косвенным маркером ИР и входит в формулы нескольких расчетных индексов ИР — Revised-QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index — Количественный индекс проверки чувствитель-

ности к инсулину), Disse [9–11]. Доказано, что ИР, определяемая с помощью расчетных индексов, а также уровень СЖК являются предикторами тяжести коронарного и некоронарного атеросклероза, неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС [12–14].

В отношении прогноза КШ роль ИР и СЖК как одного из ее маркеров четко не определена, имеются лишь единичные сообщения о связи расчетных индексов ИР и СЖК с частотой послеоперационных осложнений КШ [15, 16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение различных расчетных индексов ИР, в том числе основанных на уровне сывороточных СЖК, и их связи с клиническими характеристиками пациентов и значимыми госпитальными осложнениями, НУО и нормогликемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн, место и время проведения исследования.

Одномоментное ретроспективное одноцентровое регистровое исследование. С 22 марта 2011 по 22 марта 2012 гг. в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) проводилось регистровое исследование «Регистр коронарного шунтирования». Наблюдение пациентов проводилось с момента поступления в кардиологическое отделение НИИ КПССЗ для подготовки к КШ и заканчивалось моментом выписки пациента из стационара на амбулаторное лечение после вмешательства. Таким образом, наблюдение включало этап предоперационной подготовки, саму операцию и ранний послеоперационный период. В регистр КШ последовательно включались все пациенты, поступившие в хирургическую клинику НИИ КПССЗ с 22 марта 2011 по 22 марта 2012 гг. для проведения КШ. Дизайн исследования представлен на рис. 1. Всего в регистр были включены

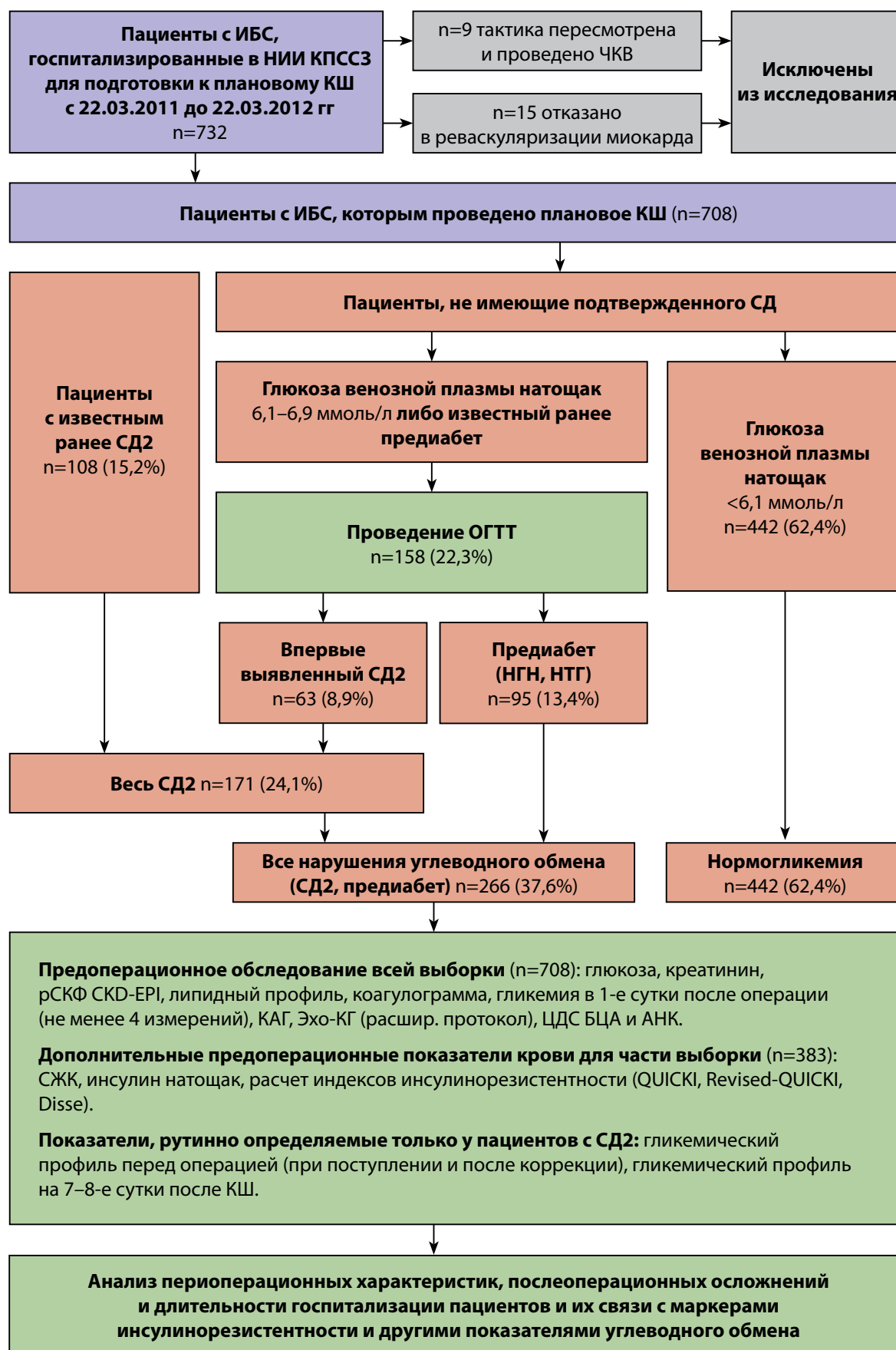


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечания: КШ — коронарное шунтирование; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; НГН — нарушение гликемии натощак; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ОГТТ — оральный глюкозотолерантный тест; ЦДС — цветное дуплексное сканирование; БЦА — брахиоцефальные артерии; АНК — артерии нижних конечностей; рСКФ CKD-EPI — расчетная скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); КАГ — коронарная ангиография; QUICKI — Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; СЖК — свободные жирные кислоты; Эхо-КГ — Эхо-кардиография; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

732 последовательных пациента с ИБС, которым планировалось КШ, у 9 из них в связи с тяжестью состояния или анатомией коронарного русла тактика была пересмотрена с открытого вмешательства на чрескожное, 15 отказано в реваскуляризации миокарда. Таким образом, КШ проведено 708 пациентам, вошедшим в основное регистровое исследование. Критерии включения: подписание информированного согласия, проведение планового КШ. Пациентам с пограничной гипергликемией натощак (6,1–6,9 ммоль/л (110–125 мг/дл)) и без ранее установленного СД, а также пациентам с ранее известным предиабетом и при отсутствии противопоказаний был проведен пероральный тест толерантности к глюкозе. Если результатов нескольких исследований натощак, постпрандиальной гликемии было достаточно для установления диагноза диабета, пероральный тест толерантности к глюкозе не проводился. Диагноз СД2 и других нарушений углеводного обмена (НУО) был установлен эндокринологом в соответствии с действующими критериями современной классификации СД и других нарушений гликемии [4]. На основании выборки из этого же регистра КШ нашим авторским составом опубликована статья с другими целями, задачами и результатами [5], в связи с чем описание материалов и методов в них может закономерно пересекаться с данной статьей.

Описание процедуры коронарного шунтирования

КШ осуществляли в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кардиоплегии, на работающем сердце в условиях параллельного ИК и на работающем сердце по методике OPCAB (off-pump coronary artery bypass) без использования ИК. Операции в условиях параллельного ИК выполняли в режиме системной нормотермии с использованием вакуумных стабилизационных систем Octorus. Решение о проведении КШ принималось мультидисциплинарной командой с учетом действующих на тот момент времени национальных и международных рекомендаций. Всем пациентам не менее чем за 5 дней до КШ отменялась антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота и/или клопидогрел). Пациенты, у которых чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) проводилось менее чем за 12 мес до КШ, на этапе предоперационной подготовки получали низкомолекулярный гепарин с переводом на непрерывную внутривенную инфузию нефракционированного гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) за 12–18 ч до операции.

Методы и периоперационное ведение пациентов

Всем пациентам с установленным СД2 перед КШ определялся уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) гемолизированной цельной крови турбидиметрическим ингибиторным иммуноанализом. Определение HbA_{1c} (%) проводилось в соответствии со стандартами DCCT. Всем пациентам с СД2 проводился суточный контроль гликемии в динамике с последующим осмотром эндокринолога и подбором сахароснижающей терапии. Предоперационная подготовка пациентов с СД2 включала достижение целевых уровней показателей углеводного обмена под контролем эндокринолога, отмену пероральных сахароснижающих препаратов, назначе-

ние инсулина по показаниям (базис-болюсная схема либо инсулин короткого действия). Периоперационно у всех пациентов проводились контроль гликемии в реанимационном отделении, купирование гипергликемии с помощью инсулина короткого действия (внутривенно, подкожно) с последующим контролем эффективности терапии. Периоперационное управление гликемией осуществлялось в соответствии с актуальными на тот момент времени национальными рекомендациями [17].

СЖК и инсулин натощак были определены у 383 пациентов указанной выборки, у этих же пациентов были рассчитаны индексы инсулинорезистентности Disse и QUICKI, Revised-QUICKI. Для определения СЖК использовались реактивы Thermo Fisher Scientific (Германия). Определение уровня инсулина проводили с помощью тест-систем Accu-Bind ELISA Microwells фирмы Monobind Inc BCM Diagnostics (Германия).

Индекс Disse рассчитывался по уравнению:

$$\text{Disse} = 12 \times (2,5 \times [\text{ХС ЛПВП/общий холестерин (ммоль/л)}] - [\text{СЖК}]) - [\text{инсулин}].$$

Поскольку значение индекса Disse всегда меньше нуля, увеличение значения индекса соответствует снижению ИР [10].

Расчет индекса QUICKI проводился по формуле:

$$\text{QUICKI} = 1 / (1 / (\log (\text{глюкоза}) + \log (\text{инсулин}))).$$

Индекс Revised-QUICKI рассчитывался по формуле:

$$\text{Revised-QUICKI} = 1 / (\log (\text{глюкоза}) + \log (\text{инсулин}) + \log (\text{СЖК})) [9].$$

Уменьшение индексов QUICKI и Revised-QUICKI соответствовало снижению ИР. Все описанные в формулах ИР показатели определялись в сыворотке крови натощак.

В качестве значимых госпитальных осложнений КШ учитывались интра- и послеоперационный инфаркт миокарда (ИМ), который устанавливался при наличии «нового» зубца Q на ЭКГ, изменений сегмента ST-T, сопровождающихся снижением фракции выброса левого желудочка и/или повышением уровня тропонина I; сердечная недостаточность, требующая инотропной поддержки; пароксизмы фибрилляции предсердий; инсульт; острое повреждение почек; полиорганная недостаточность; пневмонии; дыхательная недостаточность; требующий плевральной пункции гидроторакс; различные осложнения со стороны стеральной раны: длительная экссудация (наличие серозного отделяемого без диастаза краев раны, заживление первичным натяжением), гнойные осложнения (с выраженной воспалительной реакцией, диастазом краев раны, заживление вторичным натяжением), диастаз грудины, медиастинит, кровотечение, ремедиастинотомия. Анализировалась госпитальная смертность (все случаи смерти после КШ за время пребывания в стационаре). В качестве дополнительного исхода анализировалась комбинированная конечная точка: длительность госпитализации более 10 дней или любое значимое госпитальное осложнение, описанное выше.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета программ STATISTICA 8.0. Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Ввиду того, что распределение всех количественных признаков

отличалось от нормального, они описывались с использованием медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей (25 и 75-го процентиля). Для сравнения групп применялись критерии Манна–Уитни и χ^2 (хи-квадрат). При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йейтса. Для оценки связи бинарного признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировалось несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций. Критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Этическая экспертиза

Исследования были выполнены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол данного исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (Протокол №7 заседания Локального этического комитета от 26 апреля 2017 г.). Протокол регистра КШ был утвержден ранее в 2011 г. на Ученом совете НИИ КПССЗ от 05.11.2011 г. До момента проведения исследования у всех пациентов были получены письменные информированные согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведение скрининга перед КШ позволило дополнительно выявить СД2 у 8,9% ($n=63$) обследованных пациентов, предиабет — у 10,4% ($n=74$) (рис. 1). Это увеличило число пациентов с установленным СД2 с 15,2% ($n=108$) до 24,1% ($n=171$), число лиц с предиабетом — с 3,0% ($n=21$) до 13,4% ($n=95$), общее число лиц с любыми установленными НУО — с 18,2% ($n=129$) до 37,5% ($n=266$). Более трети случаев СД2 (36,8%) и подавляющее большинство случаев предиабета (78,0%) было выявлено при дополнительном предоперационном обследовании. После проведения скрининга из 95 пациентов с предиабетом $n=7$ (7,3%) имели сочетание нарушения гликемии натощак (НГН) с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), $n=29$ (30,5%) — изолированное НГН, $n=52$ (54,7%) — изолированное НТГ.

Для дальнейшего анализа сформирована следующая выборка. 708 пациентов разделены на 2 группы по гликемическому статусу: группа 1 — пациенты с НУО (СД2 или предиабет (НГН, НТГ), $n=266$), группа 2 — пациенты без установленных НУО ($n=442$).

Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Пациенты двух групп не различались по медиане возраста, в группе предиабета и СД2 было значительно меньше мужчин и курящих лиц. Среди пациентов с НУО (группа 1) в сравнении с нормогликемией (группа 2) были большими медиана индекса массы тела ($p<0,001$), распространенность ожирения ($p<0,001$) и артериальной гипертензии ($p=0,014$). Пациенты двух групп не различались по частоте кардиоваскулярных событий и вмешательств на сосудах в анамнезе, результатам предоперационной оценки риска (табл. 1). Группы были сопоставимы по частоте сочетанных операций, дли-

тельности операции и времени ИК и пережатия аорты, интраоперационной кровопотере (табл. 1). Пациенты с НУО дольше находились в стационаре после КШ в сравнении с лицами без НУО — различия были значимыми и по медиане дней пребывания в стационаре ($p=0,015$), и по доле лиц, находившихся дольше 10 дней ($p=0,005$) и дольше 30 дней ($p=0,024$).

Пациенты группы 1 чаще получали бета-блокаторы и антагонисты кальция перед операцией (табл. 1). Сахароснижающую медикаментозную терапию получали только пациенты с СД2 ($n=171$) из 1-й группы НУО, она описана в табл. 1. Половина пациентов с СД2 принимали пероральные сахароснижающие препараты до госпитализации, 22,8% получали инсулин. Большинство пациентов до госпитализации получали метформин и препараты сульфонилмочевины. Обращает на себя внимание низкая частота приема новых сахароснижающих препаратов (табл. 1).

Лабораторные данные представлены в табл. 2. Всем пациентам с установленным СД2 перед операцией проводился анализ гликемического профиля (в первые дни после поступления в стационар и после коррекции сахароснижающей терапией). По результату анализа гликемии в динамике показатели глюкозы натощак и после коррекции улучшились как для глюкозы натощак (медиана уменьшилась с 8,0 и 6,7 ммоль/л), так и для постпрандиальной глюкозы (медиана уменьшилась с 10,0 до 8,6 ммоль/л, табл. 2).

Проанализирована гликемия в 1-е сутки после операции (не менее 4 измерений этапа отделения реанимации) и на 7–8-е сутки после операции (в отделении кардиохирургии) (табл. 2). Большой процент пациентов в группе НУО имели недостижение целевого диапазона (средняя гликемия в 1-е сутки после КШ >10 ммоль/л): в группе НУО — 68%, в группе без установленных НУО процент гипергликемии тоже был достаточно высоким — 32%. Значительное превышение целевых значений (средняя гликемия в 1-е сутки после КШ >14 ммоль/л) отмечалось у 12,4 и 4,8% групп 1 и 2 соответственно (табл. 2).

В группе 1 была значимо выше медиана глюкозы венозной крови и СЖК ($p<0,001$). При этом медианы уровней инсулина и рассчитанные индексы IP Disse и QUICKI были сравнимыми.

В группе НУО медиана уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) была ниже ($p=0,004$), а триглицеридов — значимо выше ($p<0,001$), чем в группе нормогликемии. Пациенты двух групп не различались по показателям фильтрации почек и коагулограммы, за исключением уровня растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), медиана которого была выше в группе НУО (табл. 2).

По результатам эхокардиографии в группе НУО были большими медиана размера левого предсердия ($p<0,001$), масса миокарда левого желудочка (ЛЖ) по Devereaux и Reichek ($p=0,012$) и индекс относительной толщины стенки ЛЖ ($p=0,013$, табл. 3). Кроме того, в группе НУО было меньшим отношение раннего и позднего диастолического трансмитрального потока (Е/А, $p=0,005$). Остальные эхокардиографические показатели были сравнимыми. Не было различий между группами по числу пораженных магистральных коронарных артерий и по частоте некоронарных стенозов (табл. 3).

Таблица 1. Анамнестическая и клиническая характеристика пациентов (n=708)

Показатель	Группа 1 НУО n=266	Группа 2 Без НУО n=442	p
Мужчины, n (%)	184 (69,2)	380 (86,0)	<0,001
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]	59,0 [55,0; 64,0]	58,0 [54,0; 64,0]	0,322
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	29,6 [27,1; 32,9]	27,1 [24,3; 30,3]	<0,001
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²), n (%)	127 (47,7)	118 (26,8)	<0,001
Артериальная гипертензия, n (%)	245 (92,1)	381 (86,2)	0,014
Нестабильная стенокардия, n (%)	38 (14,3)	65 (14,7)	0,599
III–IV ФК стенокардии, n (%)	104 (39,1)	167 (37,9)	0,713
III ФК ХСН по NYHA, n (%)	73 (27,4)	119 (25,3)	0,417
Нарушения ритма желудочковые, n (%)	43 (16,2)	57 (12,9)	0,231
Нарушения ритма наджелудочковые, n (%)	22 (8,3)	43 (9,7)	0,424
Перебегающая хромота, n (%)	21 (7,9)	58 (13,1)	0,471
Курение, n (%)	77 (28,9)	171 (38,7)	0,009
Инфаркт миокарда, n (%)	170 (63,9)	287 (64,9)	0,141
Инсульт, n (%)	16 (6,0)	36 (8,1)	0,501
ЧКВ, n (%)	27 (10,2)	37 (8,4)	0,423
КШ, n (%)	4 (1,5)	2 (0,5)	0,139
Вмешательство на каротидных артериях, n (%)	10 (3,8)	8 (1,8)	0,110
Вмешательство на артериях нижних конечностей или ампутация, n (%)	4 (1,5)	1 (0,2)	0,297
EuroSCORE II, %, Me [LQ; UQ]	1,83 [1,22; 2,86]	1,68 [1,13; 2,74]	0,166
Характеристика КШ			
КШ в условиях ИК, n (%)	241 (90,6)	377 (85,3)	0,024
Изолированное КШ, n (%)	246 (92,5)	394 (89,1)	0,243
• Сочетанные операции, n (%)	24 (9,2)	48 (10,9)	0,243
• Каротидная эндоартерэктомия, n (%)	7 (2,6)	6 (1,4)	0,230
• Вентрикулопластика, n (%)	5 (1,8)	23 (5,2)	0,359
• Радиочастотная абляция, n (%)	10 (3,7)	10 (2,3)	0,101
• Митральный клапан, n (%)	1 (0,4)	4 (0,9)	0,408
• Аортальный клапан, n (%)	1 (0,4)	10 (2,3)	0,099
Длительность ИК, минуты, Me [LQ; UQ]	98,0 [81,0; 118,0]	95,0 [77,0; 110,0]	0,176
Время пережатия аорты, минуты, Me [LQ; UQ]	62 [51,0; 75,0]	60,0 [48,0; 73,0]	0,302
Общая длительность операции, минуты, Me [LQ; UQ]	246 [204,0; 300,0]	240,0 [198,0; 270,0]	0,093
Интраоперационная кровопотеря, мл, Me [LQ; UQ]	500,0 [500,0; 600,0]	500,0 [500,0; 600,0]	0,108
Количество шунтов, Me [LQ; UQ]	3,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,052
Полная реваскуляризация, n (%)	241 (90,6)	392 (88,7)	0,357
Койко-дней в стационаре после КШ, Me [LQ; UQ]	13,0 [11,0; 17,0]	12,0 [10,0; 15,0]	0,015
Пребывание в стационаре после КШ >10 дней, n (%)	214 (80,4)	311 (70,5)	0,005
Пребывание в стационаре после КШ >30 дней, n (%)	59 (22,2)	69 (15,6)	0,024
Предоперационная медикаментозная терапия			
β-Адреноблокаторы, n (%)	260 (97,7)	416 (94,1)	0,029
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	221 (83,0)	366 (82,8)	0,729
Антагонисты рецептора ангиотензина 2, n (%)	15 (5,6)	19 (4,3)	0,702
Статины, n (%)	198 (74,4)	331 (74,9)	0,756
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	182 (68,4)	254 (57,4)	0,007
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	49 (18,4)	74 (16,7)	0,845
Тиазидоподобные диуретики, n (%)	32 (12,0)	44 (10,0)	0,406
Петлевые диуретики, n (%)	17 (6,4)	38 (8,6)	0,891
Сахароснижающая терапия (только у пациентов с СД2, n=171)			
Пероральные сахароснижающие препараты до госпитализации, n (%)	83 (48,5)	-	-
Препараты сульфонилмочевины до госпитализации, n (%)	34 (19,9)	-	-
Метформин до госпитализации, n (%)	47 (27,4)	-	-
Ингибиторы ДПП-4 до госпитализации, n (%)	2 (1,2)	-	-
Агонисты ГПП-1 до госпитализации, n (%)	1 (0,6)	-	-
Инсулин до госпитализации, n (%)	31 (18,1)	-	-
Инсулин во время госпитализации, n (%)	76 (44,4)	-	-
Доза инсулина предоперационная, Ед/сут, Me [LQ; UQ]	22,0 [20,0; 34,0]	-	-

Примечания: Me [LQ; UQ] — медиана с верхним и нижним квартилем; ИМТ — индекс массы тела; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association); КШ — коронарное шунтирование; ИК — искусственное кровообращение; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; EuroSCORE — Европейская система оценки кардиохирургического операционного риска (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation); ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4-го типа; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1-го типа.

Таблица 2. Лабораторные показатели в группах

Показатель (Me [LQ; UQ], если не указано иное)	Группа 1 НУО n=266	Группа 2 Без НУО n=442	p
Показатели углеводного обмена			
Глюкоза натощак при поступлении, венозная плазма, ммоль/л	6,7 [6,1; 8,7]	5,2 [4,9; 5,5]	<0,001
Глюкоза натощак по данным гликемического профиля при поступлении, капиллярная кровь, ммоль/л ¹	8,0 [6,0; 9,3]	-	-
Глюкоза постпрандиальная по данным гликемического профиля при поступлении, капиллярная кровь, ммоль/л ^{1,2}	10,0 [8,4; 12,3]	-	-
Глюкоза натощак по данным гликемического профиля после коррекции, капиллярная кровь, ммоль/л ¹	6,7 [5,8; 8,2]	-	-
Глюкоза постпрандиальная по данным гликемического профиля после коррекции, капиллярная кровь, ммоль/л ^{1,2}	8,6 [7,4; 9,6]	-	-
Средняя послеоперационная гликемия в 1-е сутки (в отделении ОРИТ), ммоль/л ³	12,5 [10,2; 14,6]	9,1 [7,9; 10,6]	<0,001
Доля пациентов со средним уровнем гликемии в 1-е сутки >10 ммоль/л, n (%) ³	181 (68,0)	141 (31,9)	<0,001
Доля пациентов со средним уровнем гликемии в 1-е сутки >14 ммоль/л, n (%) ³	33 (12,4)	21 (4,8)	<0,001
Суммарная доза инсулина, введенная в 1-е сутки после КШ, Ед	16,0 [10,0; 32,0]	4,0 [4,0; 12,0]	<0,001
Глюкоза натощак по данным гликемического профиля на 7–8-е сутки после КШ, капиллярная кровь, ммоль/л ¹	6,8 [5,7; 8,5]	-	-
Глюкоза постпрандиальная по данным гликемического профиля на 7–8-е сутки после КШ, капиллярная кровь, ммоль/л ^{1,2}	8,2 [6,7; 10,4]	-	-
HbA _{1c} , % ¹	7,1 [5,9; 8,6]	-	-
Инсулин, МЕ/мл	7,64 [1,83; 24,30]	10,1 [2,98; 20,84]	0,729
СЖК, ммоль/л	0,41 [0,28; 8,8]	0,33 [0,22; 0,48]	<0,001
Индекс Disse	-13,03 [-26,33; -3,88]	-12,48 [-21,68; -7,16]	0,811
Индекс QUICKI	0,151 [0,126; 0,184]	0,146 [0,134; 0,178]	0,414
Индекс Revised-QUICKI	0,174 [0,145; 0,222]	0,172 [0,154; 0,266]	0,367
Рутинные предоперационные лабораторные показатели крови натощак			
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 [4,1; 6,0]	4,9 [4,2; 5,8]	0,612
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,8; 1,1]	1,0 [0,85; 1,2]	0,004
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,2; 3,8]	2,9 [2,3; 3,7]	0,653
Триглицериды, ммоль/л	2,0 [1,4; 2,6]	1,6 [1,2; 2,2]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	85,0 [70,0; 100,0]	85,0 [72,0; 103,0]	0,581
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	81,9 [66,4; 99,7]	82,4 [66,3; 103,5]	0,466
ПТИ, %	100,0 [89,0; 108,0]	99,0 [88,0; 107,0]	0,529
АЧТВ, с	29,9 [26,1; 35,8]	30,4 [27,4; 35,2]	0,128
Фибриноген, г/л	4,4 [3,7; 5,9]	4,2 [3,5; 5,4]	0,051
РФМК, мг/100мл	6,0 [4,0; 10,0]	5,0 [4,0; 8,0]	0,014

Примечания: Me [LQ; UQ] — медиана с верхним и нижним квартилем; ¹ — показатель исследовался только у пациентов с СД; ² — для каждого пациента рассчитывалось среднее значение 3 измерений после еды в 11.00, 16.00 и 20.00, затем рассчитывалась медиана этого значения в каждой группе; ³ — для каждого пациента рассчитывалось среднее значение как минимум 4 измерений (или большего количества) в течение первых послеоперационных суток, затем рассчитывалась медиана этого значения в каждой группе; НУО — нарушения углеводного обмена; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; КШ — коронарное шунтирование; СЖК — свободные жирные кислоты; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; QUICKI — количественный индекс чувствительности к инсулину (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index); ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс; РФМК — растворимые фибриномономерные комплексы.

Таблица 3. Предоперационные инструментальные показатели

Показатель	Группа 1 НУО n=266	Группа 2 Без НУО n=442	p
Данные эхокардиографии (расширенный протокол)			
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл, Ме [LQ; UQ]	160,0 [136,0; 193,0]	154,0 [132,5; 185,0]	0,343
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см, Ме [LQ; UQ]	5,6 [5,3; 6,2]	5,6 [5,2; 6,2]	0,987
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл, Ме [LQ; UQ]	66,5 [51,0; 98,5]	62,0 [48,0; 91,0]	0,257
Конечно-систолический размер ЛЖ, см, Ме [LQ; UQ]	4,0 [3,5; 4,7]	3,8 [3,5; 4,6]	0,273
Левое предсердие, см, Ме [LQ; UQ]	4,3 [4,0; 4,6]	4,2 [3,9; 4,5]	<0,001
Аневризма ЛЖ, n (%)	26 (9,8)	42 (9,5)	0,408
Регургитация на митральном клапане, n (%)	15 (5,6)	27 (6,1)	0,701
Фракция выброса ЛЖ, %, Ме [LQ; UQ]	58,0 [50,0; 64,0]	60,0 [50,0; 64,0]	0,337
Среднее давление в легочной артерии (систолическое), мм рт. ст. Ме [LQ; UQ]	17,0 [12,0; 28,0]	19,0 [12,0; 28,0]	0,853
Е, см/с, Ме [LQ; UQ]	53,5 [0,9; 68,0]	52,0 [0,8; 68,0]	0,631
А, см/с, Ме [LQ; UQ]	60,5 [0,91; 78,0]	57,0 [0,80; 70,0]	0,054
Е/А, Ме [LQ; UQ]	0,77 [0,62; 1,1]	0,84 [0,7; 1,2]	0,005
DT ЛЖ, мс, Ме [LQ; UQ]	184,0 [0,270; 216,0]	183,0 [0,250; 222,0]	0,889
ВИР ЛЖ, мс, Ме [LQ; UQ]	90,0 [0,130; 109,0]	90,0 [0,130; 104,0]	0,579
СРП, см/с Ме [LQ; UQ]	49,0 [42,0; 60,0]	48,5 [42,0; 61,0]	0,499
Масса миокарда ЛЖ по Devereaux и Reichek, г, Ме [LQ; UQ]	321,0 [264,5; 386,2]	302,9 [242,1; 372,7]	0,012
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [LQ; UQ]	166,2 [138,5; 192,5]	158,7 [128,2; 192,4]	0,120
УО мл/м ² , Ме [LQ; UQ]	90,2 [79,0; 102,0]	89,0 [76,0; 103,0]	0,279
ИОТ стенки ЛЖ, Ме [LQ; UQ]	0,4 [0,3; 0,4]	0,4 [0,3; 0,4]	0,013
Е/СРП, Ме [LQ; UQ]	0,0 [0,0; 0,1]	0 [0,0; 0,1]	0,633
Данные инструментальных обследований коронарных и некоронарных артерий			
1 сосуд*, n (%)	56 (21,1)	101 (22,9)	0,585
2 сосуда*, n (%)	69 (25,9)	121 (27,4)	0,495
3 сосуда*, n (%)	121 (45,5)	189 (42,8)	0,521
Стеноз ствола левой коронарной артерии >50%, n (%)	54 (20,3)	77 (17,4)	0,282
Средняя толщина комплекса интима-медиа, мм, Ме [LQ; UQ]	1,2 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,246
Гемодинамически значимые стенозы каротидных артерий (50% и более), n (%)	64 (24,1)	93 (21,0)	0,401
Гемодинамически значимые стенозы артерий нижних конечностей, n (%)	80 (30,1)	152 (34,4)	0,249

Примечания: Ме [LQ; UQ] — медиана с верхним и нижним квартилем; НУО — нарушения углеводного обмена; ЛЖ — левый желудочек; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ВИР — время изоволюметрической релаксации левого желудочка; Е — скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; А — скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; Е/А — отношение раннего и позднего диастолического трансмитрального потока; УО — ударный объем; СРП — скорость распространения потока; ИОТ — индекс относительной толщины стенки левого желудочка; DT — время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка; * — количество пораженных магистральных коронарных артерий.

Уровень СЖК и индекс Disse были связаны с рядом клинических характеристик пациентов (табл. 4). Отмечена прямая корреляция СЖК с наличием СД2, индексом массы тела, избытком массы тела и ожирением, функциональным классом хронической сердечной недостаточности (XCH), оценкой риска по EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation — Европейская система оценки кардиохирургического операционного риска), длительностью ИК и временем пережатия аорты, частотой сердечных

сокращений, количеством дней госпитализации после КШ (табл. 4). Лабораторные показатели также прямо коррелировали с уровнем СЖК — глюкоза, триглицериды, уровень фибриногена, РФМК и АЧТВ (табл. 4). По результату Эхо-КГ отмечена прямая корреляция СЖК с индексом массы миокарда ЛЖ и размерами левого предсердия и обратная — с показателями диастолической функции: Е/А (отношение раннего и позднего диастолического трансмитрального потока) и СРП (скоростью распространения потока).

Таблица 4. Корреляция свободных жирных кислот и индекса Disse с клиническими характеристиками пациентов

Показатели, с которыми коррелировали маркеры ИР ¹	Spearman-R	p
СЖК		
СД2	0,149	0,005
Индекс массы тела	0,265	<0,001
Избыточная масса тела или ожирение	0,186	<0,001
ФК ХСН по NYHA	0,125	<0,001
Глюкоза натощак	0,233	<0,001
Триглицериды	0,177	0,002
Фибриноген	0,141	0,020
РФМК	0,156	0,004
АЧТВ	0,144	0,008
Частота сердечных сокращений	0,282	0,006
EuroSCORE II, %	0,123	0,023
Длительность ИК	0,115	0,040
Время окклюзии аорты	0,118	0,034
Индекс ММЛЖ	0,141	0,013
Левое предсердие	0,120	0,024
Е/А	-0,174	0,020
СРП	-0,194	0,029
Количество дней госпитализации после КШ	0,167	0,002
Disse = 12 × (2,5 × {[ХС ЛПВП]/общий ХС} - [СЖК]) - инсулин		
КДР	-0,216	0,005
КСО	-0,158	0,045
МЖП	-0,193	0,012
ЗСЛЖ	-0,174	0,024
ММЛЖ по Devereaux и Reichek	-0,155	0,044
Индекс ММЛЖ	-0,166	0,032
Е/СРП	0,188	0,014
Е/А	0,189	0,044
Длительность ИК	-0,197	0,017
Общая длительность операции	-0,158	0,047
Кратность кардиopleгии	-0,187	0,023
Интраоперационная кровопотеря	-0,184	0,018
Количество дней госпитализации после КШ	-0,157	0,042
Значимые госпитальные осложнения	-0,183	0,018
QUICKI = 1 / (log(глюкоза) + log(инсулин))		
Глюкоза	-0,300	<0,001
ПТИ	-0,164	0,014
АЧТВ	0,324	<0,001
Фибриноген	0,259	<0,001
РФМК	0,145	0,028
ДЛА (сист.)	-0,198	0,036
Е/СРП	0,167	0,010
КИМ	-0,195	0,004
Операция в условиях ИК	0,150	0,028

Продолжение таблицы 4

Показатели, с которыми коррелировали маркеры ИР ¹	Spearman-R	p
Длительность ИК	-0,149	0,035
Кратность кардиоopleгии	-0,136	0,049
Интраоперационная кровопотеря	-0,158	0,016
Revised-QUICKI = 1/(log(глюкоза)+log(инсулин)+log(СЖК))		
Глюкоза	-0,135	0,039
Общий холестерин	-0,180	0,006
ПТИ	-0,159	0,017
АЧТВ	0,226	<0,001
Фибриноген	0,194	0,004
КДР	-0,143	0,028
ДЛА (сист.)	-0,194	0,040
Е/СРП	0,187	0,004
КИМ	-0,200	0,003
EuroSCORE II (%)	-0,172	0,009
Длительность ИК	-0,206	0,003
Кратность кардиоopleгии	-0,193	0,005
Время окклюзии аорты	-0,151	0,029
Интраоперационная кровопотеря	-0,138	0,036
Койко-дней после КШ	-0,157	0,016
Индекс массы тела	-0,135	0,039
Избыточная масса тела или ожирение	-0,133	0,041

Примечания: ¹ — все инструментальные показатели — предоперационные, все лабораторные показатели — предоперационные, натошак. ИР — инсулинорезистентность; СЖК — свободные жирные кислоты; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ФК ХСН по NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association); ИР — инсулинорезистентность; РФМК — растворимые фибринмономерные комплексы; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; EuroSCORE — Европейская система оценки кардиохирургического операционного риска (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation); ЛЖ — левый желудочек; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; Е/А — отношение раннего и позднего диастолического трансмитрального потока; СРП — скорость распространения потока; КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка; КСО — конечно-систолический объем левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; Е/СРП — отношение пика раннего трансмитрального потока к скорости распространения раннедиастолического потока в полости левого желудочка; КШ — коронарное шунтирование; ПТИ — протромбиновый индекс; КИМ — комплекс интима-медиа; ИК — искусственное кровообращение; ХС — холестерин; ДЛА (сист.) — среднее систолическое давление в легочной артерии.

Индекс Disse, снижение которого означает повышение ИР, показал статистически значимую связь с большим количеством клинических характеристик: он обратно коррелировал с длительностью ИК, общей длительностью операции, кратностью кардиоopleгии, интраоперационной кровопотерей, количеством дней пребывания в стационаре после КШ, значимыми госпитальными осложнениями КШ (табл. 4). Индекс Disse также обратно коррелировал с Эхо-КГ-показателями: конечно-диастолическим размером ЛЖ, конечным систолическим объемом ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, массой миокарда ЛЖ и индексом массы миокарда ЛЖ, Е/А, Е/СРП.

Индексы QUICKI и Revised-QUICKI прямо коррелировали с АЧТВ ($p < 0,001$), фибриногеном ($p < 0,001$), длительностью ИК ($p < 0,05$), Е/СРП ($p < 0,02$) (табл. 4). Обратная корреляция QUICKI и Revised-QUICKI отмечена с глюкозой, протромбиновым индексом, давлением в легочной артерии, толщиной комплекса интима-медиа, длительностью ИК, кратностью кардиоopleгии и интраоперационной кровопотерей (p во всех случаях $< 0,05$). Revised-QUICKI, в расчете которого, кроме

глюкозы и инсулина, используется уровень СЖК, имел связь с наибольшим количеством периоперационных показателей. Кроме описанных выше, Revised-QUICKI показал обратные корреляции с индексом массы тела ($p = 0,039$), избыточной массой тела ($p = 0,041$), общим холестерином ($p = 0,006$), конечно-диастолическим размером ($p = 0,028$), EuroSCORE II ($p = 0,009$), временем пережатия аорты ($p = 0,029$), количеством дней в стационаре после КШ ($p = 0,016$) (табл. 4).

Послеоперационные госпитальные осложнения КШ представлены на рис. 2. В группе НУО были выявлены больший процент значимых осложнений ($p = 0,007$), полиорганная недостаточность ($p = 0,039$), чаще проводились экстракорпоральная коррекция гомеостаза ($p = 0,020$), прогрессирование почечной недостаточности ($p = 0,021$). Также у пациентов с НУО наблюдалось большее число осложнений стерильной раны (0,018). Неотложные операции на артериях нижних конечностей после КШ проводились только в группе НУО ($p = 0,039$).

Проведен регрессионный анализ с целью выявить факторы, ассоциированные с комбинированной конечной точкой: длительность госпитализации более 10 дней

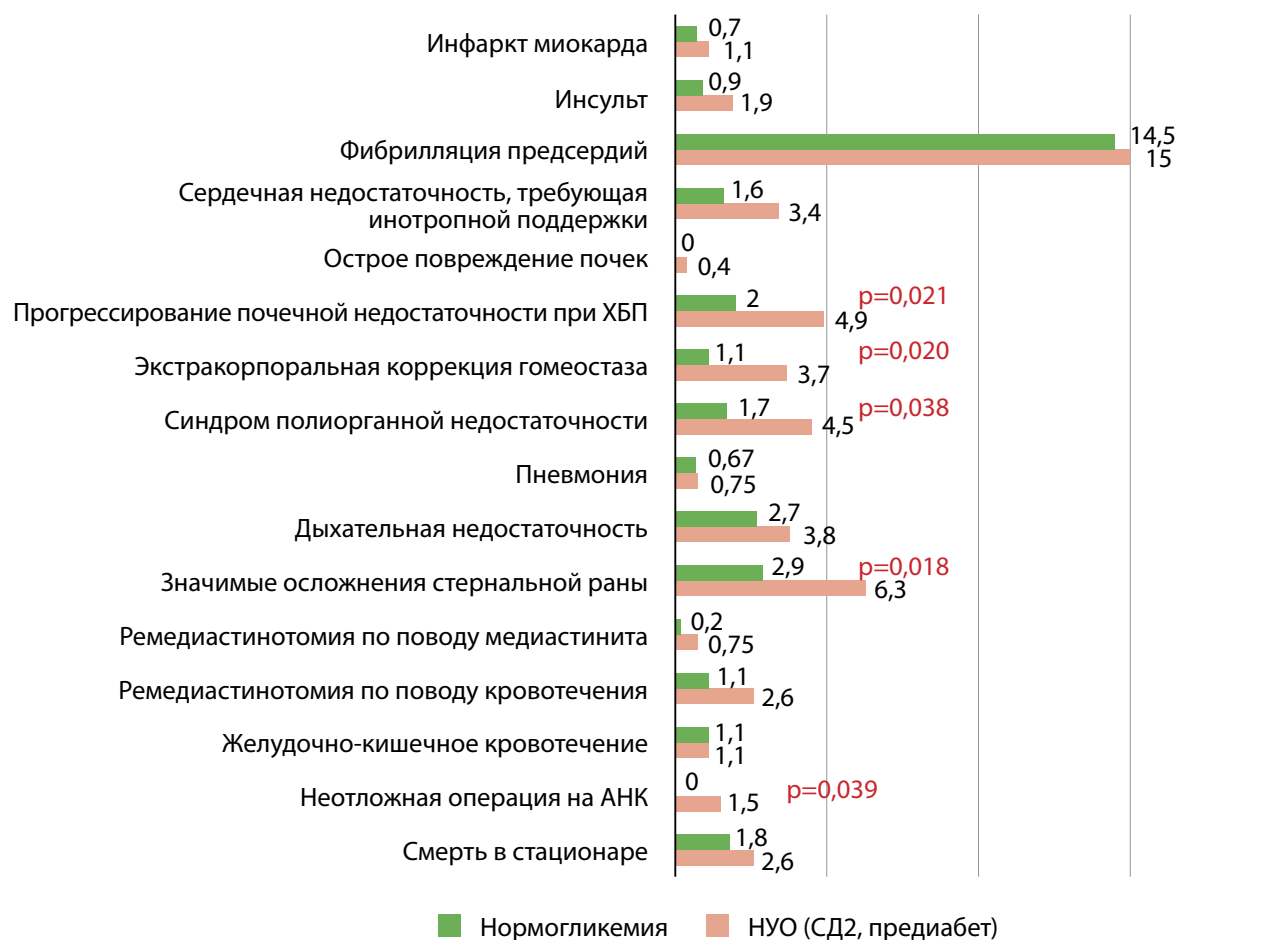


Рисунок 2. Госпитальные послеоперационные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с разными гликемическими статусами.

Примечания: ХБП — хроническая болезнь почек; АНК — артерии нижних конечностей.

или любое значимое госпитальное осложнение (табл. 5). Значимыми госпитальными осложнениями считались все перечисленные в разделе «Материалы и методы» госпитальные осложнения, включая летальные. Уровни глюкозы натощак, инсулина, липидов, индексы QUICKI и Revised-QUICKI не показали своей связи с изучаемым исходом даже на этапе однофакторного анализа. По результату однофакторного анализа следующие факторы оказались предикторами длительного пребывания: возраст, женский пол, СД2, любое нарушение углеводного обмена (СД2 либо предиабет), функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA, избыточная масса тела или ожирение, индекс массы тела, частота сердечных сокращений (ЧСС), средняя послеоперационная гликемия в 1-е сутки, суммарная доза инсулина в 1-е сутки после КШ, недостижение целевого диапазона периоперационной гликемии (средняя гликемия в 1-е сутки после КШ >10 ммоль/л) и значительное превышение периоперационных целевых значений гликемии (средняя гликемия в 1-е сутки после КШ >14 ммоль/л), уровень СЖК и индекс Disse (табл. 5).

При проведении многофакторного анализа сохранили свою значимость в качестве предикторов длительного пребывания в стационаре или осложнений: женский пол, возраст, индекс массы тела, длительность ИК, размеры левого предсердия, конечно-диастолический размер ЛЖ, СД2, уровень СЖК, средняя послеоперационная гликемия в 1-е сутки, суммарная доза инсулина в 1-е сутки после КШ, недостижение целевого диапазона периоперационной гликемии (средняя гликемия в 1-е сутки

после КШ >10 ммоль/л) и значительное превышение периоперационных целевых значений гликемии (средняя гликемия в 1-е сутки после КШ >14 ммоль/л). Утратили свою значимость на этапе многофакторного анализа НУО, ЧСС, ФК ХСН, суммарная доза инсулина в 1-е сутки после КШ. Следует отметить, что индекс Disse при добавлении разных факторов сохранил и усилил свою значимость в нескольких моделях (модели 3, 4, 5, 6) независимо от возраста, пола, ФК ХСН, избыточной массы тела, размера левого предсердия, наличия СД (табл. 5). Уровни дооперационной глюкозы, инсулина, липидов, индексы QUICKI и Revised-QUICKI не показали своей связи с изучаемым исходом даже на этапе однофакторного анализа. Также не показали такой связи в группе пациентов с СД2 предоперационные уровни глюкозы натощак и постпрандиальной, HbA_{1c} . При этом послеоперационная гипергликемия в 1-сутки после КШ оказалась значимым предиктором послеоперационных осложнений как в однофакторном анализе, так и многофакторном (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогностическая роль ИР при КШ изучена мало. В большинстве работ оценивается влияние на результаты реваскуляризации миокарда метаболического синдрома, одним из критериев которого является гипергликемия [18–20]. При оценке госпитальных осложнений КШ частота фибрилляции предсердий, раневой инфекции, легочных осложнений, длительности интубации, госпитализации и пребывания в отделении интенсивной терапии

Таблица 5. Факторы, ассоциированные с комбинированной точкой: нахождение в стационаре после коронарного шунтирования более 10 дней либо значимое послеоперационное осложнение

Предикторы	ОШ (95% ДИ)	p
Однофакторный анализ		
Возраст (ОШ при увеличении на каждый год)	1,056 (1,033–1,080)	<0,001
Женский пол	3,280 (1,891–5,688)	<0,001
СД2	2,184 (1,389–3,433)	<0,001
Любое нарушение углеводного обмена (СД2 либо предиабет)	1,283 (1,070–1,536)	0,007
ФК ХСН по NYHA (ОШ при повышении на каждый функциональный класс)	1,286 (1,081–1,531)	0,004
Избыточная масса тела или ожирение (ИМТ>25 кг/м²)	1,357 (1,256–1,636)	0,001
Индекс массы тела (ОШ при повышении на каждый кг/м²)	1,066 (1,023–1,110)	0,002
ЧСС (ОШ при повышении на каждый удар в минуту)	1,020 (1,001–1,040)	0,031
Размер левого предсердия (при увеличении на 1 см)	2,104 (1,456–3,042)	<0,001
Конечно-диастолический размер ЛЖ (при увеличении на 1 см)	1,276 (1,024–1,590)	0,030
Длительность ИК (при увеличении на каждые 10 мин)	1,154 (1,077–1,238)	<0,001
Средняя послеоперационная гликемия в 1-е сутки (ОШ при повышении на каждый ммоль/л)	1,141 (1,061–1,226)	<0,001
Суммарное кол-во единиц инсулина, введенных в 1-е сутки после КШ (ОШ при повышении на каждую Ед)	1,017 (1,001–1,033)	0,043
Средняя гликемия в 1-е сутки после КШ >10 ммоль/л	1,703 (1,161–2,534)	0,006
Средняя гликемия в 1-е сутки после КШ >14 ммоль/л	3,023 (1,271–7,199)	0,012
СЖК (ОШ при повышении на каждый ммоль/л)	4,333 (1,505–12,473)	0,006
Индекс Disse (ОШ при снижении на каждую индексную единицу)	1,041 (1,006–1,077)	0,020
Многофакторный анализ		
Модель 1; p для модели <0,001		
Женский пол	2,283 (1,542–4,566)	0,019
Возраст ¹	1,075 (1,038–1,115)	<0,001
Конечно-диастолический размер ЛЖ ²	1,806 (1,253–2,604)	0,001
СЖК ³	3,335 (1,076–10,327)	0,036
Модель 2, p для модели <0,001		
Женский пол	3,086 (1,597–5,961)	<0,001
Возраст ¹	1,041 (1,014–1,068)	0,002
Индекс массы тела ⁴	1,050 (1,002–1,101)	0,041
Длительность ИК ⁵	1,140 (1,062–1,221)	<0,001
Модель 3, независимо от пола, ФК ХСН по NYHA, p для модели <0,001		
Возраст ¹	1,116 (1,048–1,187)	<0,001
Избыточная масса тела или ожирение	1,802 (1,127–2,881)	0,013
Индекс Disse ⁶	1,060 (1,016–1,105)	0,006
Модель 4, независимо от пола, p для модели <0,001		
Возраст ¹	1,120 (1,049–1,194)	<0,001
Размер левого предсердия ²	6,547 (2,391–17,923)	<0,001
Индекс Disse ⁶	1,052 (1,010–1,096)	0,013
Модель 5, независимо от пола, p для модели <0,001		
Возраст ¹	1,119 (1,054–1,189)	<0,001
СД2	2,870 (1,183–6,964)	0,018
Индекс Disse ⁶	1,059 (1,017–1,105)	0,005

Продолжение таблицы 5

Предикторы	ОШ (95% ДИ)	p
Модель 6 , независимо от ФК ХСН по NYHA, p для модели <0,001		
Женский пол	5, 263 (1,481–18,868)	0,009
Возраст ¹	1,102 (1,032–1,178)	0,003
Индекс Disse ⁶	1,047 (1,004–1,091)	0,030
Модель 7 , независимо от возраста и размеров левого предсердия, p для модели 0,004		
Женский пол	1,857 (1,068–3,232)	0,027
Средняя послеоперационная гликемия в 1-е сутки ³	1,114 (1,034–1,200)	0,004
Модель 8 , независимо от пола, возраста и размеров левого предсердия, p для модели 0,037		
Средняя гликемия в 1-е сутки после КШ >10 ммоль/л	1,671 (1,118–2,503)	0,012
Модель 9 , независимо от возраста, ФК ХСН по NYHA, p для модели <0,001		
Женский пол	1,926 (1,214–3,052)	0,005
Средняя гликемия в 1-е сутки после КШ >14 ммоль/л	2,578 (1,070–6,209)	0,034

Примечания: ¹ — отношение шансов при увеличении на каждый год, ² — при увеличении на 1 см, ³ — при повышении на каждый ммоль/л, ⁴ — при повышении на каждый кг/м², ⁵ — при увеличении на каждые 10 мин, ⁶ — при снижении на каждую индексную единицу (Disse = 12 × {[ХС ЛПВП]/общий ХС} - [СЖК]) - инсулин). СД2 — сахарный диабет 2 типа; ФК ХСН по NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association); ИМТ — индекс массы тела; ОШ — отношение шансов; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЛЖ — левый желудочек; ИК — искусственное кровообращение; КШ — коронарное шунтирование; СЖК — свободные жирные кислоты; ДИ — доверительный интервал.

были статистически значимо выше у больных с метаболическим синдромом ($p < 0,01$) [18]. При регрессионном анализе метаболический синдром был в значительной степени связан с раневой инфекцией (отношение шансов (ОШ) 6,64; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,72–25,75), легочными осложнениями (ОШ 6,44; 95% ДИ 1,58–26,33), аритмией (ОШ 5,47; 95% ДИ 1,50–19,97) и длительной интубацией (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,05–1,32), но не с летальными осложнениями [18]. В исследовании со схожим дизайном, но большей выборкой были получены иные результаты: метаболический синдром не был связан с послеоперационными осложнениями — не было различий по числу аритмий, мозговых инсультов, полиорганной недостаточности и заместительной почечной терапии, также не было обнаружено связи при регрессионном анализе [19]. В крупном метаанализе 18 когорт пациентов с ИБС ($n = 18\,457$), подвергшихся успешной реваскуляризации миокарда, было установлено, что метаболический синдром ассоциировался с повышенным риском больших сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин, но не у пациентов, подвергавшихся КШ или ЧКВ с использованием покрытых стентов [20]. В настоящем исследовании пациенты, подвергающиеся КШ, были разделены на группы не по критериям метаболического синдрома, а по факту какого-либо установленного НУО (СД2 или предиабет). В группе с СД2 и предиабетом в сравнении с группой нормогликемии были более высокими общая частота значимых послеоперационных осложнений, частота полиорганной недостаточности, заместительной почечной терапии, прогрессирования почечной недостаточности, неотложных операций на артериях нижних конечностей, осложнений стеральной раны. При этом регрессионный анализ показал влияние любого НУО на послеоперационные осложнения только на этапе однофакторного анализа и утратил таковое при многофакторном анализе, в котором свою ассоциацию с комбинированной точкой в разных моделях сохранили наличие СД2, уровень СЖК и рассчитанный на их основе индекс ИР Disse [10, 11].

Уровень СЖК на настоящий момент имеет доказанную связь с ИР и эндотелиальной дисфункцией [7, 8]. Главная функция СЖК — энергетическая; они рассматриваются как основной метаболический ресурс миокарда. Кроме того, СЖК участвуют в синтезе аденозинтрифосфата, играют роль посредников передачи клеточного сигнала, лигандов ядерных факторов транскрипции и основных компонентов биологических мембран [8, 12]. Для энергетического обеспечения миокарда тратится 60–90% СЖК и только 10–30% глюкозы [7, 8]. Острое и хроническое повышение уровня СЖК в плазме вызывает периферическую (мышечную) и печеночную ИР. В скелетных мышцах этот процесс связан с накоплением внутриклеточных триглицеридов и диацилглицерина, а также с активацией протеинкиназы. СЖК также препятствуют передаче сигналов инсулина и подавлению гликогенолиза в печени [8, 9]. Эндотелиальная дисфункция, опосредованная СЖК, включает несколько механизмов, в том числе нерегулируемую продукцию оксида азота и цитокинов, окислительный стресс, воспаление, активацию ренин-ангиотензиновой системы и апоптоз [7, 8]. В то же время ИР поддерживает избыток жирных кислот за счет липолиза, который усиливается при ослаблении эффектов инсулина. То есть повышение уровня сывороточных СЖК является как звеном патогенеза, так и следствием ИР [8].

При обследовании 302 пациентов с СД2, имеющих загрудинные боли и подвергавшихся коронарной ангиографии и ультразвуковому исследованию каротидных артерий, установлено, что уровни СЖК независимо предсказывают атеросклероз коронарных и сонных артерий (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,27–2,65, $p = 0,001$; ОШ 1,62, 95% ДИ 1,22–2,14, $p = 0,001$ соответственно) [13]. Кроме того, уровень СЖК был связан с тяжестью атеросклеротического поражения указанных артериальных бассейнов, оцененного по шкалам Gensini and Crouse [13]. У пациентов с ИМ многососудистая ИБС ассоциировалась с более выраженным повышением уровня СЖК по сравнению с контролем [12]. Авторами высказано предположение, что

более высокие уровни СЖК при крупноочаговом большом ИМ отражают не только ишемию миокарда, но и глущину некроза миокарда.

При изучении влияния СД на состав СЖК у пациентов, имеющих выраженный стеноз коронарных артерий и перенесших КШ, обнаружено, что на профиль жирных кислот эпикардиальной и подкожной жировой ткани СД влияет неодинаково [21]. Показано, что значительное снижение уровней некоторых мононенасыщенных жирных кислот и увеличение транс- и конъюгированных жирных кислот в эпикардиальной жировой ткани у больных СД может усугубить формирование атером в соответствующих артериях [21]. В другом исследовании при тяжелой ИБС и прямой реваскуляризации миокарда послеоперационные концентрации СЖК в сыворотке, наряду с возрастом и индексом массы тела, были независимо связаны с ранней послеоперационной гипоксемией после КШ [16].

Показательны результаты исследования, проведенного на крупной китайской когорте из 5443 пациентов со стабильной ИБС и различным статусом метаболизма глюкозы (6,7 года наблюдения, за которые произошло 608 больших сердечно-сосудистых событий) [22]. Двукратное повышение уровня СЖК было независимо прочно ассоциировано с большими сердечно-сосудистыми событиями после поправки на сопутствующие факторы (ОШ 1,242; 95% ДИ 1,084–1,424; $p=0,002$). Добавление СЖК в модель Кокса увеличило С-статистику на 0,015 (0,005–0,027) [22].

Расчетные индексы ИР при реваскуляризации миокарда изучены мало. Среди пациентов, перенесших ЧКВ, широко известный расчетный индекс ИР HOMA-IR и адипонектин оказались независимо связанными с ИБС de novo и общим числом новых ЧКВ [23]. Интересные данные получены в крупном регистре SWEDEHEART, из которого были выделены пациенты с СД2, подвергшиеся КШ (всего 3256 пациентов с СД2, время среднего наблюдения 3,1 года) [24]. В данном исследовании использовали редко применяемый маркер ИР — расчетную скорость выведения глюкозы (estimated glucose disposal rate (eGDR)), в расчете которого применяются обхват талии, факт наличия артериальной гипертензии и уровень HbA_{1c} — показатели, сочетание которых наиболее близко к критериям метаболического синдрома из всех расчетных индексов ИР. Было показано, что низкая расчетная скорость выведения глюкозы (маркер ИР) была связана с повышенным риском долгосрочной смертности от всех причин, которые не зависели от других факторов [24].

Индекс Disse разработан командой французских исследователей под руководством Disse E., занимающихся изучением ИР [10, 11]. Он показал хорошую сопоставимость с золотым стандартом измерения чувствительности тканей к инсулину — эугликемическим гиперинсулинемическим клэмп-тестом [10]. Для его расчета используются рутинные показатели глюкозы натощак, липидного профиля, инсулин и СЖК. Он рассчитывается по уравнению:

$$\text{Disse} = 12 \times (2,5 \times \{[\text{ХС ЛПВП} / \text{общий холестерин} (\text{ммоль} / \text{л})] - [\text{СЖК}] - \text{инсулин}.$$

Отсутствие глюкозы в формуле отличает этот индекс от многих других расчетных индексов ИР, но, по данным разработчиков, он актуален для оценки чувствительности к инсулину у пациентов с СД2 [10]. Индекс Disse так-

же способен оценить чувствительность к инсулину и ее улучшение после программы по снижению массы тела у женщин без диабета с избыточной массой тела и ожирением [11]. Но опубликованные исследования, изучающие связь Disse с исходами КШ, кроме проведенного нашей группой авторов, отсутствуют. Ранее с помощью линейной регрессии мы показали его связь с клиническими характеристиками пациентов, подвергающихся КШ, а также установили, что добавление индекса усиливает значимость модели бинарной логистической регрессии [25]. В настоящем исследовании впервые при многофакторном регрессионном анализе подтверждена предиктивная роль индекса Disse и СЖК для госпитальных осложнений КШ или длительной госпитализации. После проведения многофакторного анализа индекс Disse сохранил и усилил свою значимость в нескольких моделях, независимо от возраста, пола, наличия сердечной недостаточности, избыточной массы тела, размера левого предсердия, СД (ОШ от 1,047 до 1,060 в разных моделях). А повышение уровня СЖК на 1 ммоль/л было ассоциировано с трехкратным повышением риска комбинированной точки (ОШ 3,335), причем эта ассоциация сохранилась при добавлении разных факторов. Это является основной новизной нашей работы.

Важными маркерами, ассоциированными с госпитальными осложнениями в данном исследовании, стали гликемия в 1-е сутки после операции и факт достижения целевых показателей. Целевые значения гликемии для большинства пациентов отделения интенсивной терапии, определяемые Американской, Канадской ассоциацией диабета (ADA 2022, CDA 2018), Российской эндокринологической ассоциацией (РАЭ, 2021) и Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD, 2018), одинаковы: 7,8–10,0 ммоль/л (140–180 мг/дл) без гипогликемий [26–28]. Для периоперационного периода в рекомендациях ADA и CDA по госпитальному ведению СД целевой диапазон шире, 4,0–10,0 ммоль/л, при этом РАЭ ранее рекомендовала периоперационный целевой диапазон 6,1–10 ммоль/л [17]. В текущих рекомендациях Российской Ассоциации Эндокринологов целевые значения глюкозы плазмы, которые следует поддерживать в периоперационном периоде, такие же, как для пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и составляют от 7,8 до 10 ммоль/л (рекомендовано как для СД, так и для неуточненной гипергликемии) [28]. В нашем исследовании чрезвычайно большой процент пациентов в группе НУО имели недостижение целевого диапазона (средняя гликемия в 1-е сутки после КШ >10 ммоль/л) в группе НУО — 68%. Даже пациенты, у которых НУО до операции не было выявлено, в 32% случаев в 1-е сутки имели значимый послеоперационный подъем глюкозы. Очевидно, что способ периоперационного управления гликемией у описанных пациентов (подкожно, внутривенно болюсно) не обеспечивал гликемического контроля. При этом и средние уровни послеоперационной глюкозы, и факт недостижения целевых показателей гликемии в 1-е сутки после КШ стали независимыми предикторами госпитальных осложнений. В отношении управления гликемией в отделениях интенсивной терапии мнения ведущих мировых сообществ по изучению диабета сходятся: непрерывная внутривенная инфузия инсулина признана наилучшим способом достижения

целей гликемического контроля [26–28]. Для осуществления инфузии разработаны утвержденные протоколы, они имеются, в том числе, и в Российских национальных рекомендациях и позволяют легко корректировать скорость инфузии инсулина на основе значений гликемии. Но при этом метод требует ежечасного контроля глюкозы и корректировки дозы инсулина, что до сих пор не дает ему стать рутинным в клинической практике и применяться во всех клиниках [28].

Ограничения исследования

В своем исследовании мы использовали только расчетные индексы ИР, основанные на показателях сывотки крови натощак, и не исследовали индексы ИР, основанные на показателях после нагрузки глюкозой. В данном исследовании не проводили сплошной пероральный глюкозотолерантный тест у всех пациентов без установленного СД (только при пограничной гипергликемии 6,1–6,9 ммоль/л). Мы не определяли уровень HbA_{1c} у пациентов, не имеющих СД. Таким образом, истинная частота НУО в нашем исследовании может быть недооценена.

Направления дальнейших исследований

Запланировано и начато исследование со сплошным определением HbA_{1c} и проведением перорального глюкозотолерантного теста у пациентов без установленного СД, подвергающихся КШ, что поможет расширить наши представления о распространенности и предикторной роли ранних НУО у пациентов с ИБС. Также авторами проводится исследование, в котором планируется изучение послеоперационной гликемии, особенно в первые послеоперационные сутки, и ее поддержания в целевом диапазоне с помощью непрерывной внутривенной инфузии инсулина, применяемой периоперационно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение скрининга перед КШ позволяет значительно увеличить число известных НУО (предиабета и СД2).

В группе с НУО выявлено больше значимых госпитальных осложнений КШ в сравнении с группой нормогликемии. СЖК и расчетные индексы ИР, которые учитывают уровень СЖК (Revised-QUICKI, Disse), коррелируют с периоперационными характеристиками пациентов с различным гликемическим статусом, подвергающихся КШ. Индекс ИР Disse, уровень СЖК и недостижение целевых показателей гликемии в 1-е послеоперационные сутки являются независимыми предикторами госпитальных осложнений КШ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении НИИ КПССЗ.

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

Участие авторов. Безденежных Н.А. — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста статьи, сбор материала, работа с регистром коронарного шунтирования, интерпретация результатов работы; Сумин А.Н. — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Безденежных А.В. — сбор материала, разработка и коррекция работы регистра коронарного шунтирования, интерпретация результатов работы; Кузьмина А.А. — сбор материала, определение лабораторных маркеров; Цепокина А.В. — сбор материала, определение лабораторных маркеров; Первушкина А.С. — сбор материала, работа с базой данных; Петросян С.Т. — сбор материала, работа с базой данных; Барбараш О.Л. — утверждение окончательного варианта статьи для публикации. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Шаминой Оксане Александровне — заведующей отделом информационных технологий, программисту НИИ КПССЗ, за разработку и техническое сопровождение регистра коронарного шунтирования; коллективам отделений кардиологии и кардиохирургии НИИ КПССЗ за предоперационную подготовку и выполнение операций коронарного шунтирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Kogan A, Ram E, Levin S, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on short- and long-term mortality after coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):151. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0796-7>
2. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, et al. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(6):629-638. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.001>
3. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Сваровская А.В., и др. Эффективность эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты пятилетнего проспективного наблюдения // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2017. — №1. — С. 79-91. [Teplakov AT, Grakova EV, Svarovskaya AV, et al. Efficiency of endovascular coronary revascularization in CAD patients with reduced left ventricular ejection fraction associated with type 2 diabetes mellitus: results of a five-year prospective follow-up. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;(1):79-91. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-1-79-91>
4. World Health Organization, World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006. PP. 1–50.
5. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., и др. Роль впервые выявленного сахарного диабета 2 типа в формировании неблагоприятного госпитального прогноза коронарного шунтирования // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №5. — С. 344-355. [Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV, et al. The role of newly diagnosed diabetes mellitus for poor in-hospital prognosis of coronary artery bypass grafting. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(5):344-355. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9585>
6. Strisciuglio T, Izzo R, Barbato E, et al. Insulin Resistance Predicts Severity of Coronary Atherosclerotic Disease in Non-Diabetic Patients. *J Clin Med*. 2020;9(7):2144. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9072144>
7. Ghosh A, Gao L, Thakur A, et al. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):50. doi: <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0357-5>
8. Mallick R, Duttaroy AK. Modulation of endothelium function by fatty acids. *Mol Cell Biochem*. 2022;477(1):15-38. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04260-9>

9. Brady LM, Gower BA, Lovegrove SS, et al. Revised QUICKI provides a strong surrogate estimate of insulin sensitivity when compared with the minimal model. *Int J Obes.* 2004;28(2):222-227. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802547>
10. Disse E, Bastard JP, Bonnet F, et al. A lipid-parameter-based index for estimating insulin sensitivity and identifying insulin resistance in a healthy population. *Diabetes Metab.* 2008;34(5):457-463. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2008.02.009>
11. Antuna-Puente B, Disse E, Faraj M, et al. Evaluation of insulin sensitivity with a new lipid-based index in non-diabetic postmenopausal overweight and obese women before and after a weight loss intervention. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):51-56. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0091>
12. Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, et al. Multivessel coronary artery disease, free fatty acids, oxidized LDL and its antibody in myocardial infarction. *Lipids Health Dis.* 2014;13(1):111. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-111>
13. Zhang M-H, Cao Y-X, Wu L-G, et al. Association of plasma free fatty acids levels with the presence and severity of coronary and carotid atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):156. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00636-y>
14. Farhan S, Redfors B, Maehara A, et al. Relationship between insulin resistance, coronary plaque, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the PROSPECT study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):10. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01207-0>
15. Aydin E, Ozkokeli M. Does homeostasis model assessment of insulin resistance have a predictive value for post-coronary artery bypass grafting surgery outcomes? *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014;29(3):360-366. doi: <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20140105>
16. Shi S, Gao Y, Wang L, et al. Elevated free fatty acid level is a risk factor for early postoperative hypoxemia after on-pump coronary artery bypass grafting: association with endothelial activation. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10(1):122. doi: <https://doi.org/10.1186/s13019-015-0323-9>
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5 выпуск // *Сахарный диабет* 2011;14(3):2-72. [Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, et al. Algorithms specialized medical care to patients with diabetes, 5 edition. *Diabetes Mellitus.* 2011;14(3):2-72. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-2011-3s>
18. Özkan S, Özdemir F, Uğur O, et al. The effects of the metabolic syndrome on coronary artery bypass grafting surgery. *Cardiovasc J Afr.* 2017;28(1):48-56. doi: <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-056>
19. Gharipour M, Sadeghi MM, Sadeghi M, et al. Detrimental predictive effect of metabolic syndrome on postoperative complications in patients who undergoing coronary artery bypass grafting. *Acta Biomed.* 2015;86(1):86-91.
20. Tie H-T, Shi R, Li Z-H, et al. Risk of major adverse cardiovascular events in patients with metabolic syndrome after revascularization: A meta-analysis of eighteen cohorts with 18457 patients. *Metabolism.* 2015;64(10):1224-1234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.06.019>
21. Pezeshkian M, Mahtabipour MR. Epicardial and subcutaneous adipose tissue Fatty acids profiles in diabetic and non-diabetic patients candidate for coronary artery bypass graft. *Bioimpacts.* 2013;3(2):83-9. doi: <https://doi.org/10.5681/bi.2013.004>
22. Jin JL, Cao YX, Liu HH, et al. Impact of free fatty acids on prognosis in coronary artery disease patients under different glucose metabolism status. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):134. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0936-8>
23. Sasso FC, Pafundi PC, Marfella R, et al. Adiponectin and insulin resistance are related to restenosis and overall new PCI in subjects with normal glucose tolerance: the prospective AIRE Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):24. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0826-0>
24. Nyström T, Holzmänn MJ, Eliasson B, et al. Estimated glucose disposal rate and long-term survival in type 2 diabetes after coronary artery bypass grafting. *Heart Vessels.* 2017;32(3):269-278. doi: <https://doi.org/10.1007/s00380-016-0875-1>
25. Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV, et al. Screening for Glucose Metabolism Disorders, Assessment the Disse Insulin Resistance Index and Hospital Prognosis of Coronary Artery Bypass Surgery. *J Pers Med.* 2021;11(8):802. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11080802>
26. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care.* 2022;45(S1):S244-S253. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S016>
27. Malcolm J, Halperin I, Miller D, et al. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: In-Hospital Management of Diabetes. *Can J Diabetes.* 2018;42(S1):S115-S123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.014>
28. 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. — №51. — С.1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(S1):1-235 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Безденежных Наталья Александровна**, к.м.н., н.с. [Natalia A. Bezdenezhnykh, MD, PhD, research associate]; адрес: 65002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6 [address: 6 Sosnovy Blvd., 650002 Kemerovo, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9396-4575>; eLibrary SPIN: 5363-1486; e-mail: n_bez@mail.ru

Сумин Алексей Николаевич, д.м.н., заведующий лабораторией [Alexey N. Sumin, MD, PhD, Head of Laboratory]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0963-4793>; eLibrary SPIN: 5772-7038; e-mail: an_sumin@mail.ru

Безденежных Андрей Викторович, к.м.н., с.н.с. [Andrey V. Bezdenezhnykh, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4420-4350>; eLibrary SPIN: 4747-6397; e-mail: andrew22014@mail.ru

Кузьмина Анастасия Александровна, м.н.с. [Anastasia A. Kuzmina, junior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4807-7686>; eLibrary SPIN: 6458-0938; e-mail: stusha76@mail.ru

Цепочкина Анна Викторовна, м.н.с. [Anna V. Tsepokina, junior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4467-8732>; eLibrary SPIN: 3195-7252. e-mail: annacepokina@mail.ru

Первушкина Алена Сергеевна, студент [Alena S. Pervushkina, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3268-3849>; eLibrary SPIN: 6699-6399; e-mail: super.alenamix2000@yandex.ru

Петросян Сатеник Тиграновна, студентка Сибирского государственного медицинского университета [Satenik T. Petrosyan, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3657-181X>; e-mail: satiiipetee@gmail.com

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Olga L. Barbarash, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>; eLibrary SPIN: 5373-7620; e-mail: olb61@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Безденежных Н.А., Сумин А.Н., Безденежных А.В., Кузьмина А.А., Цепочкина А.В., Первушкина А.С., Петросян С.Т., Барбараш О.Л. Индекс Disse и свободные жирные кислоты как маркеры инсулинорезистентности и их связь с госпитальными исходами коронарного шунтирования у пациентов с разным гликемическим статусом // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 13-29. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12869>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bezdenzhnykh NA, Sumin AN, Bezdenzhnykh AV, Kuzmina AA, Tsepokina AV, Pervushkina AS, Petrosyan ST, Barbarash OL. Disse index and free fatty acids as markers of insulin resistance and their association with hospital outcomes of coronary bypass surgery in patients with different glycemic status. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):13-29. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12869>

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВНЕДРЕНИЯ ПЕРВОЙ ПИЛОТНОЙ РОССИЙСКОЙ ИНТЕГРИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К УПРАВЛЕНИЮ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ «НОРМА»



© Г.Р. Галстян^{1,2*}, А.Ю. Майоров^{1,2}, О.Г. Мельникова¹, Н.И. Холмская³, З.А. Хамражанов³, В.И. Милютин⁴, М.В. Шестакова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Российская Диабетическая Ассоциация, Москва

³Вологодский региональный диабетологический центр, Вологда

⁴Медицинский центр «Маяковский», Киров

ОБОСНОВАНИЕ. Несмотря на прогресс в лечении пациентов с сахарным диабетом (СД), актуальной остается проблема достижения целевых значений гликемического контроля, поэтому приобретает актуальность поиск новых комплексных решений, которые могли бы усилить контроль над заболеванием и улучшить клинические исходы.

ЦЕЛЬ. Оценить влияние разработанного комплексного подхода к управлению заболеванием на клинические и метаболические показатели пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа (СД1 и СД2), участвующих в пилотной программе «НОРМА» в течение 3 и 6 мес.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Программа «НОРМА» — это первый российский проект комплексного ведения пациентов с СД, включающий обучение, мониторинг уровня глюкозы крови, наблюдение эндокринолога и административную поддержку. В рамках данного исследования был проведен промежуточный ретроспективный анализ данных пациентов, участвующих в программе «НОРМА», в период с октября 2020 г. по ноябрь 2021 г. В исследование были включены взрослые пациенты (≥ 18 лет) с СД1 или СД2 на инсулинотерапии длительностью ≥ 6 мес и уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $> 7,0\%$. Оценивались следующие показатели: социально-демографические параметры, длительность СД, наличие поздних осложнений, HbA_{1c} , эпизоды гипогликемии, суточная доза инсулина, уровень восприятия СД (1–10 баллов) и уровень знаний (опросник из 20 вопросов).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 185 пациентов: 132 с СД1 и 53 с СД2, 67% из них женщины, средний возраст $41,3 \pm 14,4$ года; медиана длительности СД составила 12,0 [6,0; 19,0] года; у 30 человек (16,3%) не было поздних осложнений СД. Средний уровень HbA_{1c} снизился с $8,8 \pm 1,5\%$ до $7,4 \pm 1,2\%$ через 3 мес и до $7,6 \pm 1,5\%$ через 6 мес ($p < 0,001$). Уровень $HbA_{1c} < 7,0\%$ был достигнут у 38,9 и 38,1% участников через 3 и 6 мес соответственно. Суммарная суточная доза инсулина в рамках программы не изменилась. Средний уровень знаний через 3 мес Программы повысился статистически значимо — на $25,4 \pm 15,0\%$ ($p < 0,001$). Средний уровень восприятия СД через 3 и 6 мес увеличился на $2,1 \pm 10,2\%$ и $2,4 \pm 11,0\%$ ($p < 0,01$) соответственно, но при этом медианы (интерквартильный размах) суммы баллов практически не изменились: 0,00% (–3,00–6,00%) и 0,50% (–3,00–9,00%) соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Внедрение интегрированного подхода к ведению пациентов с СД (включающего обучение, средства самоконтроля, медицинскую и административную поддержку) было ассоциировано с улучшением показателей гликемического контроля без значимого увеличения дозы инсулина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; онлайн-программа обучения пациентов; комплексный подход; самоконтроль диабета; программа «НОРМА»; гликемический контроль; интегрированная программа; цифровые решения

CLINICAL EVALUATION OF THE IMPLEMENTATION OF THE FIRST PILOT RUSSIAN INTEGRATED PROGRAM FOR AN INTEGRATED APPROACH TO THE MANAGEMENT OF DIABETES MELLITUS “NORMA”

© Gagik R. Galstyan^{1,2*}, Alexander Y. Mayorov^{1,2}, Olga G. Melnikova¹, Nina I. Holmskaya³, Zahidjan A. Hamradjanov³, Vladimir I. Milyutin⁴, Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian Diabetes Association, Moscow, Russia

³Vologda Regional Diabetes Center, Vologda, Russia

⁴Medical Center “Mayakovsky”, Kirov, Russia

BACKGROUND: Despite progress in the treatment of patients with diabetes mellitus (DM), the problem of achieving target values of glycemic control remains relevant. In this regard, the search for new integrated solutions that could strengthen disease control and improve clinical outcomes becomes relevant.

AIM: To assess the impact of the developed integrated approach to disease management on the clinical and metabolic outcomes of patients with type 1 (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) participating in the “NORMA” pilot program for 3 and 6 months.



MATERIALS AND METHODS: "NORMA" is the first Russian program designed to implement an integrated approach to DM management combines structured online education, blood glucose monitoring, supervision by endocrinologist, and administrative support. Interim retrospective analysis of pre-existing data generated in the Program was performed from October 2020 to November 2021. Adults (≥ 18 years) with uncontrolled T1DM or T2DM on insulin ($HbA_{1c} > 7.0\%$) with duration of DM ≥ 6 months were included. The following characteristics were considered: social-demographic parameters, duration of DM, complications, HbA_{1c} , hypoglycemia events, daily insulin dose, patients' perception of DM checklist (scaled 1-10), level of DM knowledge (questionnaire of 20 points).

RESULTS: Data from 185 persons were analyzed: 132 with T1DM and 53 with T2DM, 67% women, the mean age was 41.3 ± 14.4 years; the median DM duration was 12.0 [6.0; 19.0] years, 30 persons (16.3%) were free of any DM complications. Mean HbA_{1c} decreased from $8.8 \pm 1.5\%$ to $7.4 \pm 1.2\%$ at month 3, and to $7.6 \pm 1.5\%$ at month 6 ($p < 0.001$). $HbA_{1c} < 7.0\%$ was achieved in 38.9% and 38.1% participants after 3 and 6 months, respectively. The total insulin dose has not changed within the program. The DM knowledge level after 3 months of Program increased significantly by $25.4 \pm 15.0\%$ ($p < 0.001$). The mean scores of patients' perceptions of DM after 3 and 6 months increased by $2.1 \pm 10.2\%$ and $2.4 \pm 11.0\%$ ($p < 0.01$), but the median scores (interquartile range) did not change: 0.00% (-3.00–6.00%) and 0.50% (-3.00–9.00%) respectively.

CONCLUSION: In a real-life setting, the implementation of an integrated approach to the diabetes management was associated with the improvement of glycemic control without significant changes of total insulin dose.

KEYWORDS: diabetes mellitus; online educational program; complex approach; diabetes self-management; program «NORMA»; glycemic control; integrated care; digital technology

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении пациентов с сахарным диабетом (СД), проблема поддержания уровня глюкозы крови в рамках целевого диапазона остается актуальной. По-прежнему основным исследовательским и терапевтическим направлением ведения пациентов является поиск новых методов наблюдения, медикаментозной коррекции и предотвращения как гипо-, так и гипергликемий, которые могут привести к острым и/или поздним осложнениям [1–3].

На сегодняшний день установлена практическая значимость обучения пациентов самоконтролю гликемии. Образовательные программы включают обучение самостоятельной коррекции доз инсулина, режима дня и питания, подсчету углеводов по системе «хлебных единиц». Структурированное и правильно выстроенное с организационных и методических позиций обучение приводит к снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [4–6]. Тем не менее, актуальной остается проблема достижения целевых значений: менее 35% пациентов с СД 1 типа (СД1) и только 52% пациентов с СД 2 типа (СД2) в Российской Федерации достигают уровня $HbA_{1c} < 7\%$ [7].

СД является многофакторным хроническим заболеванием, требующим непрерывного контроля и полной вовлеченности пациента для достижения и удержания целевых показателей гликемического контроля. Компенсация СД зависит не только от назначенной терапии, но и от индивидуальных поведенческих и психологических особенностей пациента. В связи с этим необходим поиск комплексных решений и подходов, выходящих за рамки медикаментозного лечения, которые могли бы помочь пациенту в контроле заболевания.

Количество публикаций, посвященных интегрированным программам в управлении СД, заметно увеличилось в последние несколько лет, однако на сегодняшний момент нет единого мнения, из каких компонентов они должны состоять, как долго длиться и какой эффект должны и/или могут оказывать.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние разработанного комплексного подхода к управлению заболеванием на клинические и метаболические показатели пациентов с СД1 и СД2, участвующих в пилотной программе «НОРМА» в течение 3 и 6 мес.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. В представленной работе были проанализированы данные пациентов, включенных в программу «НОРМА» в Вологодском региональном диабетологическом центре и медицинском центре «Маяковский» (г. Киров).

Время исследования. Данные пациентов включались в период с октября 2020 г. по ноябрь 2021 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция: в исследование включались пациенты с СД, которые прошли программу «НОРМА».

Критерии включения: возраст старше 18 лет; подтвержденный диагноз СД1/СД2 длительностью не менее 6 мес; пациенты с СД1 на инсулинотерапии в режиме множественных инъекций инсулина и использующие глюкометры; пациенты с СД2, получающие базальный инсулин $\pm$ прандиальный инсулин/агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 $\pm$ пероральные сахароснижающие препараты; HbA_{1c} вне целевых значений, но $> 7.0\%$ (анализ проведен не позднее чем за 1 мес до включения в программу); наличие смартфона, совместимого с используемым в программе устройством для мониторингирования гликемии.

Критерии исключения: для пилотной программы «НОРМА» не были определены.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Размеры исследуемых групп соответствуют числу пациентов, которые завершат участие в Программе. В связи с отсутствием статистической гипотезы и пилотным

характером Программы точный расчет объема выборки произвести невозможно.

Дизайн исследования

Выбран ретроспективный дизайн исследования, основанный на анализе данных рутинной практики. В рамках исследования не предполагается какого-либо вмешательства. В анализ включены данные пациентов, которые за время участия в Программе получали инсулин любого типа (условия Программы не предполагали использования конкретных видов инсулина).

Исследование не предполагает вмешательства в рутинные процессы оказания медицинской помощи. Все решения в отношении лечения (т.е. начала лечения, изменения дозы или продолжительности терапии) принимаются врачом.

Данное исследование является исследованием рутинной практики, основанным на существующих данных. Ретроспективный дизайн был выбран, чтобы обеспечить сбор данных, получаемых естественным образом в рутинной практике. Дизайн исследования признан соответствующим его целям, поскольку исходные характеристики и ключевые исходы, как ожидается, будут доступны из вторичных источников данных.

Программа «НОРМА» является пилотным проектом по оценке возможности комплексного подхода по управлению СД1 и СД2 на территории Российской Федерации. Программа разработана фармацевтической компанией «Санофи» в сотрудничестве с экспертами ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и ООО «Российская Диабетическая Ассоциация». Программа «НОРМА» включает в себя четыре компонента: обучение, устройства гликемического контроля и расходные материалы, административную и медицинскую поддержку (рис. 1).

Компонент «Обучение» создан по аналогии со структурированными программами «Школы для пациентов с сахарным диабетом» и реализован в мобильном приложении для смартфона. Мобильное приложение устанавливается на смартфон участника и дает ему возможность последовательно проходить 30 обучающих модулей, посвященных различным аспектам СД. Все модули имеют единую структуру — текстовые файлы с подробным описанием обсуждаемых вопросов, видеоролики в формате вопрос-ответ с коротким комментарием эксперта и тестовые задания для проверки усвоения и закрепления материала. Цель этого компонента — обеспечить пациента достоверной, научной информацией о СД в простом и удобном формате.

Компонент «Устройства гликемического контроля» в программе был представлен глюкометром «Контур Плюс Уан» с автоматической передачей результатов измерений в специальное мобильное приложение для смартфона. Сохраненные в мобильном приложении данные об уровне гликемии могли быть впоследствии переданы врачу в виде электронного отчета, заменяющего бумажный дневник самоконтроля. Пациенты были обеспечены необходимым количеством тест-полосок и ланцетов для проведения регулярного самоконтроля гликемии в соответствии с рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [6]. Цель данного компонента

интегрированной программы — обеспечить пациентов необходимыми инструментами для самостоятельного контроля гликемии.

Компонент «Административная поддержка» был представлен куратором программы «НОРМА», администратором без медицинского образования, в обязанности которого входили формирование групп из участников программы, помощь пациентам в работе с приложениями, включая выгрузку отчетов самоконтроля для врача, контроль за прохождением образовательного курса, а также запись на прием к эндокринологу при необходимости. Цель данного компонента — помочь пациенту лучше ориентироваться в программе и цифровых устройствах, призванных облегчить управление заболеванием.

Компонент «Медицинская поддержка» был представлен рутинными визитами к эндокринологу по месту жительства в случае необходимости (максимально — 6 визитов в течение первых 3 мес). Цель этого компонента программы — предоставить пациенту возможность консультироваться с врачом.

Особенность программы «НОРМА» заключается в том, что она не связана с конкретным методом лечения или препаратом, а все используемые подходы к управлению СД по отдельности доступны в рамках рутинной клинической практики. Длительность программы для пациента составляет 6 мес и состоит из двух фаз: первая фаза (фаза сопровождения), в ходе которой пациент получает все включенные в программу компоненты (обучение, контроль гликемии, административная поддержка и медицинские консультации), вторая фаза — поддерживающая (без сопровождения), в течение которой пациент самостоятельно применяет навыки жизни с СД, полученные в первой фазе программы. Длительность каждой фазы составляет 3 мес, по истечении которых пациенты имели возможность сдать анализ на HbA_{1c} .

Методы

Все вмешательства проводились в рамках рутинной врачебной практики.

В рамках исследования были собраны социально-демографические показатели, анамнестические и клинические показатели (длительность СД, макрососудистые и микрососудистые осложнения, рост, масса тела, индекс массы тела). Были проанализированы показатели гликемического контроля при вступлении в программу, а также через 3 и 6 мес участия в программе: HbA_{1c} , достижение индивидуальных целевых уровней HbA_{1c} , среднее число эпизодов гипогликемии в расчете на пациента в течение первых 3 мес участия в программе (уровень глюкозы плазмы по данным отчетов глюкометра $<3,9$ ммоль/л). Индивидуальные целевые значения гликемического контроля устанавливали в соответствии с рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [6].

Анализ уровня знаний о СД проводили в начале программы и через 3 мес с помощью специально разработанного теста из 20 вопросов. Вопросы при вступлении в программу и спустя 3 мес были идентичными, уровень знаний рассчитывался по количеству правильных ответов в тесте. Каждому правильному ответу



Рисунок 1. Дизайн программы «НОРМА». РДА — Российская Диабетическая Ассоциация.

присваивался 1 балл, далее рассчитывалась доля правильных ответов в процентах.

Анализ восприятия СД проводили в начале программы и через 3 и 6 мес с помощью специально разработанной анкеты из 9 вопросов: «У меня всегда есть четкие цели по управлению диабетом», «Мысль о жизни с диабетом не приводит меня в отчаяние», «Я спокойно общаюсь с другими людьми о своем состоянии», «Я понимаю реакцию своего организма на еду», «Я понимаю реакцию своего организма на физическую активность», «Если настроение портится, это не связано с диабетом», «Я понимаю последствия диабета для своего здоровья в будущем», «Я полностью доволен своим лечащим врачом-эндокринологом», «Мои близкие понимают и поддерживают меня в жизни с диабетом». Каждый вопрос оценивался по шкале от 0 до 10 баллов, где 10 — это максимальное согласие с утверждением.

Источниками данных стали бумажные медицинские карты, которые заполнялись и хранились в клиническом центре, а также база данных программы «НОРМА», разработанная для ее администрирования.

Задачи исследования:

- оценить динамику показателей гликемического контроля у пациентов, участвовавших в Программе, через 3 и 6 мес;
- оценить основные изменения терапии у пациентов, участвовавших в Программе, в течение 3 и 6 мес;
- оценить изменения в подходах к самостоятельному контролю СД среди пациентов, участвовавших в Программе, в течение 3 и 6 мес.

Учитывая пилотный характер Программы, в данном анализе не было формального определения первичных и вторичных задач исследования, поскольку все задачи являлись поисковыми.

Статистический анализ

Исследование основано на real-world data (RWD), а именно ретроспективном анализе ранее существовавших данных пациентов, участвовавших в программе «НОРМА». Источники данных: бумажные медицинские карты, база данных программы. Описательная статистика количественных переменных представлена средними значениями $\pm$ стандартное отклонение, а также медианами и первым и третьим квартилями в формате Me [Q1; Q3]. Качественные признаки представлены в виде общего числа случаев, пригодных для анализа, абсолютных и относительных (в процентах) частот для каждой категории. Динамика показателей в группах/подгруппах была представлена при помощи описательной статистики и оценена при помощи парного t-критерия Стьюдента или критерия знаковых рангов Уилкоксона в каждой группе/подгруппе в зависимости от результатов проверки нормальности распределения показателя при помощи критерия Шапиро-Уилка. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Этическая экспертиза

Учитывая ретроспективный характер исследования с использованием данных, полученных в рамках программы, получение информированного согласия не было предусмотрено протоколом данного исследования. Пациент подписывал информированное добровольное согласие только в момент принятия решения об участии в программе «НОРМА». Исследование было одобрено на заседании независимого исследовательского локального комитета «Независимый междисциплинарный Комитет по этической экспертизе клинических исследований» (выписка из протокола заседания № 15 от 25.09.2020).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Характеристика	Включенные пациенты (n=185)
Средний возраст, лет	41,4±14,4
<65 лет, n (%)	176 (95,1)
≥65 лет, n (%)	9 (4,9)
Пол	
Мужчины, n (%)	61 (32,9)
Женщины, n (%)	124 (67,1)
ИМТ, кг/м ²	27,1±5,8
<25, n (%)	78 (42,2)
25–<30, n (%)	54 (29,2)
30–<35, n (%)	38 (20,5)
≥35, n (%)	15 (8,1)
Тип СД	
СД1, n (%)	132 (71,4)
СД2, n (%)	53 (28,6)
Длительность СД, n (%)	
<5 лет	41 (22,1)
5–<10 лет	36 (19,5)
≥10 лет	108 (58,4)
Среднесуточная доза инсулина до участия в программе, Ед	
базального	22,1±11,6
прандиального	29,9±10,6
Рекомендуемый целевой уровень HbA _{1c} , n (%)	
<6,5%	117 (63,2)
<7,0%	51 (27,6)
<7,5% и <8,0%	17 (9,2)
Поздние осложнения СД, n (%)	
нейропатия	152 (82,2)
нефропатия	12 (6,5)
ретинопатия	48 (22,9)
Уровень знаний о СД, % правильных ответов	53,7±14,2
Восприятие СД, баллы	78,8±11,2

Примечание. Результаты приведены в виде среднего ± стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; СД1 — сахарный диабет 1 типа; СД2 — сахарный диабет 2 типа; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включены 185 пациентов: 132 с СД1 и 53 с СД2. 67% из включенных пациентов — женщины, средний возраст 41,3±14,4 года. Медиана длительности СД составила 12,0 [6,0; 19,0] года. На момент включения у 30 человек (16,3%) не было поздних осложнений СД.

Исходные данные пациентов представлены в табл. 1.

Динамика показателей гликемического контроля в общей когорте пациентов

Во всей когорте (пациенты с СД1 и СД2, n=185) средний уровень HbA_{1c} на момент включения в исследование составил 8,8±1,5%. При включении в исследование у всех пациентов уровень HbA_{1c} был >7,0%. Исходно уровень HbA_{1c} 7,0–9,0% имели 64% пациентов (118/185), 9,0–11,0% — 27,6% пациентов (51/185) и >11,0% — 8,4% пациентов (16/185). Через 3 и 6 мес наблюдения отмечено статистически значимое сни-

жение уровня HbA_{1c} в сравнении с исходными значениями (p<0,001): до 7,4±1,2% и 7,6±1,5% соответственно. Также была оценена доля пациентов, достигших индивидуальных целевых значений гликемического контроля. Рекомендованные индивидуальные целевые значения HbA_{1c} (n=185) для пациентов: <6,5% — 117/185 (63,2%); <7,0% — 51/185 (27,6%); <7,5% и <8,0% — 17/185 (9,2%). Через 3 и 6 мес индивидуального целевого уровня HbA_{1c} при исходном уровне 7,0–9,0% достигли 45,8% (54/118) и 41,0% (48/117) пациентов, 9,0–11,0% — 21,6% (11/51) и 20,4% (10/49), >11,0% — 18,8% (3/16) и 13,3% (2/15) соответственно. В целом индивидуальные целевые показатели HbA_{1c} были достигнуты у 36,8% пациентов всей когорты (СД1 и СД2) через 3 мес и у 33,1% — через 6 мес, тогда как исходно никто не имел целевого уровня HbA_{1c}. Данные представлены на рис. 2.

При этом число пациентов, достигших уровня HbA_{1c} <7,0%, составило 75/185 пациентов и 69/181 через 3 и 6 мес соответственно.

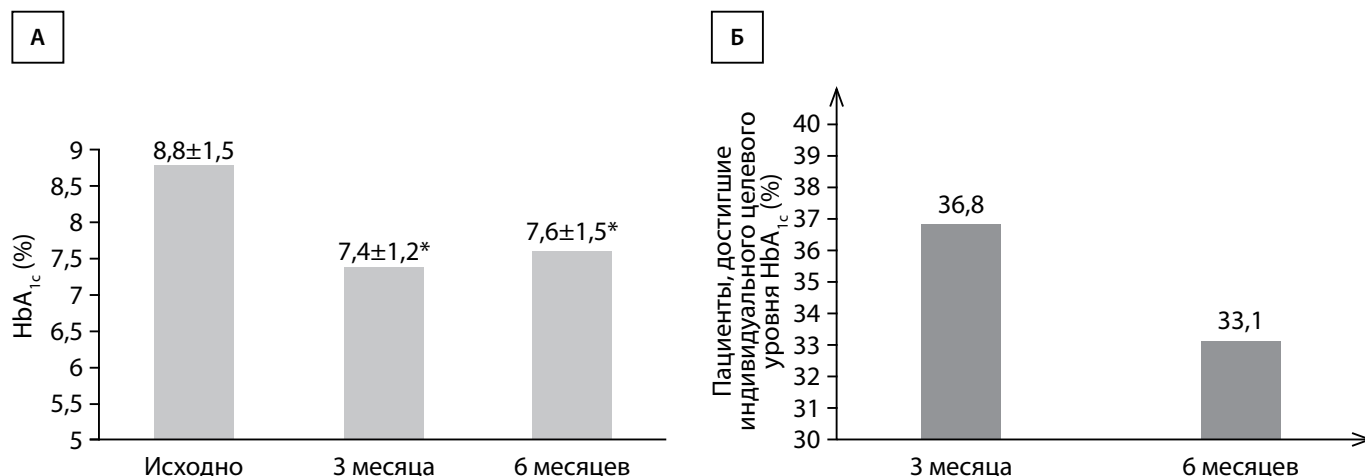


Рисунок 2. Показатели гликемического контроля во всей когорте пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов.

А — динамика уровня HbA_{1c} на протяжении исследования; Б — доля пациентов, достигших индивидуального целевого уровня HbA_{1c}; * $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Динамика показателей гликемического контроля в группе пациентов с СД1

У пациентов с СД1 ($n=132$) исходный уровень HbA_{1c} был $8,5 \pm 1,4\%$, через 3 и 6 мес наблюдения отмечено статистически значимое снижение HbA_{1c}: до $7,2 \pm 1,2\%$ ($p < 0,001$) и $7,5 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$) соответственно. В когорте пациентов с СД1 рекомендованные индивидуальные целевые значения HbA_{1c} ($n=132$): $<6,5\%$ — 109/132 (82,6%), $<7,0\%$ — 18/132 (13,6%), $<7,5\%$ — 5/132 (3,8%). Среди пациентов с СД1 с исходным уровнем HbA_{1c} 7,0–9,0, 9,0–11,0, $>11,0\%$ через 3 и 6 мес достигли индивидуальных целевых значений 42,7% (41/96) и 40% (38/95), 17,9% (5/28) и 19,2% (5/26), 25% (2/8) и 28,6% (2/7) соответственно. В целом индивидуальные целевые показатели HbA_{1c} были достигнуты у 36,4% пациентов с СД1 через 3 мес и у 35,2% — через 6 мес, тогда как исходно никто не имел целевого уровня HbA_{1c}. Данные представлены на рис. 3.

Уровня HbA_{1c} $<7,0\%$ через 3 и 6 мес достигли 59 из 132 и 55 из 128 пациентов соответственно.

Динамика показателей гликемического контроля в группе пациентов с СД2

У пациентов с СД2 ($n=53$) исходный уровень HbA_{1c} был $9,5 \pm 1,5\%$, через 3 и 6 мес наблюдения отмечено статистически значимое снижение HbA_{1c}: до $7,7 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$) и $7,9 \pm 1,3\%$ ($p < 0,001$) соответственно. В группе пациентов с СД2 рекомендованные индивидуальные целевые значения HbA_{1c} ($n=53$) составили: $<6,5\%$ — 8/53 (15,1%), $<7,0\%$ — 33/53 (63,3%), $<7,5\%$ и $<8,0\%$ — 12/53 (21,6%). Среди пациентов с СД2 с исходным уровнем HbA_{1c} 7,0–9,0, 9,0–11,0, $>11,0\%$ через 3 и 6 мес достигли индивидуальных целевых значений 59,1% (13/22) и 45,4% (10/22), 26,1% (6/23) и 21,7% (5/23), 12,5% (1/8) и 0% (0/8) соответственно. В целом индивидуальные целевые показатели HbA_{1c} были достигнуты у 37,7% пациентов с СД2 через 3 мес и у 28,3% — через 6 мес, тогда как исходно

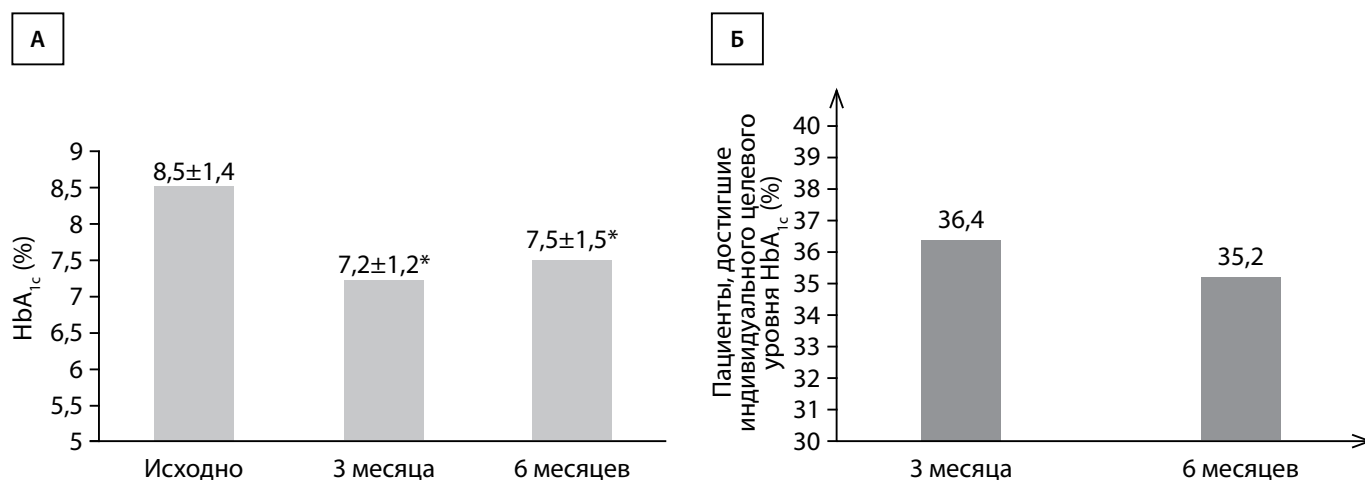


Рисунок 3. Показатели гликемического контроля в когорте пациентов с сахарным диабетом 1 типа ($n=132$).

А — динамика уровня HbA_{1c} на протяжении исследования; Б — доля пациентов, достигших индивидуального целевого уровня HbA_{1c}; * $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

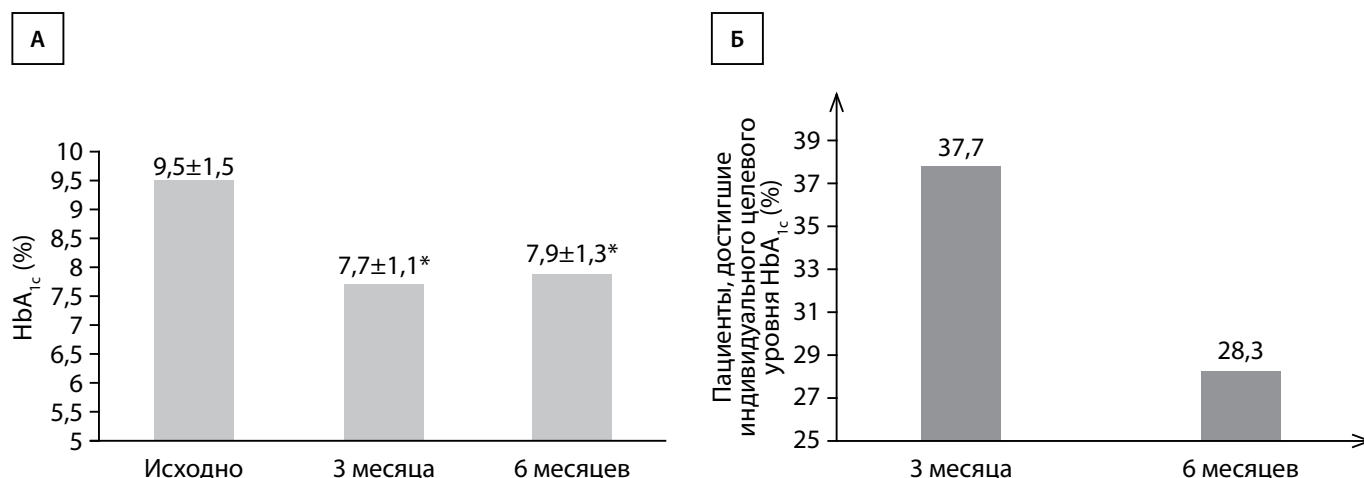


Рисунок 4. Показатели гликемического контроля в когорте пациентов с сахарным диабетом 2 типа (n=53).

А — динамика уровня HbA_{1c} на протяжении исследования; Б — доля пациентов, достигших индивидуального целевого уровня HbA_{1c}; * p<0,001 по сравнению с исходными значениями; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

никто не имел целевого уровня HbA_{1c}. Данные представлены на рис. 4.

Уровня HbA_{1c} <7,0% через 3 и 6 мес достигли 13 из 53 и 14 из 53 пациентов соответственно.

Изменение дозы инсулина на протяжении исследования

Суммарная суточная доза инсулина до начала участия в программе во всей когорте составила 50,3±16,3 Ед, среднесуточная доза базального инсулина до начала участия в программе 22,1±11,6 Ед. Изменение суммарной среднесуточной дозы инсулина через 3 и 6 мес было статистически незначимо: на 1,05±5,3 и 0,16±1,4 Ед соответственно. У 69,8% пациентов не требовались консультации для изменения дозы инсулина, у 24,3% было 1–2 консультации, у 5,9% пациентов — 3–4 консультации.

Динамика уровня знаний о СД и восприятия СД

Уровень знаний о СД через 3 мес Программы повысился статистически значимо — на 25,4±15,0% (p<0,001). Средние баллы восприятия СД через 3 и 6 мес увеличились на 2,1±10,2 и 2,4±11,0% (p<0,05) соответственно (табл. 2). Но при этом медианы (интерквартильный размах) суммы баллов практически не изменились: 0,00% (-3,00–6,00%) и 0,50% (-3,00–9,00%) соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление с другими публикациями

Современные возможности цифровых технологий активно внедряются в клиническую практику. Исследо-

вания последних лет показали, что применение мобильных приложений, облачных технологий, дистанционного обучения, а также систем принятия врачебных решений позволяют улучшить контроль гликемии, провести удаленно титрацию доз инсулина, повысить вовлеченность пациентов в управление заболеванием, и, следовательно, улучшить клинические исходы и повысить качество жизни людей, живущих с хроническими заболеваниями [8–14]. Так, по данным исследования Hawkes С.Р. и соавт., структурированное обучение и активное динамическое наблюдение детей с впервые выявленным СД1 способствовало лучшему гликемическому контролю по сравнению с детьми из группы стандартного наблюдения [4]. Еще в одном исследовании, проведенном Ног Ji и соавт., пациенты с СД2 были рандомизированы в основную и контрольную группы. Пациенты из основной группы проходили групповое обучение, в дальнейшем они получили доступ к обучающим видеоматериалам. Также пациентов из основной группы сопровождал фельдшер-координатор программы, обеспечивая консультации 1 раз в месяц индивидуально и 1 раз в 3 мес в группе по вопросам питания и физической активности. Пациенты из контрольной группы наблюдались врачами согласно принципам рутинной практики. Через 6 мес в основной группе в сравнении с контрольной было отмечено более выраженное улучшение показателей гликемического контроля (p<0,05), а также были выше показатели приверженности к диете (p=0,001), физической активности (p=0,043) и самоконтролю (p<0,001) [15]. По данным Katja von Storch и соавт., комплексный подход к ведению пациентов с СД2 (обеспечение пациентов средствами

Таблица 2. Динамика уровня знаний о сахарном диабете и восприятия сахарного диабета

	Исходно	Прирост через 3 мес, %	Прирост через 6 мес, %
Уровень знаний о СД, %*	53,7±14,2	25,4±15,0 p<0,001	-
Восприятие СД, баллы	78,8±11,2	2,1±10,2 p=0,006	2,4±11,0 p<0,01

Примечание. Результаты приведены в виде среднего ± стандартное отклонение. *Рассчитывается как значение суммарного балла за анкету, выраженное в процентах (20 вопросов, 1 балл за правильный ответ). СД — сахарный диабет.

самоконтроля, шагомерами, а также, при необходимости, мотивационная и консультативная поддержка по телефону) способствовал не только улучшению показателей гликемического контроля, но и повышению приверженности к рекомендациям и снижению индекса массы тела в сравнении с группой стандартной терапии [16]. Программа «НОРМА» отличается предоставлением одновременно всех компонентов, способствующих достижению целевых значений гликемического контроля: обучающих материалов, средств для мониторинга уровня глюкозы крови, административной поддержки и консультации эндокринолога при необходимости. Кроме того, в данном исследовании во время второй фазы (фаза без сопровождения) пациенты самостоятельно контролировали гликемию и применяли ранее полученные знания.

Клиническая значимость результатов

Проведенный анализ данных пациентов, включенных в программу «НОРМА» в период с октября 2020 г. по ноябрь 2021 г., показал статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} через 3 и 6 мес наблюдения как в общей когорте, так и отдельно в группах пациентов с СД1 и СД2. Доля пациентов, достигших уровня HbA_{1c} <7,0%, составила более 38%. Следует отметить, что титрация доз инсулина в исследовании была довольно низкой; за время участия в программе суммарная суточная доза, а также доза базального инсулина статистически значимо не изменились. В подавляющем большинстве случаев (69,8%) за время наблюдения пациентам не потребовалась дополнительная консультация для коррекции дозы инсулина. Наиболее выраженное улучшение показателей гликемического контроля отмечалось после первых 3 мес активного сопровождения пациента, но в последующие 3 мес отсутствие инструментов, вовлекающих пациента в управление собственным заболеванием, приводило к незначительному ослаблению контроля оцениваемых показателей.

За время участия в программе через 3 мес отмечено статистически значимое повышение уровня знаний о СД, а также через 3 и 6 мес отмечено улучшение восприятия СД.

Результаты данного исследования согласуются с ранее проведенными наблюдениями, которые также демонстрируют возможное влияние интегрированных программ на улучшение показателей гликемического контроля [6, 8, 10, 11].

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования являются ретроспективный дизайн, отсутствие группы контроля и размер исследуемой популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты промежуточного анализа данных, полученных в ходе реализации Программы «НОРМА», свидетельствуют о том, что внедрение интегрированного подхода к ведению пациентов с СД (включающего обучение, средства самоконтроля гликемии, медицинскую и административную поддержку, направленные на активное вовлечение пациентов в процесс управления заболеванием) в Российской Федерации было ассоциировано с улучшением показателей гликемического контроля без увеличения суммарной суточной дозы инсулина.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Санофи».

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

Участие авторов. Галстян Г.Р. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Майоров А.Ю. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, редактирование текста; Мельникова О.Г. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, редактирование текста; Холмская Н.И. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка клинико-лабораторных данных, анализ результатов, редактирование текста; Хамражанов З.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка клинико-лабораторных данных, редактирование текста; Милютин В.И. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка клинико-лабораторных данных, анализ результатов, редактирование текста; Шестакова М.В. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, окончательное редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающей надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Сотрудникам компании «Санофи» как инициатору программы, контрактно-исследовательской компании ООО «Лиганд ресерч» за организационную и методическую поддержку, компании ООО «Статэндокс» за статистическую обработку данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Tieken K, Paramasivan AM, Goldner W, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
2. Tieken K, Paramasivan AM, Goldner W, et al. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(S1):S8-S16. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S001>
3. Gubitosi-Klug RA. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diabetes Care*. 2014;37(1):44-49. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2148>
4. Hawkes CP, Willi SM, Murphy KM. A structured 1-year education program for children with newly diagnosed type 1 diabetes improves early glycemic control. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(4):460-467. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12849>
5. Kisokanth G, Jegarajah I, Shamini P, et al. A preliminary study on diabetes self-management education and glycemic control among patients with diabetes mellitus. *J Nurs Educ Prac*. 2019;9(9):98-103. doi: <https://doi.org/10.5430/jnep.v9n9p98>
6. 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>

7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет* — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
8. Charpentier G, Benhamou P-Y, Dardari D, et al. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves hba1c in poorly controlled type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34(3):533-539. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1259>
9. Franc S, Borot S, Ronsin O, et al. Telemedicine and type 1 diabetes: Is technology per se sufficient to improve glycaemic control? *Diabetes Metab*. 2014;40(1):61-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.09.001>
10. Daoudi A, Joubert M, Franc S, et al. A Smartphone for adjustment of basal insulin dose and for coaching: Benefits in terms of glycaemic control for type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2013;(56):S426
11. Hsu WC, Lau KH, Huang R, et al. Utilization of a cloudbased diabetes management program for insulin initiation and titration enables collaborative decision making between healthcare providers and patients. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(2):59-67. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0160>
12. Bergenstal RM, Bashan E, McShane M, et al. Can a tool that automates insulin titration be a key to diabetes management? *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(8):675-682. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0303>
13. Davies M, Bain S, Charpentier G, et al. A randomized controlled, treat-to-target study evaluating the efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) administered using either device-supported or routine titration in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(5):881-889. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296818821706>
14. Шевченко О.Р., Колбин А.С. Прагматические клинические исследования // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — Т. 13. — №3. — С. 52-60. [Shevchenko OR, Kolbin AS. Pragmatic clinical trials. *Kachestvennaya Klin Prakt*. 2020;13(3):52-60. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-3-52-60>
15. Ji H, Chen R, Huang Y, et al. Effect of simulation education and case management on glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(3):e3112. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3112>
16. von Storch K, Graaf E, Wunderlich M, et al. Telemedicine-assisted self-management program for type 2 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(9):514-521. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0056>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Галстян Гагик Радикович**, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; Scopus Author ID: 6701438348; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н., доцент [Alexander Y. Mayorov, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>; Scopus Author ID: 8571143500; eLibrary SPIN: 4275-7779; e-mail: education@endocrincentr.ru

Мельникова Ольга Георгиевна, к.м.н. [Olga G. Melnikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0394-6913>; Scopus Author ID: 57195348706; eLibrary SPIN: 9908-3301; e-mail: olya_liza@mail.ru

Холмская Нина Игоревна [Nina I. Holmskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7142-6557>; e-mail: holmskayani@mail.ru

Хамражанов Захиджан Абдурасулович [Zahidjan A. Hamradjanov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6251-6155>; e-mail: khamrajanov@gmail.com

Милютин Владимир Игоревич [Vladimir I. Milyutin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5379-5626>; e-mail: gb7@medkirov.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Холмская Н.И., Хамражанов З.А., Милютин В.И., Шестакова М.В. Клиническая оценка внедрения первой пилотной Российской интегрированной программы комплексного подхода к управлению сахарным диабетом «НОРМА» // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 30-38. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13008>

TO CITE THIS ARTICLE:

Galstyan GR, Mayorov AY, Melnikova OG, Holmskaya NI, Hamradjanov ZA, Milyutin VI, Shestakova MV. Clinical evaluation of the implementation of the first pilot Russian integrated program for an integrated approach to the management of diabetes mellitus "NORMA". *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):30-38. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13008>

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ FLASH-МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНКЕТИРОВАНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© А.М. Римская*, А.Е. Красновидова, А.В. Витебская

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

ОБОСНОВАНИЕ. Детям и подросткам с сахарным диабетом 1 типа (СД1) рекомендуется проводить самоконтроль 6–10 раз в сутки для поддержания оптимального уровня глюкозы крови. В настоящее время для контроля гликемии существуют различные устройства, такие как глюкометры, системы непрерывного и flash-мониторинга глюкозы (ФМГ). В реальной клинической практике пациенты могут комбинировать применение различных устройств и сталкиваться с проблемами в их использовании.

ЦЕЛЬ. Выявить особенности использования ФМГ у детей и подростков с СД1 по результатам анкетирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С 06.2020 по 05.2021 в рамках одноцентрового обсервационного одномоментного некон-тролируемого исследования проведено анкетирование пациентов с СД1. Опросник содержал вопросы, касающиеся количества измерений, условий использования и побочных реакций при применении устройств.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведено анкетирование 80 пациентов (47 девочек, 33 мальчика) в возрасте 11,7 (9,0; 14,0) года с СД1 длительностью 4,9 (2,0; 7,0) года, уровнем гликированного гемоглобина 8,2 (6,8; 9,0)%, находившихся в детском эндокринологическом отделении Университетской детской клинической больницы.

Большинство пациентов (86,3%) сканировали датчик ФМГ более 10 раз в сутки; 25% пациентов, использующих ФМГ, измеряли гликемию с помощью глюкометра не каждый день. Большинство (51,3%) предпочитали использовать ФМГ вместо глюкометра при любых обстоятельствах. Пациенты чаще сталкивались с погрешностями в работе ФМГ, чем глюкометров, — отношение шансов 3,4 (95% доверительный интервал 1,7–6,8). Незначительную реакцию на адгезивный слой отмечали 50,0% пациентов, 1 (1,3%) ребенок был вынужден отказаться от ФМГ из-за аллергической реакции. Среди возможных причин отказа от ФМГ чаще называли погрешность, уплотнения на коже, высокую цену, воспаление, дискомфорт при ношении устройства. Дополнительные средства для фиксации ФМГ всегда использовали 36,3% пациентов, иногда — 18,8%, в некоторых ситуациях (занятия спортом, плавание, поездки, отклеивание сенсора к концу срока использования) — 15,0%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Четверть пациентов, использующих ФМГ, перепроверяли показатели с помощью глюкометра реже рекомендуемого. Пациенты чаще сталкивались с погрешностями в работе ФМГ, чем глюкометров. Местная реакция на адгезивный слой обычно не влияла на использование ФМГ. Большинство использовали дополнительные средства для фиксации датчика ФМГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; контроль уровня глюкозы в крови; гликемия; flash-мониторинг глюкозы

PRACTICALITIES OF FLASH-MONITORING SYSTEMS UTILIZATION IN THE QUESTIONNAIRE SURVEY OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Alena M. Rimskaia*, Anastasia E. Krasnovidova, Alisa V. Vitebskaya

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: Children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) are recommended to perform self-control 6–10 times a day to maintain optimal blood glucose levels. Currently, there are various devices, such as glucometers, systems for continuous blood glucose monitoring and flash monitoring (FMS). In real clinical practice patients can combine the use of various devices and face with problems of their exploitation.

AIM: To investigate the peculiarities of FMS utilization by children and adolescents with T1DM using questionnaire survey.

MATERIALS AND METHODS: From 06.2020 till 05.2021, a survey of patients with T1DM was conducted as part of a single-center, observational, one-stage, uncontrolled study. The questionnaire contained questions regarding the number of measurements, circumstances and adverse reactions when using the devices.

RESULTS: We questioned 80 patients (47 girls and 33 boys) aged 11.7 (9.0; 14.0) years with DM1 for 4.9 (2.0; 7.0) years, HbA_{1c} level 8.2 (6.8; 9.0) which were in pediatric endocrinology department of the University Children's Clinical Hospital.

The majority of patients (86.3%) scan the sensor more than 10 times a day; 25% of FMS-users measure blood glucose with glucometer not every day.

The majority of patients (51,3%) prefer to use FMS instead of glucometer in all circumstances. Patients face with errors using FMS more often than using glucometers — OR 3.4 (95% CI 1.7–6.8). Non-significant reaction to adhesive material disturbed 50.0% participants; one patient (1.3%) had to refuse FMS due to allergic reaction.

Among possible reasons to refuse FMS patients often name error, skin sealing, high price, inflammation, inconvenience to wear a device.



Additional measures for fixing FMS device are always used by 36,3% of patients, sometimes — 18,8%, in some situations (going in for sports, swimming, travelling, in case of unsticking at the end of term) — 15,0%.

CONCLUSION: Quarter of FMS users double-check glycaemia values rarer than recommended. Patients face with error using FMS more often than using glucometer. Local reaction to adhesive material does not influence FMS utilization. The majority of patients use additional measures for fixing FMS devices.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; blood glucose self-monitoring; glycemia; flash glucose monitoring*

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является хроническим прогрессирующим заболеванием, но в настоящее время, благодаря развитию медицины и технологий, возможно сохранение высокого качества и продолжительности жизни. Для снижения риска развития ранних и поздних осложнений СД1, уменьшения негативного влияния гипергликемии и гипогликемии на формирование когнитивных функций и улучшения качества жизни необходим регулярный контроль гликемии. Детям и подросткам с СД1 рекомендуется проводить измерения от 6 до 10 раз в день. Для самостоятельного мониторинга пациентом уровня глюкозы в крови существуют различные устройства — глюкометры и системы непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) [1, 2].

По данным исследований, использование НМГ было ассоциировано со снижением уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в сравнении с глюкометром. Однако НМГ рекомендовалось использовать лишь как дополнение. Измерения глюкозы для подбора дозы инсулина перед едой, коррекция гипо- и гипергликемий должны были проводиться с помощью глюкометра. На данный момент масштабное исследование, проведенное среди пациентов, достигших 18 лет — REPLACE-BG (A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Adults With Well-Controlled Type 1 Diabetes) показало безопасность дозирования инсулина перед едой, ориентируясь на данные НМГ [3]. Однако поскольку при НМГ измеряется уровень глюкозы не в крови, а в интерстициальной жидкости, требуется калибровка системы каждые 12 ч в соответствии со значением гликемии [4]. Система НМГ с периодическим сканированием или flash-мониторинг глюкозы (ФМГ) не требует внесения показателей гликемии для калибровки. Однако из соображений безопасности пациентам рекомендуется сочетать использование ФМГ с глюкометром [5]. В настоящий момент считается, что пациенты могут ориентироваться на данные ФМГ во всех ситуациях, за исключением тех, при которых следует применить глюкометр, — это быстрые колебания уровня глюкозы, симптомы гипогликемии или низкий уровень глюкозы, сканированный ридером, появление симптомов, не соответствующих полученным показателям [1, 2, 6].

Благодаря массовому внедрению ФМГ стало возможным достижение лучшей компенсации при уменьшении количества инвазивных манипуляций [6]. С момента появления системы ФМГ в Российской Федерации были опубликованы отечественные исследования с участием детей, демонстрирующие преимущества ФМГ по сравнению с самоконтролем, проводимым с использованием глюкометра [7, 8]. При опросе пациенты и их родители отметили удобство установки, ношения и использования ФМГ [7]. Однако другие практические аспекты использования ФМГ не изучались.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности использования ФМГ у детей и подростков с СД1 по результатам анкетирования пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Детское эндокринологическое отделение Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.

Время исследования. С 06.2020 по 05.2021 г.

Изучаемые популяции

Пациенты, находящиеся на плановом стационарном обследовании.

Критерии включения: возраст до 18 лет, ранее установленный диагноз СД1, интенсифицированная инсулинотерапия (путем множественных инъекций или непрерывной подкожной инфузии инсулина), использование ФМГ, способность пациентов ответить самостоятельно либо с помощью родителей на вопросы анкеты.

Критерии исключения: нежелание принимать участие в опросе.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной.

Дизайн исследования

Одноцентровое наблюдательное одномоментное неконтролируемое.

Методы

Анкетирование пациентов. Анкета была разработана специально для данного исследования, содержала 26 вопросов о длительности СД1, частоте самоконтроля, факторах, влияющих на выбор прибора (табл. 1).

По результатам анкетирования 107 пациентов была сформирована группа из 80 детей и подростков, имеющих опыт использования ФМГ.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистическая обработка данных проведена с использованием Google forms, Microsoft Excel LTSC MSO (версия 2111. Сборка 16.0.14701.20206).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Для оценки шанса столкнуться с погрешностью в определении уровня глюкозы

Таблица 1. Анкета по использованию flash-мониторинга глюкозы у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Общие вопросы	
1) Ваш возраст _____ 2) Во сколько лет Вы заболели сахарным диабетом? _____ 3) Укажите уровень гликированного гемоглобина (HbA _{1c}) _____ 4) Как часто Вы пользуетесь приборами для мониторингирования глюкозы? • Постоянно (2 датчика в месяц) • Половину времени (1 датчик в месяц) • Реже • Никогда	
Если Вы пользуетесь глюкометром	Если Вы пользуетесь приборами для мониторингирования глюкозы
5) Какие глюкометры у Вас есть? • Contour • Accu-Chek • One touch • Сателлит • Другое _____	6) Какие приборы для мониторингирования глюкозы у Вас есть? • Libre • Dexcom • Прибор непрерывного мониторинга глюкозы (помпа Medtronic) • Другое _____
7) Какими Вы пользуетесь сейчас? • Contour • Accu-Chek • One touch • Сателлит • Другое _____	8) Какими приборами для мониторинга Вы пользуетесь сейчас? • Libre • Dexcom • Прибор непрерывного мониторинга глюкозы (помпа Medtronic) • Другое _____
9) С какого возраста Вы начали самостоятельно измерять уровень гликемии с помощью глюкометра? • Самостоятельно с _____ лет • Пользуюсь с _____ лет, но только в присутствии родителей • Не пользуюсь самостоятельно	10) А) С какого возраста Вы начали пользоваться прибором для мониторинга? • Самостоятельно с _____ лет • Пользуюсь с _____ лет, но только в присутствии родителей • Не пользуюсь самостоятельно В) Устанавливаете/снимаете ли Вы самостоятельно сенсор прибора для мониторинга глюкозы? • Да, устанавливаю • Да, снимаю • Нет, родители помогают установить • Нет, родители помогают снять
11) Как часто Вы пользуетесь глюкометром? • Реже одного раза в день • 1–2 раза в день • 3–5 раз в день • 6–10 раз в день • Более 10 раз в день	12) Как часто Вы сканируете уровень глюкозы? • Реже одного раза в день • 1–2 раза в день • 3–5 раз в день • 6–10 раз в день • Более 10 раз в день
13) Перепроверяете ли Вы глюкометром значения гликемии, измеренные другим глюкометром? • Да, каждый раз • Да, несколько раз в день (____ — указать количество) • Да, несколько раз в неделю (____ — указать количество) • Да, только при высоких/низких сахарах (нужное подчеркнуть) • Нет	14) Перепроверяете ли Вы глюкометром значения глюкозы, измеренные прибором для мониторинга? • Да, каждый раз • Да, несколько раз в день (____ — указать количество) • Да, несколько раз в неделю (____ — указать количество) • Да, только при высоких/низких сахарах (нужное подчеркнуть) • Нет
15) Какие качества глюкометра для Вас наиболее важны? (можно выбрать несколько вариантов) • Размер • Дизайн • Незаметность • Точность • Объем встроенной памяти • Мобильное приложение • Размер капли • Другое _____	16) Какие качества прибора для мониторинга для Вас наиболее важны? (можно выбрать несколько вариантов) • Размер • Дизайн • Незаметность • Точность • Объем встроенной памяти • Мобильное приложение • Наличие сигнала тревоги • Другое _____

17) В каких ситуациях Вы предпочли бы измерять уровень гликемии глюкометром вместо прибора мониторинга глюкозы?

(можно выбрать несколько вариантов)

- Дома
- В школе
- Во время занятий спортом
- В общественных местах (например кафе, театр, кино)
- В общественном транспорте
- Зимой на улице
- На море, пляже
- В бассейне
- Во время путешествий
- Другое _____

18) В каких ситуациях Вы предпочли бы измерять уровень гликемии прибором для мониторинга глюкозы вместо глюкометра?

(можно выбрать несколько вариантов)

- Дома
- В школе
- Во время занятий спортом
- В общественных местах (например кафе, театр, кино)
- В общественном транспорте
- Зимой на улице
- На море, пляже
- В бассейне
- Во время путешествий
- Другое _____

19) Были ли у Вас погрешности в работе устройств?

- Да, продолжаю пользоваться
- Да, и это послужило поводом отказаться от использования глюкометра
- Нет, не было
- Если да, то укажите, какие _____

20) Были ли у Вас погрешности в работе устройств?

- Да, продолжаю пользоваться
- Да, и это послужило поводом отказаться от использования прибора
- Нет, не было
- Если да, то укажите, какие _____

21) Были ли у Вас воспалительные или иные побочные реакции в местах прокола?

- Да, и это послужило поводом отказаться от использования глюкометра
- Да, но реакция незначительная, продолжаю пользоваться глюкометром
- Да, стал пользоваться альтернативными местами для проколов, продолжаю пользоваться глюкометром *(написать какими _____)*
- Нет

22) Были ли у Вас воспалительные реакции на адгезивные материалы (клеякий слой) прибора мониторинга глюкозы?

- Да, и это послужило поводом отказаться от использования прибора
- Да, но реакция незначительная, продолжаю пользоваться прибором
- Да, стал пользоваться альтернативными местами для установки, продолжаю пользоваться прибором для мониторинга *(написать какими _____)*
- Нет

23) По каким причинам Вы могли бы отказаться/отказались *(нужное подчеркнуть)* от использования глюкометра? *(можно выбрать несколько вариантов)*

- Большой размер устройства (неудобно брать с собой в сумку)
- Воспалительные реакции в местах проколов
- Боль при проколе
- Требуется большая капля крови
- Погрешности в измерениях
- Трудность контроля гликемии во время сна
- Цена
- Другое _____

24) По каким причинам Вы могли бы отказаться/отказались *(нужное подчеркнуть)* от использования приборов для мониторинга глюкозы? *(можно выбрать несколько вариантов)*

- Заметность (виден датчик на плече)
- Воспалительная реакция на адгезивные материалы (клеякий слой)
- Дискомфорт при ношении устройства
- Погрешности в измерениях
- Появление уплотнений в местах установки
- Недостаточная фиксация прибора к коже
- Цена
- Другое _____

25) Возникает ли у Вас необходимость носить с собой средства для обработки места прокола?

- Нет
- Да, ношу с собой мыло, так как в общественных местах оно не всегда есть
- Да, ношу с собой антисептик — *(какой — _____)*
- Да, ношу с собой влажные салфетки
- Да, другое _____

26) Используете ли Вы дополнительные средства для фиксации приборов для мониторинга глюкозы?

- Нет
- Да, иногда
- Да, всегда
- В некоторых ситуациях _____
- Если да, то чем — эластичным бинтом/напульсником/пластырем *(нужное подчеркнуть)*, свой вариант — _____

рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (№ 06-20 от 01.04.2020). Родители пациентов дали добровольное согласие на использование данных анкетирования в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено анкетирование 80 пациентов, имеющих опыт использования ФМГ (47 девочек, 33 мальчика) в возрасте 11,7 (9,0; 14,0) года, с СД1 длительностью 4,9 (2,0; 7,0) года, уровнем HbA_{1c} 8,2 (6,8; 9,0)%. Все пациенты были на инсулинотерапии в микродозированном режиме или режиме множественных инъекций. У 8 пациентов был опыт использования НМГ, сопряженного с помповой инсулинотерапией, на момент опроса они оставались на помповой инсулинотерапии, но использовали ФМГ.

Частота и обстоятельства использования глюкометров и ФМГ

Постоянно (2 датчика в месяц) ФМГ использовали 54 (67,5%) участника опроса, половину времени (1 датчик в месяц) — 11 (13,8%), реже 1 раза в месяц или не каждый месяц — 15 (18,8%) респондентов.

Согласно ответам на вопросы анкеты, датчик ФМГ сканировали реже 1 раза в сутки — 1 (1,3%), 1–2 раза в сутки — 2 (2,5%), 3–5 раз в сутки — 3 (3,8%), 6–10 раз в сутки — 5 (6,3%), более 10 раз в сутки — 69 (86,3%) пациентов. Проводили исследование гликемии с помощью глюкометра менее 1 раза в сутки 20 (25,0%) пациентов, 1–2 раза — 9 (11,3%), 3–5 раз — 21 (26,3%), 6–10 раз — 14 (17,5%), более 10 раз — 16 (20,0%) (рис. 1).

Сообщили, что перепроверяют результаты ФМГ с помощью глюкометра при высоких и низких значениях гликемии, 25 респондентов (31,3%), при низких — 6 (7,5%), при высоких — 2 (2,5%); 11 (13,8%) не перепроверяют результаты ФМГ; 36 (45,0%) не ответили на вопрос. Некоторые пациенты дополнительно предложили свои варианты ответов: при смене датчика — 8 (10,0%), при несоответствии самочувствия показателям уровня глюкозы — 4 (5,0%), при ОРВИ — 2 (2,5%), из интереса — 1 (1,3%), каждый раз — 1 (1,3%).

На вопрос, в каких ситуациях они бы предпочли использовать ФМГ вместо глюкометра, 41 (51,3%) участник ответил «всегда». Остальные уточнили, что используют ФМГ в школе — 36 (45%); общественных местах — 34 (42,5%); в общественном транспорте, зимой на улице, во время путешествий — по 31 (38,8%); во время занятий спортом — 27 (33,8%); в бассейне — 23 (28,8%); на пляже — 22 (27,5%); дома — 14 (17,5%) (рис. 2).

Проблемы, связанные с использованием ФМГ

Сталкивались с погрешностями в работе ФМГ 63 (78,8%) респондента, что значительно чаще, чем при использовании глюкометров, — 40 (50,0%) пациентов; ОШ 3,4 (95% ДИ 1,7–6,8); из них 3 (3,8%) отметили в анкете, что это послужило поводом для временного отказа от использования ФМГ (рис. 3).

О побочных кожных реакциях в местах фиксации сенсора сообщил 41 (51,3%) респондент. У большинства (37 (46,3%)) реакция на адгезивный слой была незначительной; 3 (3,8%) участника, чтобы избежать повторения воспаления, стали чередовать места установки сенсора; и лишь у одного (1,3%) ребенка аллергическая реакция была настолько выраженной, что не позволила продолжить использование ФМГ (рис. 3).

Среди причин, по которым пациенты могли бы отказаться от использования ФМГ, участники опроса указали

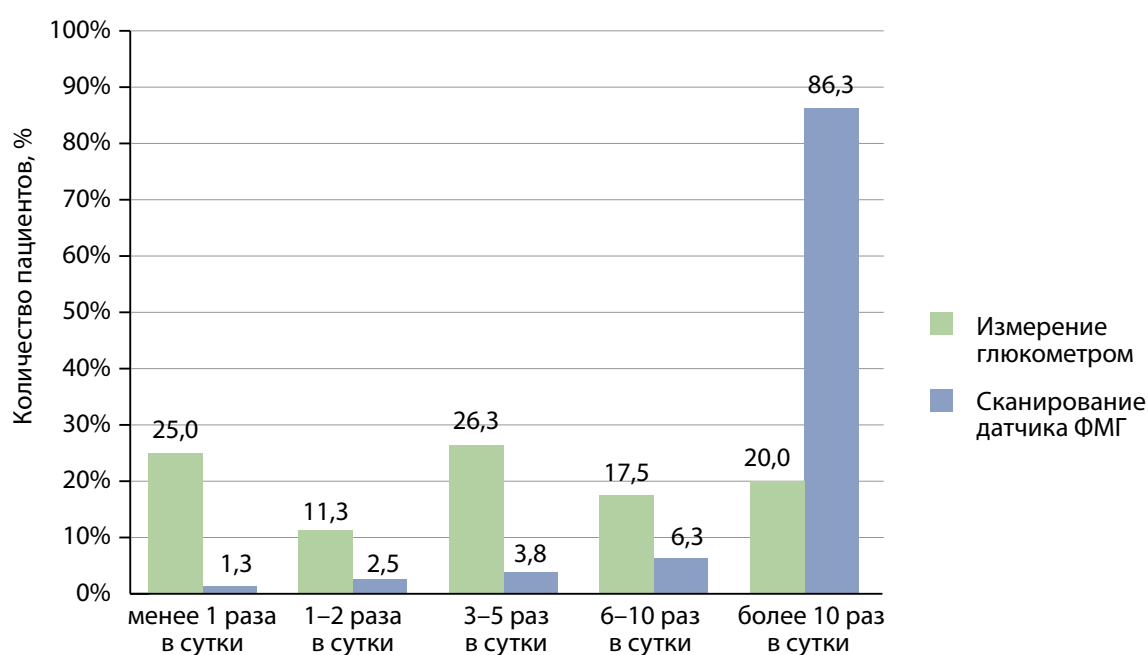


Рисунок 1. Частота измерения уровня глюкозы.

Примечание. ФМГ — flash-мониторинг глюкозы.

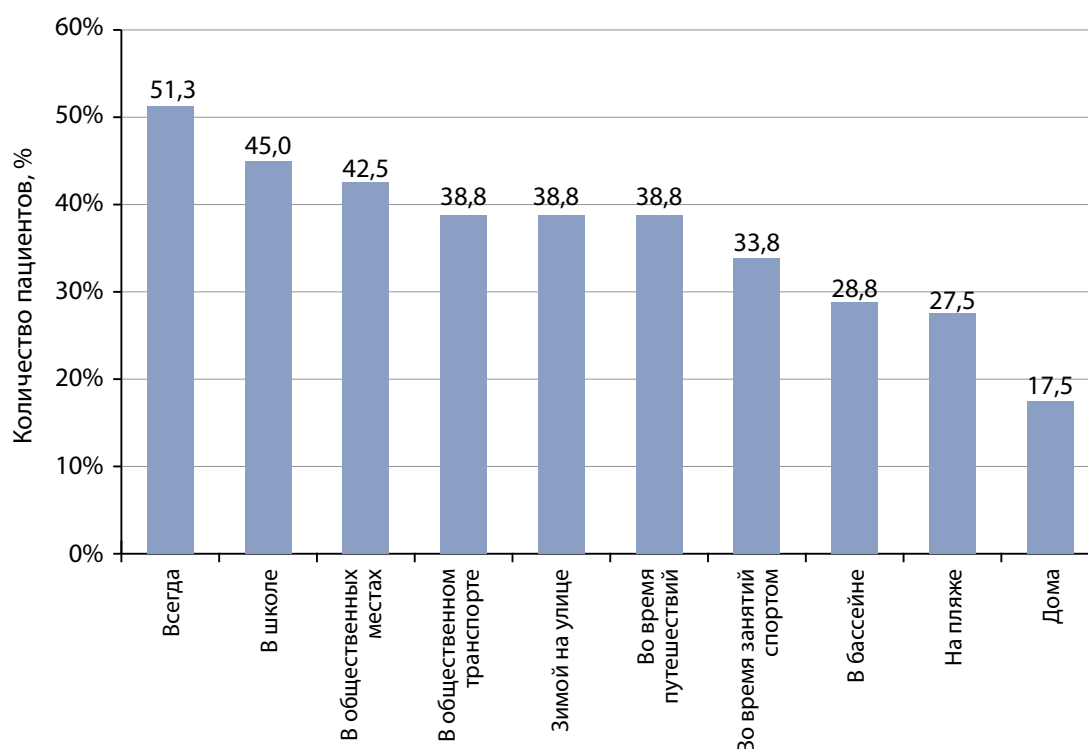
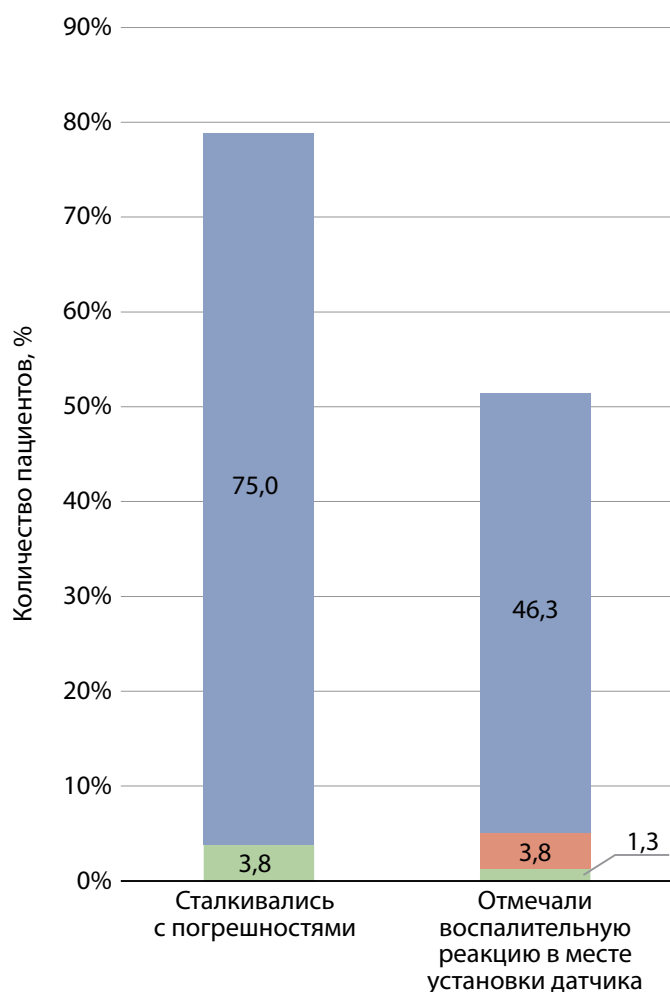


Рисунок 2. Ситуации, в которых пациенты предпочли бы использовать flash-мониторинг глюкозы.



- Изменили места установки датчика
- Привело к отказу от использования
- Не повлияло на использование

Рисунок 3. Проблемы при использовании flash-мониторинга глюкозы.

на погрешности в измерениях (46 (57,5%)), появление уплотнений в местах установки (31 (38,8%)), высокую стоимость (27 (33,8%)), воспалительную реакцию на адгезивные материалы (клеякий слой) (27 (33,8%)), дискомфорт при ношении устройства (19 (23,8%)), недостаточную фиксацию датчика к коже (17 (21,3%)), заметность (виден датчик на плече) (9 (11,3%)); 11 (13,8%) человек сообщили, что не отказались бы ни по каким причинам (рис. 4).

Часть респондентов используют дополнительные средства для фиксации ФМГ: всегда — 29 (36,3%), иногда — 15 (18,8%), в некоторых конкретных ситуациях — 12 (15,0%), никогда их не используют — 24 (30,0%) (рис. 5).

В качестве ситуаций, при которых применяются дополнительные средства фиксации, 11 (13,8%) пациентов назвали плавание, 4 (5,0%) — занятия спортом, 3 (3,8%) — случаи отклеивания сенсора к концу срока использования, 1 (1,3%) — поездки. Среди фиксирующих средств пластырь используют 19 (23,8%) пациентов, тейп — 15 (18,8%), напульсник — 7 (8,8%), самофиксирующийся бинт — 6 (7,5%), эластичный бинт — 5 (6,3%), а также по 1 пациенту упомянули кружевные и тканевые самодельные повязки, пленочные наклейки.

Нежелательные явления

При проведении анкетирования нежелательные явления не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Попытки количественно измерить уровень глюкозы были предприняты еще в середине XIX в. Одной из важнейших точек в истории глюкометрии стало открытие Бенедиктом Стенли в 1908 г. реагента для определения глюкозы в моче. Этот метод с некоторыми модификациями использовался еще более 50 лет, до того момента, когда

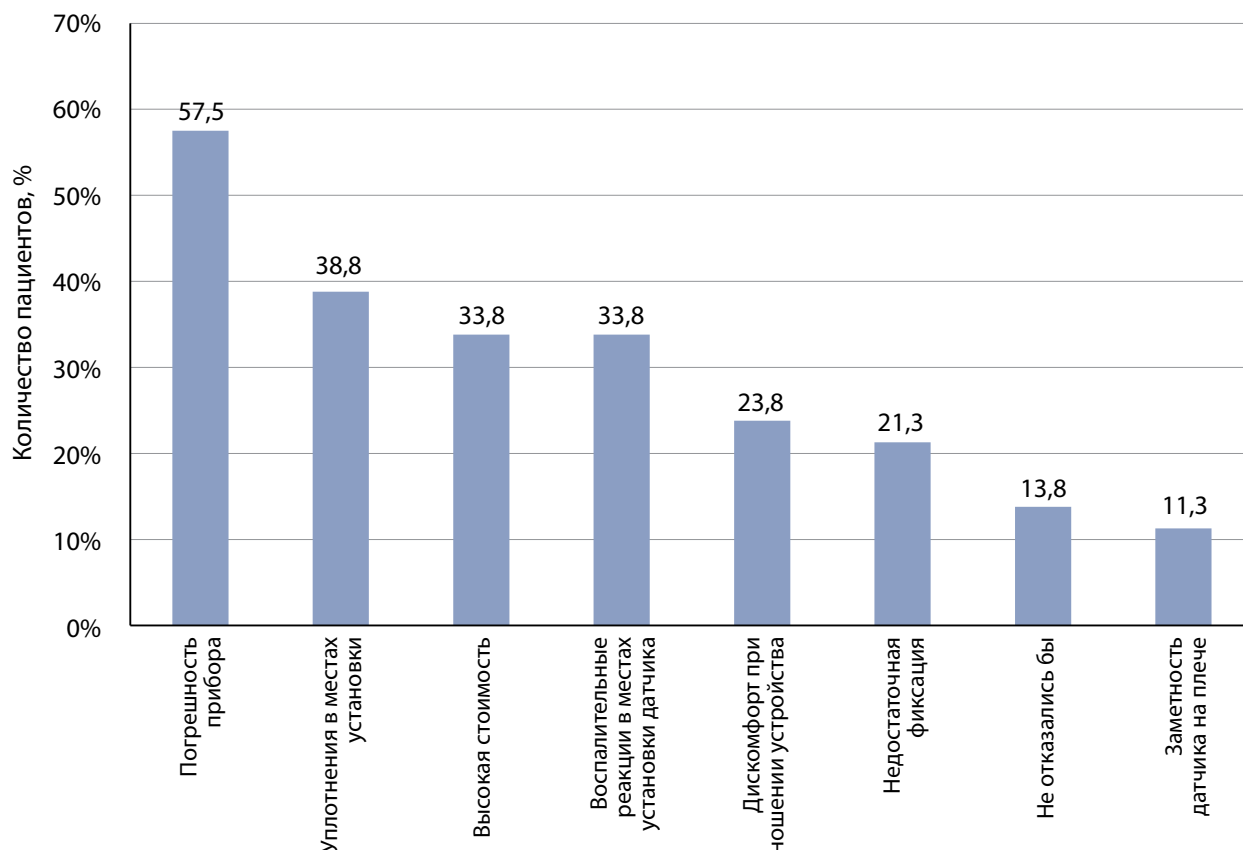


Рисунок 4. Возможные причины для отказа от использования flash-мониторинга глюкозы.

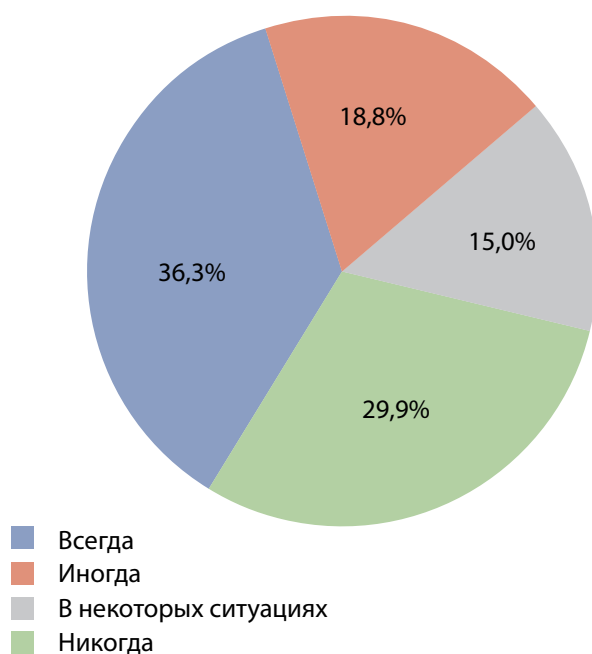


Рисунок 5. Распределение пациентов по частоте использования дополнительных средств фиксации датчика флеш-мониторинга глюкозы.

в 1965 г. Эрнест Адамс изобрел тест-полоску для определения уровня глюкозы крови [9]. А уже в 1980-х гг. были представлены первые прототипы современных глюкометров. С тех пор они стали меньше, быстрее и точнее. Тем не менее до сих пор существует погрешность при измерении уровня глюкозы крови, которая в соответствии с требованиями стандарта ISO 15197:2013 и ГОСТ Р ИСО 15197:2015 не должна превышать 0,8 ммоль/л (при уров-

не глюкозы крови <5,6 ммоль/л) или 15% (при уровне глюкозы крови >5,6 ммоль/л) по сравнению с результатами, полученными с использованием лабораторного оборудования [10].

В последнее время широкое распространение получили системы НМГ. Первый такой прибор — GlucoWatch Biographer был неудобен в использовании, вызывал воспалительные реакции на коже и часто пропускал измерения глюкозы. Позже появились более точные и удобные в использовании системы НМГ, измеряющие концентрацию глюкозы каждые 1–5 мин в межклеточной жидкости, которая практически соответствует уровню глюкозы крови. Различие в показаниях НМГ и глюкометра обусловлено тем, что для диффузии глюкозы из капилляров в межклеточную жидкость требуется время. Однако, согласно последним данным, современные системы НМГ обеспечивают достаточно точные результаты, средняя абсолютная величина относительной погрешности составила меньше 10% по сравнению с измерением уровня глюкозы крови [11].

Однако необходимо учитывать, что системы мониторинга не подходят для использования в случаях, если ребенок не понимает и игнорирует необходимость периодической калибровки с использованием глюкометра или ошибочно считает, что прибор автоматически без его вмешательства будет контролировать течение заболевания, а также при выраженном эмоциональном утомлении от большого объема информации, получаемого через НМГ [4].

Система ФМГ предназначена для использования с 4 лет и отличается от систем НМГ, сопряженных с помповой инсулинотерапией, простотой в использовании

и экономичностью. Использование данного метода позволяет увеличить количество измерений уровня глюкозы, что коррелирует с уменьшением продолжительности гипо- и гипергликемий и положительно сказывается на качестве жизни пациента. Кроме того, мониторинг глюкозы с периодическим сканированием позволил снизить целевые значения гликемии для пациентов с СД и приблизить их к показателям здорового человека. Установленный сенсор позволяет неинвазивно контролировать уровень глюкозы, что избавляет пациента от болевых ощущений, которые могут послужить причиной нерегулярного измерения гликемии; частота измерений увеличивается во много раз по сравнению с глюкометром [2, 4].

В связи с высокой популярностью ФМГ с момента регистрации этого метода опубликовано большое количество исследований, однако лишь единичные из них изучали мнение пациентов, отражающее практические аспекты использования ФМГ. В частности, по результатам опросов получены убедительные данные об увеличении числа сканирований, снижении уровня HbA_{1c} , частоты тяжелых гипогликемий и уровня тревожности [12]. Большинство пациентов в целом удовлетворены возможностью использовать ФМГ [7]. Опросы также выявили проблемы, связанные с ФМГ, — погрешность измерений, местные реакции и отклеивание сенсора [13, 14].

Частота и обстоятельства использования глюкометров и ФМГ

По данным исследований, количество считываний информации об уровне глюкозы при использовании ФМГ в среднем составляет 15 раз в день, при этом дополнительные измерения глюкометром проводятся 5–8 раз в день [15]. В отечественном проспективном исследовании с участием детей средняя частота сканирований составила 14,9 раза в сутки, а средняя частота определения гликемии с помощью глюкометра снизилась до 1,8 измерения в сутки [7]. Полученные нами результаты опроса пациентов согласуются с этими данными — большинство пациентов сообщили, что сканируют датчик ФМГ более 10 раз в сутки. Однако обращает на себя внимание, что четверть участников опроса измеряют гликемию с помощью глюкометра менее 1 раза в сутки, т.е. не каждый день. Это противоречит Клиническим рекомендациям по лечению СД1 у детей, утвержденным Российской ассоциацией эндокринологов в 2021 г., согласно которым при использовании ФМГ для оценки точности данных следует проводить измерение глюкозы в крови глюкометром не менее 2 раз в сутки [1]. Выявленные данные подчеркивают необходимость дополнительного обучения пациентов, использующих ФМГ.

Эффективность использования ФМГ зависит от интенсивности и времени использования системы [7]. В связи с этим необходимо учитывать, что в реальной клинической практике не все пациенты постоянно используют ФМГ, периодически переходя на самоконтроль гликемии глюкометром. Такой тактики придерживаются треть участников опроса, что может существенно влиять на компенсацию пациентов и вносить дополнительные погрешности в результаты исследований.

Ответы пациентов на вопросы о ситуациях, когда предпочтительнее использовать ФМГ, также во многом

согласуются с литературными данными. Мониторинг уровня глюкозы наиболее полезен для пациентов, имеющих частые эпизоды тяжелой гипогликемии или значительный страх перед этим состоянием, детей, которые не способны распознать начальные симптомы гипогликемии или сообщить о них, лиц с высоким уровнем физической активности или сопутствующими заболеваниями, а также в случае сохраняющейся гипергликемии, несмотря на интенсивную инсулинотерапию [1, 2, 4]. Вероятно, этим объясняется наибольшая частота использования глюкометров для перепроверки показателей при гипо- и гипергликемии.

Еще один немаловажный аспект — возможность незаметного измерения уровня глюкозы в общественных местах. Считается, что ФМГ без функции звукового сигнала тревоги об изменяющемся уровне глюкозы подходит пациентам, уставшим от звуковых оповещений [5]. Результаты нашего исследования также демонстрируют большую приверженность к использованию ФМГ в общественных местах.

Проблемы, связанные с использованием глюкометров и ФМГ

По данным клинических исследований, средняя погрешность в работе глюкометров варьирует в зависимости от аппарата до 10% [16], а для системы ФМГ достигает 13,6% [5]. В нашем опросе пациенты значительно чаще сообщали, что сталкивались с погрешностями в измерении уровня глюкозы с помощью ФМГ по сравнению с глюкометрами. Отчасти этим объясняется желание перепроверить результаты измерения глюкозы с помощью ФМГ при высоких и низких значениях.

Основной причиной, приводящей к отказу от использования систем мониторинга глюкозы у детей и подростков, согласно данным литературы, являются побочные кожные реакции на адгезивный материал сенсоров в виде раздражения кожи. В 2007 г. в наблюдательном исследовании, проведенном Т. Jadvicokova и соавт., 18% пациентов, использующих НМГ, сообщили о развитии реакций гиперчувствительности на адгезивный материал [17]. В 2016 г. J. Schwensen и соавт. описали аллергическую реакцию на этилцианакрилат у девочки 2 лет. В дальнейшем наблюдались аналогичные реакции у других пациентов, что послужило причиной изменить состав адгезивного материала [18]. В 2018 г. был выявлен аллергический контактный дерматит, вызванный изоброниллакрилатом, присутствующим в пластиковой части сенсора и проникающим в кожу. Позднее этот аллерген был исключен из состава материала [19].

В систематическом обзоре, проведенном в 2019 г. и анализирующем 6 исследований, посвященных ФМГ, и 13 исследований, посвященных НМГ, среди побочных реакций наиболее часто отмечались эритема (55%), зуд (11%) и появление уплотнений (9%). Среди участников исследования более 70% пациентов сталкивались с побочными кожными реакциями. Интересно, что 78,6% кожных реакций были расценены как незначительные, 19,8% — как умеренные, и только 1,5% оказались тяжелыми [20].

Полученные нами данные согласуются с результатами перечисленных исследований. Половину пациентов беспокоят местные воспалительные реакции при

использовании ФМГ, у большинства они были незначительными. Исчезновение симптомов у 3 пациентов после смены места расположения сенсора косвенно свидетельствует о вероятных нарушениях техники установки в предыдущие разы, что могло повлечь за собой воспаление. Тяжелая реакция привела к отказу от применения ФМГ лишь у одного ребенка.

Опрос детей и подростков с СД1, проведенный во Франции в 2018 г., выявил, что две трети пациентов испытывали проблемы, связанные с использованием ФМГ, в частности неточность измерений (25,1%) и кожные реакции (22,2%), но больше всего пациенты жаловались на отклеивание сенсора (47,6%) [13]. В исследованиях описано использование сенсоров для ФМГ без применения каких-либо средств дополнительной фиксации [5]. Кроме этого, было продемонстрировано, что использование, например, пластыря не предотвращает отклеивание сенсора [14]. Однако, по нашим данным, лишь треть опрошенных детей никогда не используют дополнительные фиксирующие средства, в то время как треть пациентов используют дополнительные средства фиксации всегда.

Репрезентативность выборок

Опрос проводился в стационаре, куда пациенты с СД1 планово госпитализируются с целью коррекции инсулинотерапии, обучения в школе диабета и прохождения скрининга осложнений, в связи с чем полученные результаты могут неточно отражать распространенность использования тех или иных методов исследования гликемии в популяции в целом.

Клиническая значимость результатов

Опрос пациентов позволил выявить особенности применения ФМГ в реальной клинической практике. Продemonстрирована частота контроля уровня глюкозы с использованием ФМГ и глюкометра, выявившая необходимость дополнительного обучения пациентов. Наряду с преимуществами применения ФМГ по сравнению с глюкометром, выявлены недостатки и ограничения (жалобы на погрешности, воспаление, сложности при ношении датчика), а также используемые методы преодоления (перепроверка уровня глюкозы при высоких и низких значениях с помощью глюкометра, смена мест

установки сенсора, использование дополнительных средств для фиксации).

Ограничения исследования

При проведении опроса не учитывалась длительность использования ФМГ, в связи с чем в исследование могли быть включены пациенты с недостаточным опытом. Ответы пациентов на вопросы о частоте использования не сверялись с показаниями приборов, что не позволяет оценить их правдивость.

Направления дальнейших исследований

Уточнение причин непостоянного использования ФМГ рядом пациентов; выявление факторов, влияющих на частоту и причины перепроверки результатов исследования уровня глюкозы с помощью глюкометра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов сканируют датчик ФМГ более 10 раз в день. Четверть пациентов, использующих ФМГ, перепроверяют показатели с помощью глюкометра реже рекомендуемого. Пациенты значительно чаще сталкиваются с погрешностями в работе ФМГ, чем глюкометров. Среди возможных причин отказа от ФМГ чаще называют погрешность, уплотнения на коже, высокую цену, воспаление, дискомфорт при ношении устройства. Большинство пациентов используют дополнительные средства для фиксации сенсора ФМГ.

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. Римская А.М., Красновидова А.Е. — сбор и анализ полученных материалов, написание текста; Витебская А.В. — концепция и дизайн исследования, финальное редактирование 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. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей (диагностика и лечение)*. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2021. [Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 1 tipa u detei (diagnostika i lechenie)*. Moscow: Ministerstvo zdравookhraneniia RF; 2021. (In Russ.)].
2. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(6):105-114. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>
3. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al. REPLACE-BG: A randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in adults with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(4):538-545. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2482>
4. Hirsch I, Battelino T, Peters A, et al. *Role of continuous glucose monitoring in diabetes treatment*. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2018. doi: <https://doi.org/10.2337/db20181>
5. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. the performance and usability of a factory-calibrated Flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(11):787-794. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0378>
6. Петеркова В.А., Аметов А.С., Майоров А.Ю., и др. Резолюция научно-консультативного совета «Применение технологии непрерывного мониторинга глюкозы с периодическим сканированием в достижении гликемического контроля» // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 185-192. [Peterkova VA, Ametov AS, Mayorov AY, et al. The scientific advisory board resolution: Implementation of intermittently scanned Continuous Glucose monitoring in clinical practice to improve glycemic control. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):185-192. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12753>

7. Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Андрианова Е.А., и др. Применение Flash-мониторинга глюкозы у детей с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. 504-510. [Laptev DN, Emelyanov AO, Andrianova EA, et al. The use of Flash glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus in real clinical practice. *Diabetes mellitus*. 2021;24(6):504-510. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12817>
8. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Демина Е.С., и др. Результаты клинической апробации системы FreeStyle Libre у детей с сахарным диабетом 1 типа: улучшение гликемического контроля в сочетании со снижением риска тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 86-92. [Laptev DN, Bezlepkina OB, Demina ES, et al. Evaluation of FreeStyle Libre in pediatric t1dm: improved glycemic control, reduction in diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):86-92. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12877>
9. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*. 2012;69(2):83-93. doi: <https://doi.org/10.1080/09674845.2012.12002443>
10. ISO 15197:2013(En) In vitro diagnostic test systems — Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Geneva: International Organization for Standardization; 2013. Available at: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15197:ed-2:v1:en>. Accessed 11.01.2023.
11. Shah VN, Laffel LM, Wadwa RP, Garg SK. Performance of a factory-calibrated real-time continuous glucose monitoring system utilizing an automated sensor applicator. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(6):428-433. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0143>
12. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Evaluation of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Glycemic Control, Health-Related Quality of Life, and Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2017;10(6):117955141774695. doi: <https://doi.org/10.1177/1179551417746957>
13. Vergier J, Samper M, Dalla-Vale F, et al. Evaluation of flash glucose monitoring after long-term use: A pediatric survey. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(1):63-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.08.004>
14. Marsters BL, Boucher SE, Galland BC, et al. The 'flash' adhesive study: a randomized crossover trial using an additional adhesive patch to prolong freestyle libre sensor life among youth with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2020;57(11):1307-1314. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01556-y>
15. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254-2263. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5)
16. Klonoff DC, Parkes JL, Kovatchev BP, et al. Investigation of the Accuracy of 18 Marketed Blood Glucose Monitors. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1681-1688. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1960>
17. Jadvisokova T, Fajkusova Z, Pallayova M, et al. Occurrence of adverse events due to continuous glucose monitoring. *Biomed Pap*. 2007;151(2):263-266. doi: <https://doi.org/10.5507/bp.2007.044>
18. Schwensen JF, Friis UF, Zachariae C, Johansen JD. Sensitization to cyanoacrylates caused by prolonged exposure to a glucose sensor set in a diabetic child. *Contact Dermatitis*. 2016;74(2):124-125. doi: <https://doi.org/10.1111/cod.12503>
19. Seibold A. Minimizing Adverse Skin Reactions to Wearable Continuous Glucose Monitoring Sensors in Patients With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(3):713-714. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820984763>
20. Asarani NAM, Reynolds AN, Boucher SE, et al. Cutaneous complications with continuous or flash glucose monitoring use: Systematic review of trials and observational studies. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(2):328-337. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296819870849>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Римская Алена Михайловна**, клинический ординатор [Alena M. Rimskaya, clinical resident]; адрес: Россия, 119881, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19 [address: 19 B. Pirogovskaya street, 119881 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9536-5819>; eLibrary SPIN: 7989-7633; e-mail: drrimskaya@yandex.ru

Красновидова Анастасия Евгеньевна, клинический ординатор [Anastasia E. Krasnovidova, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0250-343X>; e-mail: dr.krasnovidova@yandex.ru

Витебская Алиса Витальевна, к.м.н., доцент [Alisa V. Vitebskaya, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5689-0194>; eLibrary SPIN: 9857-9551; e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Римская А.М., Красновидова А.Е., Витебская А.В. Практические аспекты применения Flash-мониторинга глюкозы по результатам анкетирования детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 39-48. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12889>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rimskaya AM, Krasnovidova AE, Vitebskaya AV. Practicalities of Flash-monitoring systems utilization in the questionnaire survey of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):39-48. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12889>

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕИНФИЦИРОВАННЫМИ ЯЗВЕННЫМИ ДЕФЕКТАМИ СТОПЫ И БЕЗ НИХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© Marwan S.M. Al-Nimer^{1,2*}, Rawa Ratha^{3,4}

¹Университет Диялы, Ваакуба, Ирак

²Васитский университет колледж, Васит, Ирак

³Сулейманский университет, Сулеймания, Ирак

⁴Кайванский международный университет, Сулеймания, Ирак

ОБОСНОВАНИЕ. Многочисленные исследования показали, что сахарный диабет 2 типа (СД2) вызывает изменение параметров электрокардиограммы независимо от наличия патологии микрососудистого или макрососудистого русла.

ЦЕЛЬ. Продемонстрировать различия в параметрах электрокардиограмм между пациентами с СД2 с неинфицированными диабетическими язвами стопы и пациентами с СД2 без язв.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось в клинической больнице Шар в провинции Сулеймания в Ираке с июля 2018 г. по июнь 2019 г. 167 участников были распределены в три группы: в группу I (СД2, n=72), в группу II (СД2 с неинфицированными диабетическими язвами стопы, n=65) и в группу III (здоровые лица, n=30). Пациентам измеряли артериальное давление, регистрировали электрокардиограмму и оценивали антропометрические показатели. Гликемический и липидный профили в сыворотке крови натошак оценивались в рамках лабораторных тестов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов II группы по сравнению с пациентами I группы зарегистрированы значимо более низкое диастолическое артериальное давление, более высокий индекс пульсового давления и более высокий уровень глюкозы в сыворотке крови натошак. У больных I группы отмечались значимо более высокая частота сердечных сокращений, укорочение интервала TQ и расширение дисперсии QRS. У пациентов II группы интервал TQ был значимо короче, чем у пациентов I группы ($523,6 \pm 136,4$ мс против $579,2 \pm 110,0$ мс соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При неинфицированных язвах стоп интервал TQ, показатель нарушения реполяризации желудочков, намного короче и связан с высоким пульсовым давлением. Таким образом, изменения электрокардиограммы являются результатом сердечно-сосудистой вегетативной дисфункции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; синдром диабетической стопы; электрокардиография; кардиометаболические факторы риска; укорочение интервала TQ; индекс пульсового давления

CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS AND ELECTROCARDIOGRAM RESULTS IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS WITH OR WITHOUT NON-INFECTED FOOT ULCERS: A COMPARATIVE STUDY

© Marwan S.M. Al-Nimer^{1,2*}, Rawa Ratha^{3,4}

¹Department of Pharmacology and Toxicology, University of Diyala, Baqubah, Iraq

²Department of Pharmacy, Al-Kut University College, Wasit, Iraq

³Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, University of Sulaimani, Sulaimani, Iraq

⁴The Dean of Faculty of Pharmacy, Qaiwan International University, Sulaimani, Iraq

BACKGROUND: Numerous investigations have demonstrated that type-2 diabetes (T2D) causes electrocardiographic alterations, whether or not there are microvascular or macrovascular problems.

AIM: With respect to glycemic control and the accompanying cardio-metabolic risk factors, the goal of this study was to demonstrate the variations in electrocardiogram records between T2D patients with non-infected diabetic foot ulcers (DFUs) and those without ulcers.

METHODS: This study was performed in the Shar Teaching Hospital in the Sulaimani Governorate-Iraq from July 2018 to June 2019. 167 participants were grouped into Group I (T2D, n=72); Group II (T2D with non-infected diabetic foot ulcers, n=65) and Group III (healthy subjects, n= 30). Blood pressure, electrocardiography, and anthropometric measurements were taken. Fasting serum glucose and lipid profiles were assessed as part of laboratory tests.

RESULTS: Group II patients significantly differed from Group I by having lower diastolic blood pressure, a higher pulse pressure index, and a higher fasting serum glucose. The Group I patients had a significantly higher heart rate, a shortening of TQ-interval and widening of QRS dispersion. Group II patients had a significantly shorter TQ-interval compared with the corresponding value of Group I patients (523.6 ± 136.4 ms versus 579.2 ± 110.0 ms, respectively). These changes in the electrocardiograms are not related to the cardiometabolic risk factors.



CONCLUSION: In the non-infected diabetic foot, the TQ-interval, a measure of ventricular repolarization impairment, is much shorter and is linked to a broad pulse pressure. According to this finding, the electrocardiographic abnormalities are a result of cardiovascular autonomic dysfunction.

KEYWORDS: Type 2 diabetes mellitus; Diabetic foot ulcers; Electrocardiograph; Cardiometabolic risk factors; Shortening TQ-interval, Pulse pressure index

BACKGROUND

Type 2 diabetes (T2D) is a major risk factor for cardiovascular events and has been linked to some cardio-metabolic risk factors such as obesity, hypertension, and dyslipidemia [1]. Cardiac complications of diabetes include cardiomyopathy, ischemic heart diseases, left ventricular dysfunction, heart failure, and arrhythmias [2, 3]. In the presence or absence of microvascular or macrovascular problems, several studies revealed that T2D causes electrocardiogram abnormalities. Heart rate variability, a longer Tp-Te slope of the T-wave, a longer QTcB interval, and a longer ventricular repolarization were all observed on the electrocardiogram [4–6]. Some of these ECG abnormalities are associated with diabetic complications, including diabetic retinopathy, nephropathy, autonomic neuropathy, ketoacidosis, and poor diabetic control [7, 8]. Diabetic foot ulcers (DFUs) are one of the T2D complications that carry higher rates of morbidity and mortality. A triad of etiological factors are involved in the cause of DFUs, including neuropathy, vascular dysfunction, and immunological impairment in poorly controlled diabetic patients. Lavery et al. described the diabetic foot syndrome (DFS) as a combination of diabetic sensory neuropathy, limited joint mobility, immunopathy, peripheral arterial disease, foot ulceration, and Charcot arthropathy [9]. Previous studies found that prolongation of the QTc interval in DFUs patients carried a higher rate of mortality [10, 11]. Moreover, those patients showed a significant QTc dispersion, which attributed to the dysfunction of the autonomic nervous system [12]. The rationale for this study is that DFUs is a disease of different pathological conditions in which the cardiac complications may be different from those diabetic patients without DFUs.

RESEARCH AIM

This study aimed to show the differences in the electrocardiograph records between T2D patients presented with non-infected DFUs and those without ulcers, taking into consideration the glycemic control, and the associated cardio-metabolic risk factors.

MATERIALS AND METHODS

Ethical approval and consent form to participate

The Institutional Scientific Committee at the University of Sulaimani approved this cross-sectional study, according to the guidelines of Helsinki. Any test that is done to the patient should not be harmful, and the patient is free to withdraw from the study. A consent form was obtained from each patient prior to admission to the study.

Setting

The study was conducted in the Department of Pharmacology, College of Medicine at the University

of Sulaimani in cooperation with the Shar Teaching Hospital in the Sulaimani governorate-Iraq from July 1st 2021 to March 31st 2022.

Study Design

This is an observational cross-sectional study. The patients were recruited from the outpatients' departments of Shar and the Center of Diabetes in Sulaimani, Iraq. The eligible patients were both sex adults.

The criteria of inclusion were known as T2D patients, irrespective of the duration of disease. The diagnosis of DFS was confirmed by the consultants in endocrinology using the Wagner-Meggitt classification of DFS. According to the Wagner-Meggitt classification, the DFS classifies lesions into six grades (0–5). In this study, patients with grades 0, 1, and 2 of the Wagner classification were included. The criteria of exclusion are Type-1 diabetes, clinical evidence of complications of diabetes (including retinopathy, nephropathy, and current cardiovascular events), cardiac arrhythmias, smoking, pregnancy and lactating and nursing mothers, chronic liver and kidney diseases, clinical and laboratory evidence of electrolyte disturbances, and current history of medications (e.g., macrolides; antipsychotics, antidepressants; antihistamines, antiarrhythmias. Consultants of endocrinology and the authors examined each patient thoroughly.

Clinical Assessment

The authors examined and interviewed each patient, taking characteristics of the patients that related to the objective of the study. Anthropometric measurements, including body weight (kg), height (m), and waist circumference (cm), were determined. Body weight (kg) divided by squared height (m) was equal to the body mass index (kg/m^2). The waist (cm) to height (cm) ratio was calculated, and any value that is ≥ 0.5 indicates the patient is at risk of cardiovascular events. Blood pressure (mmHg) was measured by a manual mercury sphygmomanometer at a sitting position after 3 minutes of rest. The mean of the three readings was considered in this study. Pulse pressure is equal to the systolic *minus* diastolic blood pressure. Mean arterial pressure is equal to diastolic blood pressure *plus* 1/3 of the pulse pressure. The pulse pressure index as an indicator of arterial stiffness was determined as pulse pressure divided by systolic blood pressure.

Fasting serum glucose (mg/dl), lipid profile (including triglyceride, total cholesterol, and high density lipoprotein-cholesterol (HDL-c), and glycosylated hemoglobin (HbA1c%) were determined as routine investigations in the Center of Diabetes laboratories. HDL-c level was determined by subtracting the serum HDL-c from the serum total cholesterol.

Then each participant is asked to do the electrocardiogram (ECG) investigation.

The ECG records of sinus rhythm are included in the study. Then the ECG record strips were scanned, and the scanned

picture was magnified by the PC Windows photo viewer to zoom. Each ECG record was examined by two independent cardiologists, blinded to patient information. The following data was obtained:

QRS wave duration (ms); QRS dispersion (ms); heart rate (beats per minute); QTc interval (ms); TQ interval (ms); JT corrected (JTc) interval (ms); QT-index and JT-index.

QTc interval (s): It is calculated by using Bazett's formula:

$QTcB = QTm / \sqrt{RR}$. The corrected (JTc) was calculated by subtracting the duration of the QRS complex from QTcB. QT-index (%) was calculated by using the following formula:

$$QT\text{-Index} (\%) = (QT/656) \times (\text{heart rate} + 100).$$

The JT index is equal to JT-(measured) (heart rate + 100)/518, with a cutoff value of 112 indicating prolonged ventricular repolarization and a ventricular conduction defect. TQ interval represents the duration of the ventricular diastole.

A total number of 72 patients without DFS (Group I), 65 patients with DFS (Group II) and 30 healthy subjects (Group III) were enrolled in the study.

Data analysis

The results are expressed as a number, percentage, and mean $\pm$ SD. The difference between the means of the studied groups was analyzed using a two-tailed independent two-sample t-test and a one-way ANOVA (Analysis of Variances) with *post hoc Bonferroni* test. A *p*-value of ≤ 0.05 is the cutoff level of significance. For data analyses, the Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS) version 21 (IBM-Compatible Corporation; Chicago, USA) was used.

RESULTS

The data in Table 1 shows that the proportion of females to males, the means $\pm$ SDs of the age, and the duration of diabetes in Group II are significantly higher than the corresponding values in Group I. There are no significant differences in the family history of diabetes or history of cardiovascular-related diseases.

Table 2 shows that the anthropometric measurements, including waist circumference, waist-to-height ratio, and

Table 1. Characteristic of the participants

Determinants	Group I (n=72)	Group II (n=65)	P value
Gender (Female : Male)	37:35	47:18	0.012
Age (years)	53.4 $\pm$ 9.0	56.7 $\pm$ 7.8	0.024
Duration of diabetes (years)	7.8 $\pm$ 4.3	10.3 $\pm$ 5.6	0.004
Family history of diabetes mellitus (No.)	43 (59.7)	43 (66.2)	0.437
Cardiovascular-related diseases			
Hypertension	33 (45.8)	34 (52.3)	0.449
Dyslipidemia	52 (72.2)	47 (72.3)	0.991
Angina pectoris	3 (4.2)	5 (7.7)	0.376
Myocardial infarction	1 (1.4)	4 (6.2)	0.138

Note: The results are expressed as a number (%) and a mean $\pm$ SD. Non-diabetic foot syndrome (Group I); diabetic foot syndrome (Group II). For independent two-sample data, the P value was calculated using the two-tailed t-test, and for categorized data, the Chi-squared test.

Table 2. Assessment of cardio-metabolic risk factors

Determinants	Group I (n= 72)	Group II (n=65)	P value
Waist circumference (cm)	99.5 $\pm$ 9.2	101.7 $\pm$ 12.6	0.242
Waist-to-height ratio	0.613 $\pm$ 0.063	0.631 $\pm$ 0.061	0.092
Body mass index (kg/m ²)	28.9 $\pm$ 4.9	29.7 $\pm$ 5.7	0.379
Systolic blood pressure (mmHg)	130.4 $\pm$ 20.3	132.0 $\pm$ 21.5	0.655
Diastolic blood pressure (mmHg)	81.0 $\pm$ 9.6	77.0 $\pm$ 10.3	0.020
Pulse pressure (mmHg)	49.4 $\pm$ 14.9	55.0 $\pm$ 16.5	0.039
Mean arterial blood pressure (mmHg)	97.4 $\pm$ 12.2	95.3 $\pm$ 12.9	0.329
Pulse pressure index	0.373 $\pm$ 0.030	0.410 $\pm$ 0.071	<0.001
Fasting serum glucose (mg/dl)	197.1 $\pm$ 69.5	226.9 $\pm$ 82.4	0.023
Glycated hemoglobin (%)	9.31 $\pm$ 1.98	9.6 $\pm$ 1.9	0.384
Fasting serum lipid profile			
Cholesterol (mg/dl)	175.9 $\pm$ 56.5	176.2 $\pm$ 52.4	0.974
Triglyceride (mg/dl)	155.5 $\pm$ 82.2	179.1 $\pm$ 109.8	0.154
High density lipoprotein-cholesterol (mg/dl)	41.2 $\pm$ 11.1	42.8 $\pm$ 13.8	0.454
Non-low density lipoprotein-cholesterol (mg/dl)	135.9 $\pm$ 59.1	133.4 $\pm$ 51.4	0.793
Lipid indices			
Cholesterol index >1	16	17	0.591
Triglyceride index >1	32	28	0.872

Note: The results are expressed as a mean $\pm$ SD. Group I is assigned to non-diabetic foot syndrome, and Group II is given to diabetic foot syndrome. A two-tailed t-test for independent two-sample student data and a Chi-squared test for categorized data were used to determine a P-value. Because the level exceeded 400 mg/dl, three cases (from Group I) and one case (from Group II) were excluded from the calculation of the mean value of triglyceride. The lipid indices were calculated using cutoff values of 200 and 160 mg/dl for triglycerides and cholesterol, respectively.

Table 3. Comparison between electrocardiogram of patients with non-diabetic foot and diabetic foot patients referred to the healthy subjects

Electrocardiogram determinants	Group I (n=72)	Group II (n=65)	Group III (n=30)	One way ANOVA		Posthoc Bonferroni test		
				F-value	p-value	(p-value)		
Heart rate (beat/min)	81.1±10.9	83.4±13.2	72.6±10.6	8.694	<0.001	*0.004	†<0.001	0.743
QTcB (ms)	421.1±37.7	429.5±38.9	411.1±33.5	2.547	0.081	0.607	0.082	0.640
TQ (ms)	579.2±110.0	523.6±136.4	694.3±150.1	18.044	<0.001	*<0.001	†<0.001	‡0.038
QRS duration (ms)	67.6±17.6	68.9±21.4	62.4±11.4	1.319	0.270	0.580	0.334	1.000
QRS dispersion (ms)	22.0±11.5	18.6±9.0	16.8±6.1	4.520	0.012	*0.025	1.000	0.073
QT index	99.4±8.7	100.9±8.9	98.3±14.0	1.039	0.356	1.000	0.527	0.966
JTc (ms)	353.9±41.9	360.6±30.1	348.7±60.8	1.067	0.347	1.000	0.508	0.953
JT index	102.3±12.2	103.3±11.3	100.6±17.8	0.218	0.805	1.000	1.000	1.000

Note: The results are expressed as the mean ± SD. * A comparison between Group III (healthy subjects) and Group I (non-diabetic foot); † A comparison of Group III (healthy subjects) and Group II (diabetic foot); comparison of NDF and DF; ‡ A comparison between Group I (non-diabetic foot) and Group II (diabetic foot). One-way ANOVA was used to calculate the F-value, and the *posthoc Bonferroni* test was used to determine the p-value for the mean difference between independent two-samples.

body mass index, do not significantly differ between Groups I and II. Resting blood pressure measurements of the patients show the mean diastolic blood pressure of Group II patients is significantly lower than the corresponding value of Group I, and this is reflected in the significant difference in the pulse pressure and pulse pressure index (Table 2). The pulse pressure index, as a measurement of arterial stiffness, is significantly increased by 9.9%. Biochemical analysis of lipid variables shows non-significant differences between Group I and Group II, whereas the mean value of fasting serum glucose is significantly increased by 15.1% in Group II compared with Group I (Table 2). A non-significant higher mean value of glycosylated hemoglobin was observed in Group II compared with Group I.

Table 3 shows the assessment of ECG records of the participants enrolled in this study. Group I patients have a significantly higher resting heart rate, a shorter TQ interval, and a higher QRS dispersion than Group III patients by 8.5 beats/min, 115.1 ms, and 5.2 ms, respectively. Patients with non-infected diabetic foot ulcers (Group II) have a significantly higher resting heart rate and a shorter duration of the TQ interval than the corresponding values of Group III by 10.8 beats/min and 170.7ms, respectively. The duration of the TQ interval of Group II patients is significantly less than the corresponding value of Group I (523.6±136.4 versus 523.6±136.4, $p=0.038$ (Table 3).

DISCUSSION

The results of this study show that patients with non-infected DFUs have significant abnormal electrocardiogram and hemodynamic changes compared with patients without DFUs. In general, complications of diabetes (as in this study, the DFUs) are usually observed in patients with long-standing diabetes and uncontrolled or poorly controlled diabetes, as this study documented [13]. Our results showed that the proportion of females to males with DFUs is higher than the corresponding proportion of patients without DFUs. This observation is in agreement with other studies [14]. The proportions of patients with a previous or current history of cardiovascular-related diseases non-significantly differ between Groups I and II. Therefore, the possibility of bias in the assessment of

the ECG records is eliminated. Our study documented the previous studies that demonstrated non-significant associations between hypertension and dyslipidemia with DFUs [14]. Except for fasting serum glucose and lower diastolic blood pressure, the cardiometabolic risk factors are not significantly different between Groups I and II. Dyslipidemia as a cardiometabolic risk factor has been demonstrated in diabetics with or without DFUs. Previous studies showed that dyslipidemia is an independent risk factor for the severe DFUs that necessitate amputation [15]. The mean value of the BMI of the Group II patients is a non-significantly higher than that of the Group I. Therefore, BMI is not a predictor or associated cardiometabolic risk factor in DFUs, but it may be of clinical importance in the prognosis of DFUs as other studies demonstrate that the delay of ulcer healing is associated with a higher BMI [16]. Autonomic neuropathy is a part of the polyneuropathy complication of diabetes and peripheral sensory neuropathy is one of the etiological factors of DFUs [17]. Therefore, the significant low diastolic blood pressure observed in this study could be related to the autonomic neuropathy. The risk of lower diastolic blood pressure that was observed in this study is reflected in the high pulse pressure-index, which is a marker of arterial stiffness, and it may be involved in the ECG records changes in Group II [18]. The changes in the ECGs records that reported in this study are similar to those reported by [19]. Therefore, our study adds another piece of information that the ECG records of DFUs patients have a higher heart rate and a shortening of the TQ period. The clinical significance of the shortening TQ period is related to the impairment of ventricular repolarization and predisposing cardiac arrhythmias. Acute cardiac events were reported in diabetic patients with severe foot infections and were commonly associated with tachycardia [20]. Wang et al. reported a prolonged QT-interval as in our study and suggested that a prolonged QTc interval is a predictor of cardiac death [10]. The possible explanation of the shortening of the TQ period and low pulse pressure is the presence of cardiovascular autonomic neuropathy or dysfunction. The strength of this study was related to the well matching of many cardiometabolic risk factors between Group I and II, and the patients were

presented with non-infected ulcers, which indicates the bias of inflammation was eliminated. The limitations of the study included the patients recruited from a single center, and ambulatory ECG records (24 hour Holter monitoring) were not carried due to the shortage of financial support.

CONCLUSION

We conclude that the shortening of the TQ-period, which indicates ventricular repolarization impairment, differs significantly from that seen in patients without DFUs. The relationship between TQ period shortening and wide pulse pressure is related to cardiovascular autonomic dysfunction or neuropathy, which may coexist with DFUs.

OTHER INFORMATION

Acknowledgements. The authors express their gratitude and thank the participants for their cooperation.

Conflicts of interest: The authors declared no conflicts of interest.

Funding: Not received.

Author contributions. Marwan S.M. Al-Nimer: Conception, design, performed statistical data analysis, interpretation, revised and final editing article. Rawa Ratha: Collecting data, performed laboratory investigations, revised and final editing article.

All the authors approved the final version of the article before the publication and expressed their consent to be responsible for all aspects of the work, which implies proper investigation and resolving of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Alramadan MJ, Magliano DJ, Alhamrani HA, et al. Lifestyle factors and macro- and micro-vascular complications among people with type 2 diabetes in Saudi Arabia. *Diabetes. Metab. Syndr.* 2019;13(1):484-491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.007>
2. Akoum N, Zelnick LR, de Boer IH, et al. rates of cardiac rhythm abnormalities in patients with CKD and diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(4):549-556. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.09420818>
3. Bashir A, Azharuddin M, Rashid I, et al. Pandey. Predictors of cardiomyopathy in patients with type-2 diabetes mellitus with and without cardiovascular complications: A cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;154:90-100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.06.012>
4. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Heart rate-corrected QT interval in resting ECG predicts the risk for development of type-2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(3):195-202. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-009-9423-y>
5. Bhati P, Moiz JA, Naqvi IH, Hussain ME. Diagnostic performance of resting and post-exercise heart rate variability for detecting cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Auton Neurosci.* 2019;219:53-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2019.04.003>
6. Kuzu F. The effect of type 2 diabetes on electrocardiographic markers of significant cardiac events. *Pak J Med Sci.* 2018;34(3):626-632. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.343.14562>
7. Khandoker AH, Al-Angari HM, Khalaf K, et al. Association of diabetes related complications with heart rate variability among a diabetic population in the UAE. *PLoS One.* 2017;12(1):e0168584. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168584>
8. Perez MM, Medar S, Quigley L, Clark BC. QTc Prolongation in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2021;228:235-239.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.085>
9. Lavery LA, Oz OK, Bhavan K, Wukich DK. Diabetic foot syndrome in the twenty-first century. *Clin Podiatr Med Surg.* 2019;36(3):355-359. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2019.02.002>
10. Wang S, He Y, Xu L, et al. Association between QTc interval prolongation and outcomes of diabetic foot ulcers: Data from a 4-year follow-up study in China. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:26-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.01.021>
11. Fagher K, Nilsson A, Löndahl M. Heart rate-corrected QT interval prolongation as a prognostic marker for 3-year survival in people with Type 2 diabetes undergoing above-ankle amputation. *Diabet Med.* 2015;32(5):679-685. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12632>
12. Imano E, Yoshioka R, Nakatani Y, Arai K, et al. QT dispersion is increased in diabetic patients with foot ulcer. *J Atheroscler Thromb.* 2000;6(1):13-17. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.1994.6.13>
13. Elmarsafi T, Anghel EL, Sinkin J, et al. Risk factors associated with major lower extremity amputation after osseous diabetic charcot reconstruction. *J Foot Ankle Surg.* 2019;58(2):295-300. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2018.08.059>
14. Mejias SG, Ramphul K. Prevalence of peripheral arterial disease among diabetic patients in Santo Domingo, Dominican Republic and associated risk factors. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2018;3:e35-e40. doi: <https://doi.org/10.5114/amsad.2018.73527>
15. Dietrich I, Braga GA, de Melo FG, et al. The Diabetic foot as a proxy for cardiovascular events and mortality review. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(11):44. doi: <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0680-z>
16. Dutra LMA, Melo MC, Moura MC, et al. Prognosis of the outcome of severe diabetic foot ulcers with multidisciplinary care. *J Multidiscip Healthc.* 2019;12:349-359. doi: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S194969>
17. Lechleitner M, Abrahamian H, Francesconi C, et al. Diabetic neuropathy and diabetic foot syndrome (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl. 1):141-150. doi: <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1487-4>
18. Tuttolomondo A, Casuccio A, Guercio G, et al. Arterial stiffness, endothelial and cognitive function in subjects with type 2 diabetes in accordance with absence or presence of diabetic foot syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):2. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0483-5>
19. Kittnar O. Electrocardiographic changes in diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2015; 64(Suppl 5):S559-66. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.933230>
20. Singh M, Khan K, Fisch E, et al. Acute cardiac events in patients with severe limb infection. *Int J Low Extrem Wounds.* 2018;17(4):261-267. doi: <https://doi.org/10.1177/1534734618810944>

AUTHORS INFO

***Marwan S.M. Al-Nimer**, Bachelor of Medicine, Bachelor of Surgery, MD, PhD, Emeritus professor; address: University of Diyala, 32001 Baqubah, Iraq; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5336-3353>; Researcher ID: 18036403100; e-mail: alnimermarwan@gmail.com

Rawa Ratha, Bachelor of Pharmacy, Master of Science, PhD, Senior Lecturer; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8604-6082>; e-mail: rawaph@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Al-Nimer M.S., Ratha R. Кардиометаболические факторы риска и особенности электрокардиограммы у пациентов с неинфицированными язвенными дефектами стопы и без них при сахарном диабете 2 типа: сравнительное исследование // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 49-54. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12948>

TO CITE THIS ARTICLE:

Al-Nimer MS, Ratha R. Cardiometabolic risk factors and electrocardiogram results in type 2 diabetes patients with or without non-infected foot ulcers: A comparative study. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):49-54. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12948>

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.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНСУЛИНА СВЕРХДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЕГЛУДЕК У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ



© Г.Р. Галстян*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Эффективный контроль гликемии остается важнейшей задачей управления рисками развития осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2). В связи с этим выбор препаратов инсулина с минимальной вариабельностью действия приобретает крайне важное значение, поскольку такой подход позволяет достичь максимальной эффективности лечения при должном уровне безопасности.

Данная работа является первым исследованием применения инсулина деглудек в реальной клинической практике в России.

ЦЕЛЬ. Изучение влияния на гликемический контроль лечения инсулином деглудек у взрослых пациентов с СД2, получающих лечение в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Открытое проспективное исследование проведено в 2020–2021 гг. в 35 клинических центрах, расположенных в 31 городе Российской Федерации. В исследование включали взрослых пациентов с СД2, получавших лечение в соответствии с рутинной клинической практикой в России. Основными конечными точками исследования были изменения уровней гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы плазмы натощак, суточных доз препаратов инсулина, количество эпизодов различных видов гипогликемии, количество и характеристики нежелательных явлений (НЯ), а также предпочтения пациентов по сравнению с предыдущим лечением.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование были включены 494 пациента. К концу периода наблюдения:

- среднее снижение HbA_{1c} составило 1,6% ($p < 0,0001$);
- уровень глюкозы плазмы натощак уменьшился на 3,4 ммоль/л ($p < 0,0001$);
- суточные дозы базального и прандиального инсулина снизились на 1,6 Ед/сут ($p < 0,0001$) и 2,1 Ед/сут ($p < 0,01$) соответственно;
- тяжелые эпизоды гипогликемии не возникали, в то время как частота возникновения нетяжелых эпизодов гликемии (включая ночные) существенно снижалась;
- у 76 (15,4%) из 494 пациентов зарегистрировано 105 НЯ, из которых 41 (у 33 пациентов, 6,7%) было классифицировано как серьезное;
- наиболее частым НЯ, зарегистрированным у 21 (4,3%) пациента, стало заболевание COVID-19;
- инсулин деглудек отменен только в 1 случае из-за беременности пациентки и НЯ, возникших на ее фоне;
- большинство пациентов (98,6%) предпочли инсулин деглудек предыдущему лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение гликемического контроля, сопровождавшееся снижением базальной дозы инсулина в сочетании с отсутствием тяжелых эпизодов гипогликемии, а также достоверным снижением частоты возникновения нетяжелых эпизодов (общих и ночных). Данные результаты привели к тому, что большая часть пациентов предпочли продолжить лечение инсулином деглудек по сравнению с предыдущим лечением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулин деглудек; гликированный гемоглобин; гипогликемия; сахарный диабет 2 типа

THE USE OF LONG-ACTING INSULIN DEGLUDEC IN ADULT PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN REAL CLINICAL PRACTICE IN RUSSIA

© Gagik R. Galstyan*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Effective glycaemic control remains the most important task in managing the risks of Diabetes type 2 complications development. In this regard, the choice of insulin preparations with minimal variability of action is of utmost importance since this approach allows achieving the maximum treatment effectiveness and adequate safety level.

AIM: The aim of this study was to investigate insulin degludec treatment effect on glycemic control in adult patients with Diabetes Mellitus (DM) type 2 in a real-world clinical setting in the Russian Federation.

MATERIALS AND METHODS: The open prospective study was conducted in 2020–2021 in 35 clinical centers in 31 cities of the Russian Federation. The study included adult patients with type 2 DM treated according to Russian routine clinical practice. The prospective follow-up period was 26 weeks. The main study endpoints were changes in HbA_{1c} level, fasting plasma glucose, insulin daily doses, number, and characteristics of different types of hypoglycaemia episodes and adverse events (AEs), and patient preferences compared to previous treatment.



RESULTS: The study enrolled 494 patients. By the end of follow-up period:

- The mean HbA_{1c} decrease was 1.6% ($p < 0.0001$).
- Fasting plasma glucose level decreased by 3.4 mmol/L ($p < 0.0001$).
- Daily basal and prandial insulin doses decreased by 1.6 IU/day ($p < 0.0001$) and 2.1 IU/day ($p < 0.01$), respectively.
- Severe episodes of hypoglycemia did not occur, while the incidence of nonsevere episodes decreased significantly.
- 76 patients (15.4%) had 105 AEs, of which 41 (in 33 patients, 6.7%) were serious.
- COVID-19 was the most frequent AE reported in 21 patients (4.3%).
- Only in one case insulin degludec was withdrawn due to the patient's pregnancy and the AEs that arose from it.
- Most patients (98.6%) preferred insulin degludec to previous treatment.

CONCLUSION: The study demonstrated a statistically significant improvement in glycemic control, accompanied by basal insulin dose decrease combined with the absence of severe episodes of hypoglycemia, and significant decrease of nonsevere episodes (total and nocturnal). These results led to a large proportion of patients wanting to continue insulin degludec treatment preferring the medicine over previous treatment.

KEYWORDS: *insulin degludec; glycated hemoglobin; hypoglycemia; diabetes mellitus type 2*

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из важных социально значимых заболеваний, во многом за счет высокого уровня заболеваемости. По данным Российского общенационального федерального регистра, на начало 2021 г. количество пациентов с СД увеличилось вдвое по сравнению с 2000 г. и составило почти 4,8 млн человек, или более 3% населения России. Из них более 4,4 млн страдали СД 2 типа (СД2) [1]. В этой связи контроль СД2 у столь большого количества пациентов является важной терапевтической задачей.

Основным показателем оценки контроля заболевания долгое время является уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), который отражает средний уровень гликемии за последние 3 мес. Однако даже при удовлетворительных значениях HbA_{1c} у пациента на протяжении этих 3 мес могут отмечаться значительные колебания уровня гликемии в течение суток (высокая вариабельность) [2]. Снижение вариабельности гликемии рассматривается в качестве важной терапевтической цели при лечении СД. Высокая вариабельность ассоциирована не только с плохим самочувствием, сопровождающим эпизоды гипер- и гипогликемии, но и с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, ухудшающих прогноз заболевания [3].

Все вышеизложенное диктует необходимость разработки как новых методов постоянного мониторинга уровня глюкозы [2, 4], так и новых препаратов, обладающих длительным, стабильным эффектом с минимальной вариабельностью действия [3]. Особенно актуален вопрос низкой вариабельности для базальных инсулинов, действие которых распространяется не только на день, но и на ночь, когда пациент не может самостоятельно повлиять на последствия вариабельности действия препарата.

Инсулин деглудек (Тресибя®) является аналогом базального инсулина длительного действия (с продолжительностью действия более 42 ч), который специально разрабатывался для низкой вариабельности действия. Последняя была подтверждена в целом ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов [5–8].

Инсулин деглудек характеризуется высокой эффективностью в отношении гликемического контроля, низким риском гипогликемии, подтвержденной безопасностью в отношении сердечно-сосудистой системы и гибкостью режима дозирования, что отличает его от инсулиновых

аналогов предыдущего поколения [9–12]. Примечательно, что результаты РКИ согласуются с данными нескольких исследований реальной клинической практики (ИРКП), выполненных в европейских странах [13, 14]. Однако сведения о результатах подобных исследований на территории Российской Федерации отсутствуют.

В последнее время, особенно после решения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения США (FDA) и чуть позже Европейского Медицинского Агентства (EMA) об учете результатов ИРКП, при принятии нормативных постановлений все большее внимание уделяется именно данным ИРКП.

Такое внимание к ИРКП объясняется теми ограничениями РКИ, которые во многом определяются строгими рамками, контролем возможности возникновения статистических ошибок, сбором большого количества данных и тщательным отбором пациентов.

Независимо от исследуемой терапии в РКИ пациенты, удовлетворяющие строгим критериям включения и исключения, как правило, характеризуются менее тяжелым течением основного заболевания, меньшим количеством сопутствующих заболеваний и большей приверженностью к выполнению протокола исследования по сравнению с больными в реальной клинической практике. Более того, строгие рамки протокола РКИ не учитывают условий конкретной системы здравоохранения, сложившейся в стране клинической практики и системы оказания медицинской помощи [15].

ИРКП, напротив, в силу менее строгих критериев отбора участников при большем их количестве позволяют наиболее полно охватить тех пациентов, которые приходят на прием к практикующему врачу, более реально оценить частоту возникающих нежелательных явлений (НЯ), выявлять те НЯ, которые не встречаются в РКИ, учитывать особенности локальной клинической практики и системы оказания медицинской помощи [16].

В подобных условиях также представляется возможным изучение субъективного опыта пациентов без влияния обычных ограничений, накладываемых участием в РКИ, которые могут затрагивать как образ жизни пациента, так и характер взаимодействий между пациентом и врачом, что может использоваться для оценки не только результатов лечения, но и качества медицинских услуг [17].

Более того, данные и доказательства реальной клинической практики рассматриваются в качестве одного

из важнейших элементов в обосновании ценности любых лекарственных препаратов, поскольку они позволяют уточнить и сделать более обобщаемыми оценки соотношения эффективности, безопасности и экономических характеристик.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования являлось следующее:

- а) изучение влияния на гликемический контроль лечения инсулином деглудек взрослых пациентов с СД2, получающих лечение в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации;
- б) анализ индивидуальных предпочтений пациентов в отношении назначенного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Открытое проспективное исследование было проведено в 2020–2021 гг. в 35 клинических центрах, расположенных в 31 городе Российской Федерации (в городах Алушта, Белогорск, Брянск, Воскресенск, Выкса, Долгопрудный, Дюртюли, Иваново, Казань, Калуга, Краснодар, Красноярск, Липецк, Лысково, Магнитогорск, Москва, Нижний Новгород, Одинцово, Пенза, Ростов-на-Дону, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Сергиев Посад, Советский, Сыктывкар, Тула, Уфа, Чапаевск, Челябинск, Элиста).

Исследуемые популяции

Изучалась одна популяция пациентов, соответствующих критериям включения и исключения.

Критерии включения.

- Взрослые (от 18 лет включительно) пациенты с СД2, подписавшие информированное согласие и получавшие сахароснижающую терапию с использованием различных инсулинов и без них.
- К моменту получения информированного согласия:
 - диагноз СД2 должен был быть установлен;
 - пациенты наблюдались у врачей-исследователей, получали лечение в соответствии с рутинной клинической практикой в России;
 - лечение любыми сахароснижающими препаратами, кроме инсулина деглудек, должно было быть начато не ранее чем за 26 нед до получения информированного согласия и начального визита (визит 1);
 - решение о начале лечения коммерчески доступным инсулином деглудек принималось пациентом и лечащим врачом до и независимо от решения о включении пациента в исследование при неудовлетворительном контроле СД;
 - у всех пациентов должны были иметься данные об уровне HbA_{1c} за как минимум 12 нед до начала лечения инсулином деглудек.

Критерии исключения.

- Предыдущее участие в данном исследовании (наличие ранее полученного информированного согласия).
- Умственная неспособность, нежелание или языковые барьеры, препятствующие адекватному пониманию или сотрудничеству пациента.

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата с действующим веществом инсулин деглудек.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В данном исследовании применялся произвольный способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Проведенное исследование было многоцентровым наблюдательным динамическим проспективным (срок наблюдения 26–36 нед) одновыборочным и неконтролируемым.

Пациенты получали коммерчески доступный инсулин деглудек в предварительно заполненной шприц-ручке в соответствии с рутинной клинической практикой согласно инструкции по медицинскому применению и рекомендациям лечащего врача.

Изменение дозы или прекращение применения сахароснижающих препаратов, включая инсулин деглудек, во время исследования разрешалось только по усмотрению лечащего врача. Никаких дополнительных диагностических или мониторинговых процедур, выходящих за рамки рутинной клинической практики, пациентам, включенным в исследование, не проводили.

Дизайн исследования схематично представлен на рис. 1.

Дизайн исследования включал в себя Визит №1 для получения информированного согласия и начала лечения инсулином деглудек. Период наблюдения после Визита №1 для каждого пациента составлял 26 нед с промежуточными визитами, в которые осуществлялась титрация инсулина деглудек и других сахароснижающих препаратов в соответствии с рутинной клинической практикой. Завершалось исследование в период с 26-й по 36-ю неделю от начала исследования Визитом №3, на котором осуществлялся финальный сбор данных. Период сбора данных продолжался для всех участвующих пациентов, включая тех, кто прекратил лечение инсулином деглудек, если пациенты не отзывали информированное согласие. Если пациент прекращал лечение инсулином деглудек, собиралась информация о причинах прекращения лечения.

Основные конечные точки (при сравнении с показателями на начало исследования)

- Эффективность.
 - **Динамика уровня HbA_{1c}.**
 - Динамика уровня глюкозы плазмы натощак.
 - Динамика суточных доз инсулина (деглудек, прандиального и общей суточной дозы).
- Безопасность.
 - Динамика количества зарегистрированных пациентами эпизодов нетяжелой гипогликемии.
 - Динамика числа ночных эпизодов гипогликемии.
 - Динамика числа тяжелых эпизодов гипогликемии.
 - НЯ.
 - Причины прекращения лечения инсулином деглудек в течение периода лечения (если применимо).
- Предпочтение пациента по сравнению с предыдущим лечением.

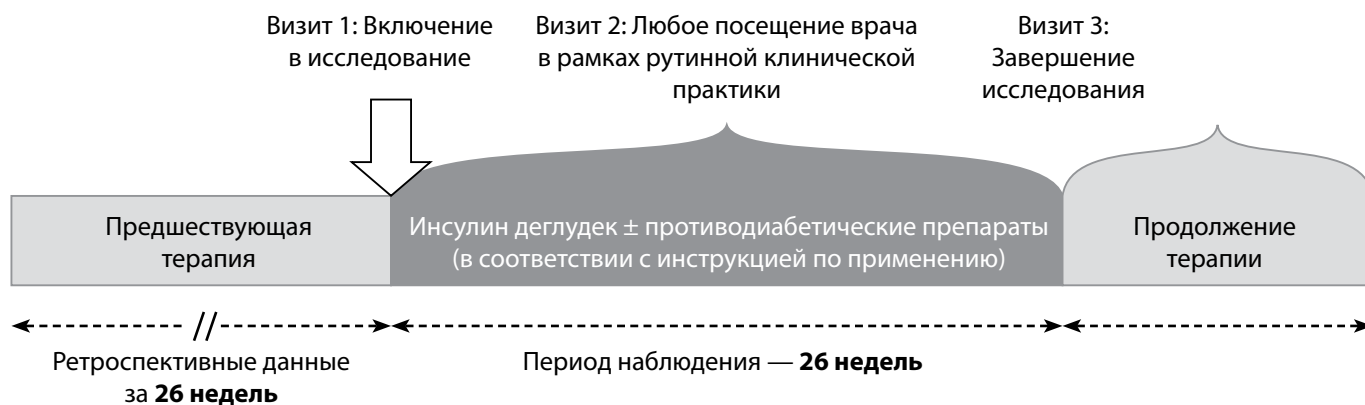


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Показатели уровней HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак определялись в лабораториях каждого из участвующих в исследовании центров. Подтверждение эпизода гипогликемии проводилось с использованием индивидуальных глюкометров, калиброванных по плазме крови.

Поскольку эпизоды гипогликемии пациенты регистрировали самостоятельно, под ними понимались случаи субъективно плохого самочувствия на фоне снижения уровня глюкозы в крови, при этом под тяжелой гипогликемией понимали эпизоды, когда больному требовалась посторонняя помощь.

Субъективный опыт, а именно предпочтения пациента по сравнению с предыдущим лечением, оценивался путем регистрации ответов на два вопроса, заданных по окончании исследования на визите №3: «Будете ли Вы продолжать лечение инсулином деглудек?» (да/нет) и «Предпочитаете ли Вы инсулин деглудек по сравнению с предыдущим лечением?» (да/нет).

Статистический анализ

Для представления характеристик пациентов на момент начала лечения инсулином деглудек использовалась описательная статистика: количественные характеристики описывались в виде средних значений, стандартного отклонения, медианы и диапазона, качественные или категориальные — в виде количества наблюдений и доли от количества пациентов с доступными данными соответствующего типа.

Анализ конечных точек проводился в двух популяциях: в популяции полного анализа (full analysis set, ППА), в которую вошли все подходящие пациенты, подписавшие информированное согласие и начавшие лечение препаратом деглудек; и в популяции завершивших исследование во время лечения (complete on-treatment analysis set, ПЗИ), в которую включали всех пациентов, которые получали лечение препаратом деглудек на Визите №3.

ППА использовалась для характеристики пациентов в исследовании, основного и дополнительного анализа HbA_{1c} , дополнительных конечных точек и исследования предпочтений пациентов, а также оценки безопасности (НЯ). Популяция ПЗИ использовалась для дополнительного анализа HbA_{1c} и показателей различного типа эпизодов гипогликемии (тяжелая, нетяжелая и нетяжелая ночная). В представленной статье данные по HbA_{1c} приведены в популяции ППА. Это было сделано потому, что

количество пациентов, не закончивших исследование, было незначительным (1,6%) и отсутствовали статистически значимые различия в данных этого показателя в обеих популяциях.

Анализ основных конечных точек был проведен как по всей группе в целом, так и в зависимости от опыта инсулинотерапии (инсулин-наивные и инсулин-опытные). Стратифицированный анализ по исходному режиму лечения для скорректированной модели анализировался так же, как и основные конечные точки, за исключением того, что исходный режим лечения был опущен в качестве ковариаты.

Анализ первичной конечной точки проводился в ППА с использованием смешанной модели повторных измерений (MMRM). **Приближенная модель** (ANCOVA) включала исходный уровень HbA_{1c} и время измерения HbA_{1c} в качестве ковариат. Для оценки отклонения от линейности использовалась модель случайных коэффициентов с временем и квадратом времени как фиксированными коэффициентами и случайными коэффициентами «пациент» и «пациент*время».

Скорректированная модель дополнительно включала следующие исходные ковариаты: возраст, пол, длительность диабета, индекс массы тела (ИМТ), а также исходный режим лечения (пациенты, ранее получавшие или не получавшие препараты инсулина). В модель были включены клинические центры для учета корреляции внутри места проведения исследования. Для описания изменчивости при повторных измерениях для пациента использовалась неструктурированная ковариационная матрица. Для этой модели была представлена расчетная разница между уровнем HbA_{1c} в конце исследования по сравнению с исходным уровнем вместе с соответствующим двусторонним 95% доверительным интервалом (ДИ) и скорректированным двусторонним значением p , которое для проверки всех статистических гипотез по умолчанию принималось за 0,05. Поправки на множественность сравнений не применялись. Графики построены при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, США).

В связи с отсутствием статистически значимых различий при оценке конечных точек с использованием приближенной и скорректированной моделей MMRM в представленной статье результаты конечных точек приводятся с использованием скорректированной модели.

Таблица 1. Демографические и иные исходные характеристики пациентов

Характеристика	Пациенты, ранее не получавшие инсулин (n=52)	Пациенты, ранее использовавшие препараты инсулина (n=442)	Общая популяция (n=494)
Возраст, лет	59,8±9,61	60,8±9,39	60,7±9,41
Пол (М/Ж), %	48,1/51,9	39,1/60,9	40,1/59,9
ИМТ, кг/м ²	30,3±5,01	31,5±5,50	31,4±5,46
Избыточная масса тела (ИМТ=25–30 кг/м ²), %	40,4	30,5	31,6
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²), %	48,1	59,3	58,1
Продолжительность заболевания, лет	10,2±7,00	11,9±6,23	11,7±6,33
HbA _{1c} , %	10,0±1,53	9,3±1,41	9,4±1,44
Глюкоза натощак, ммоль/л	12,2±2,56	10,6±3,39	10,8±3,35

Примечание: данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения или в виде доли (%) от количества наблюдений в соответствующей подгруппе. М/Ж — мужской/женский; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Этическая экспертиза

Исследование проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией и принципами надлежащей фармако-эпидемиологической практики; до начала исследования все необходимые документы были рассмотрены и одобрены локальными этическими комитетами клиник, входивших в данное исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические характеристики

Все 494 пациента (59,9% женщин, 40,1% мужчин), подписавшие информированное согласие, были включены в исследование и вошли в состав ППА; участие в исследовании завершили 486 (98,4%) пациентов. Основные исходные характеристики обобщены в табл. 1. В исследование были включены пациенты в среднем возрасте 60,7±9,41 года, массой тела 87,6±17,06 кг и ИМТ 31,4±5,46 кг/м². Большинство пациентов, включенных в исследование, страдали ожирением (ИМТ>30

кг/м²: n=287; 58,1%) или имели избыточную массу тела (ИМТ=25–30 кг/м²: n=156; 31,6%). Средняя продолжительность СД2 на момент включения составляла 11,7±6,33 года, а средние уровни HbA_{1c} и гликемии натощак достигали 9,4±1,44% и 10,8±3,35 ммоль/л соответственно.

Динамика уровня гликированного гемоглобина

Динамика уровня HbA_{1c} представлена на рис. 2.

Большинство пациентов, включенных в исследование (~80%), исходно имели уровень HbA_{1c} более 8%, но к моменту завершения участия в исследовании доля таких пациентов снизилась до 26%. Более чем у 69% пациентов показатель HbA_{1c} снизился минимум на 1% по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, после 26–36 нед лечения инсулином деглудек уровень HbA_{1c} (среднее арифметическое±стандартная ошибка) составил 7,7±0,04%, а среднее изменение показателя составило -1,6% (95% ДИ -1,69--1,55), что было статистически

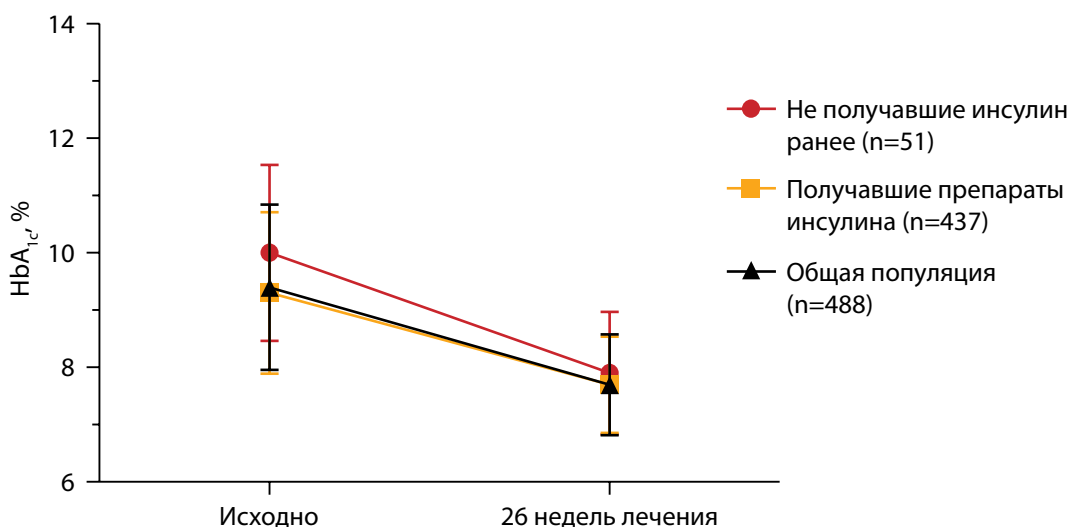


Рисунок 2. Динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Примечание. Здесь и далее на рис. 3, 4: данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения.

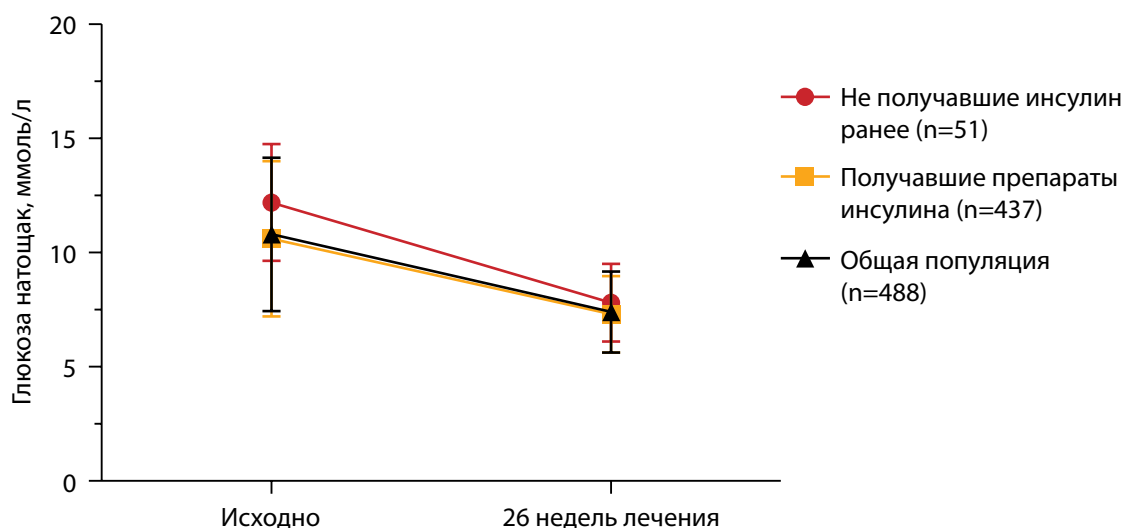


Рисунок 3. Динамика уровня глюкозы плазмы натощак.

значимым снижением ($p < 0,0001$). Изменения уровня HbA_{1c} были статистически значимыми как у пациентов, ранее получавших препараты инсулина (среднее снижение на 1,6%; $p < 0,0001$), так и у пациентов без предшествующего опыта применения инсулина (среднее снижение на 2,1%; $p < 0,0001$).

Динамика уровня глюкозы плазмы натощак

Динамика уровня глюкозы плазмы натощак за период исследования отражена на рис. 3.

После 26 нед лечения инсулином деглудек уровень глюкозы плазмы натощак (среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка) снизился до $7,4 \pm 0,08$ ммоль/л, и среднее изменение показателя составило $-3,4$ ммоль/л (95% ДИ $-3,54$ – $-3,27$), что было статистически значимым снижением ($p < 0,0001$). Изменение уровня глюкозы плазмы натощак у пациентов, ранее не получавших инсулин, было более выраженным, чем у пациентов с опытом его применения ($-4,5$ ммоль/л против $-3,3$ ммоль/л).

Динамика доз инсулина

Большинство пациентов, включенных в исследование, применяли базальный инсулин в дозе $33,4 \pm 14,26$ Ед ($0,4 \pm 0,16$ Ед/кг) до начала применения инсулина деглудек, и только треть пациентов (164 пациента из 442) применяли прандиальный инсулин в дозе $30,3 \pm 15,92$ Ед ($0,4 \pm 0,15$ Ед/кг). Средняя продолжительность применения инсулина деглудек составила $204,4 \pm 29,00$ дня (от 6 до 253 дней). Сведения о динамике суточных доз инсулина за период наблюдения у пациентов, получавших ранее препараты инсулина, представлены на рис. 4.

К моменту завершения участия в исследовании суточная доза **базального инсулина** составила $31,9 \pm 0,29$ Ед/сут, среднее изменение дозы составило $-1,6$ Ед/сут (95% ДИ $-2,17$ – $-1,04$), что было статистически значимым снижением ($p < 0,0001$). Суточная доза **прандиального инсулина** через 26–36 нед применения инсулина деглудек составила $28,2 \pm 0,56$ Ед/сут, среднее изменение дозы достигло $-2,1$ Ед/сут (95% ДИ $-3,22$ – $-1,00$ Ед/сут), что также было статистически значимым снижением ($p < 0,01$).

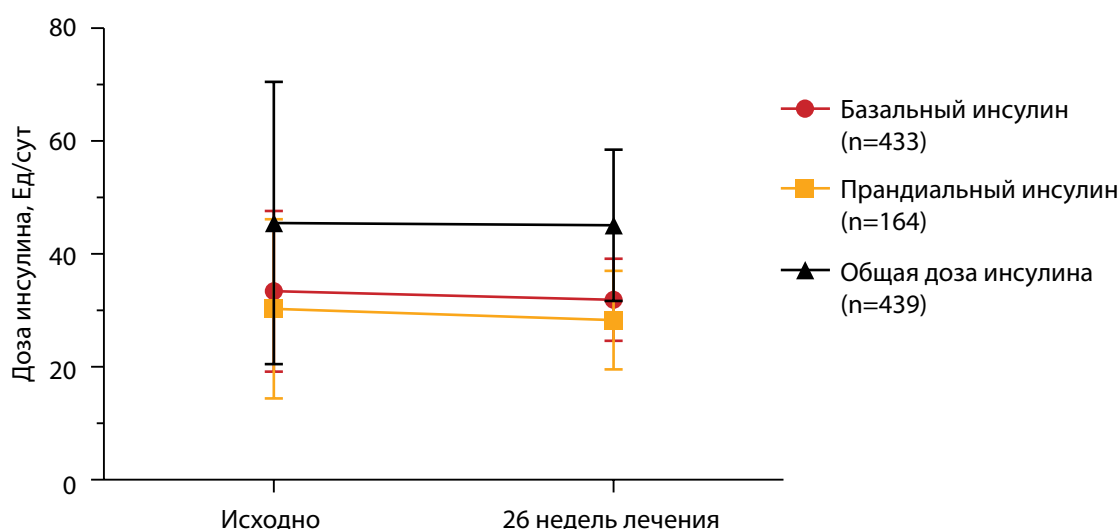


Рисунок 4. Динамика суточных доз инсулина у пациентов, ранее получавших препараты инсулина.

Эпизоды гипогликемии

До начала лечения тяжелые эпизоды гипогликемии испытывали 50 пациентов (включая 2 пациентов, ранее не получавших препараты инсулина), в то время как о нетяжелых эпизодах сообщали 229 пациентов (включая 4 пациентов, ранее не получавших препараты инсулина), а о нетяжелых ночных эпизодах — 138 пациентов (в том числе 1 пациент, ранее не получавший препараты инсулина). В ходе исследования тяжелые эпизоды гипогликемии не возникали, в то время как частота возникновения нетяжелых эпизодов гликемии (включая ночные) существенно снижалась (см. табл. 2 и 3).

В течение 26 нед до начала применения инсулина деглудек среди пациентов, ранее получавших инсулинотерапию, зарегистрировано 113 эпизодов тяжелой гипогликемии, в то время как в течение 26 нед от начала применения инсулина деглудек такие эпизоды не возникали. Число нетяжелых эпизодов гипогликемии в течение 4 нед до начала применения инсулина деглудек составило 877 эпизодов, в то время как в течение 4 нед

до завершения участия в исследовании этот показатель снизился до 62 эпизодов. Расчетное отношение частоты возникновения общих нетяжелых гипогликемических эпизодов составило 0,07 (95% ДИ 0,05–0,10), что было статистически значимо ($p<0,0001$). В аналогичные временные периоды количество ночных нетяжелых эпизодов гипогликемии составляло 320 и 10 эпизодов соответственно, а отношение частот — 0,03 (95% ДИ 0,02–0,06; $p<0,0001$). Таким образом, применение инсулина деглудек сопровождалось снижением частоты возникновения эпизодов гипогликемии всех типов.

Прекращение лечения

Из 494 пациентов, получавших инсулин деглудек, 4 (0,8%) пациента прекратили лечение. Причинами прекращения лечения в 2 (0,4%) случаях были прекращение наблюдения из-за сопутствующей травмы, не связанной с основным заболеванием, и переезд в другой регион. В остальных случаях — из-за беременности или неудовлетворительного гликемического контроля у некомплаентного пациента.

Таблица 2. Динамика числа пациентов, испытывавших гипогликемии, исходно и к концу исследования

Характеристика, n (%)	Пациенты, ранее не получавшие инсулин (n=52)		Пациенты, ранее получавшие инсулин (n=442)		Общая популяция (n=494)	
	до начала лечения	конец исследования	до начала лечения	конец исследования	до начала лечения	конец исследования
Тяжелые эпизоды гипогликемии (в течение предшествующих 26 нед)	2 (3,8)	0	48 (10,9)	0	50 (10,1)	0
Нетяжелые эпизоды гипогликемии (в течение предшествующих 4 нед)	4 (7,7)	2 (3,8)	225 (50,9)	27 (6,1)	229 (46,4)	29 (5,9)
Нетяжелые ночные эпизоды гипогликемии (в течение предшествующих 4 нед)	1 (1,9)	1 (1,9)	137 (31,0)	5 (1,1)	138 (27,9)	6 (1,2)

Таблица 3. Динамика числа эпизодов гипогликемии среди пациентов, ранее получавших инсулин, исходно и к концу исследования

Характеристика, n (%)	Пациенты, ранее получавшие инсулин (n=442)	
	количество эпизодов гипогликемии до начала лечения	количество эпизодов гипогликемии в конце исследования
Тяжелые эпизоды гипогликемии (в течение предшествующих 26 нед)	113	0
Нетяжелые эпизоды гипогликемии (в течение предшествующих 4 нед)	877	62
Нетяжелые ночные эпизоды гипогликемии (в течение предшествующих 4 нед)	320	10

Таблица 4. Характеристика нежелательных явлений

Системно-органный класс/предпочтительный термин	Серьезные НЯ		Несерьезные НЯ		Всего НЯ	
	%	n	%	n	%	n
Все НЯ	6,7	41	9,9	64	15,4	105
Инфекции и инвазии	4,0	20	4,0	20	8,1	40
COVID-19	2,4	12	1,8	9	4,3	21
Пневмония, вызванная COVID-19	1,4	7	0,2	1	1,6	8
Инфекция верхних дыхательных путей			0,8	4	0,8	4
Рожистое воспаление			0,4	2	0,4	2
Вирусная инфекция верхних дыхательных путей			0,4	2	0,4	2
Цистит			0,2	1	0,2	1
Наружный отит			0,2	1	0,2	1
Пневмония	0,2	1			0,2	1
Другие	0,2	1	2,8	21	3,0	22

Примечание. НЯ — нежелательные явления.

Нежелательные явления

За период наблюдения у 76 (15,4%) пациентов зарегистрировано 105 НЯ (табл. 4), из которых 41 (у 33 пациентов, 6,7%) классифицировано как серьезное НЯ (СНЯ).

В 6 случаях СНЯ привели к смерти пациентов, однако их связь с инсулином деглудек была маловероятной: в 4 случаях причиной смерти была коронавирусная инфекция COVID-19, в 2 случаях — сердечно-сосудистая катастрофа.

Заболевание COVID-19 было наиболее частым НЯ, зарегистрированным у 21 (4,3%) пациента; в 12 случаях это НЯ классифицировали как СНЯ.

Отмена инсулина деглудек была проведена только в 1 случае из-за беременности пациентки и 7 НЯ, возникших на ее фоне. В перечень этих НЯ входили воздействие на мать во время беременности, воздействие на плод во время беременности, гипертония (СНЯ), диабетическая нефропатия (СНЯ), диабетическая фетопатия (СНЯ), диабетическая фетопатия плода (СНЯ) и порок развития желудочно-кишечного тракта (СНЯ). Все перечисленные НЯ и СНЯ были легкой или средней степени тяжести и, по оценке исследователя, маловероятно связаны с исследуемым препаратом.

Субъективный опыт применения инсулина деглудек

Из 494 пациентов, применявших инсулин деглудек, в оценке предпочтений в отношении назначенного лечения приняли участие 486 пациентов. Из них 479 (98,6%), в том числе 51 пациент, ранее не получавший препараты инсулина, предпочли инсулин деглудек предыдущему лечению. Три пациента (0,6%), ранее применявшие препараты инсулина, отдали предпочтение предыдущему/другому лечению. В 4 случаях (0,9%) пациенты прекратили применение инсулина деглудек, и их ответы не учитывались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки

Мощность исследования была рассчитана на основе текущих стандартов и рекомендаций по организации исследований со стороны эпидемиологов и медицинских статистиков.

Клиническая значимость результатов

Настоящее ИРКП применения инсулина деглудек в терапии пациентов с СД2 было первым в Российской Федерации. Отрадно, что его результаты согласуются с данными аналогичных исследований, выполненных за рубежом, что свидетельствует как об определенной общности используемых подходов к ведению таких больных, так и эффективности инсулина вне зависимости от условий его применения.

Сопоставление с другими публикациями

Применение препарата в настоящем исследовании сопровождалось статистически значимым снижением HbA_{1c} в среднем на 1,6%, и уменьшением дозы базального инсулина на 1,6 Ед/сут (при исходной дозе базального инсулина $33,5 \pm 14,48$ Ед/сут). При этом у пациентов, ранее не получавших препараты инсулина, снижение HbA_{1c} было более выраженным, чем у пациентов с опытом применения инсулинов (-2,1% против -1,6%). В исследованиях, выполненных за рубежом, снижение уровня HbA_{1c} было менее выраженным. В частности, T. Siegmund и соавт. (2017) в ИРКП в европейских странах, включавшем более 800 пациентов с СД2, в течение 6 мес зарегистрировали снижение уровня HbA_{1c} в среднем на 0,51% при уменьшении дозы базального инсулина на 0,88 Ед/сут (при исходной дозе $32,0 \pm 18,9$ Ед/сут у пациентов, применявших только базальный инсулин (22,4%), или $38,5 \pm 26,5$ Ед/сут у пациентов, применявших базальный инсулин в сочетании с прандиальным инсулином (74,5%)) [14], а S. Harris и соавт. (2021) в исследовании с аналогичным дизайном, выполненном в Канаде, отмечали снижение уровня HbA_{1c} на 0,4% и лишь незначительное снижение дозы базального инсулина в среднем на 0,6 Ед/сут (при исходной дозе $51,8 \pm 39,2$ Ед/сут) [18].

Риск возникновения эпизодов гипогликемии во многих случаях становится препятствием для пациентов при переходе на новые схемы терапии и фактором, который способен существенно снижать приверженность больных назначенной терапии. Даже нетяжелые эпизоды гипогликемии ухудшают самочувствие пациентов и снижают их качество жизни, вызывая боязнь повторных событий, которые могут привести к негативным

изменениям в образе жизни, проблемам с управлением автотранспортом и снижению производительности труда [19, 20]. В настоящем исследовании у пациентов, имевших опыт применения инсулинов, тяжелых эпизодов гипогликемии не зарегистрировано, в то время как общая частота эпизодов нетяжелой гипогликемии снижалась более чем в 7 раз, а частота эпизодов ночной гипогликемии — в 10 раз, что также отличалось от зарубежных данных: T. Siegmund и соавт. (2017) при переходе с базальных инсулинов на инсулин деглудек наблюдали снижение частоты тяжелых эпизодов гипогликемии, общей частоты нетяжелых эпизодов гипогликемии и частоты нетяжелых эпизодов ночной гипогликемии в 1,26, 2,1 и в 5,4 раза соответственно [14].

Как следует из сравнения описанных результатов, в российской популяции инсулин деглудек оказывал более выраженное влияние на уровень HbA_{1c} , что, однако, не приводило к увеличению частоты гипогликемии, а напротив, сопровождалось снижением частоты всех гипогликемических событий. Не исключено, что наблюдаемые различия могут быть связаны с социальными или культурными факторами (например, различным отношением пациентов к лечащим врачам и/или различиями в потенциальных причинах назначения инсулина деглудек в Российской Федерации и в зарубежных странах), однако установление таких причин не входило в задачи исследования и требует более глубокого анализа существующих подходов к взаимодействию между лечащими врачами и пациентами.

Лечение инсулином деглудек хорошо переносилось больными, и отмена препарата в связи с НЯ потребовалась только одной пациентке, у которой они возникли на фоне беременности. Примечательно, что S. Harris и соавт. (2021) наблюдали схожую частоту отмены препарата, произошедшую у 3 (0,9%) пациентов с СД2 (в 2 случаях — по причине высокой стоимости, в 1 случае — из-за возникновения диареи) [18], в то время как T. Siegmund и соавт. (2017) отметили существенно более высокую частоту отказа от терапии: 3,7% пациентов прекратили лечение из-за высокой стоимости, 1,6% — недостаточной эффективности, 0,5% — проблем с дозирующим устройством, 0,4% — набора массы тела, 0,1% — эпизодов ночной гипогликемии, а также 3,1% — по иным причинам [14].

В подавляющем большинстве случаев (более 98%) пациенты отдавали предпочтение назначенному лечению, а не проводимому ранее, причем среди пациентов, не имевших опыта применения инсулина и не прекративших лечение, этот показатель составил 100%. Таким образом, благоприятный профиль безопасности и переносимости инсулина деглудек сочетается не только с надлежащим контролем гликемии, но и с высокими субъективными оценками опыта применения этого лекарственного средства, что согласуется с зарубежными данными [21].

Ограничения исследования

Настоящему исследованию, как и другим неинтервенционным ИРКП, присущи некоторые ограничения, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Протоколом исследования не была предусмотрена группа сравнения, поэтому наблюдаемые клинические исходы могли быть обусловлены не только применением ин-

сулина деглудек, но и другими факторами, связанными с участием в клиническом исследовании и накладываемыми им ограничениями.

Также следует учитывать, что оценка влияния лечения инсулином деглудек на уровень динамики гликемического контроля могла быть искажена из-за клинических предпосылок для начала лечения инсулином деглудек, а именно из-за наличия эпизодов гипогликемии, недостаточного контроля и высокой вариабельности показателей глюкозы крови. Вместе с тем были предприняты все возможные усилия, чтобы обеспечить обобщающий характер исследования и участвующие в нем клиники точно отражали реальный опыт применения инсулина деглудек. Места проведения исследования были выбраны в разных географических регионах, чтобы точно отразить целевую популяцию пациентов в России, а небольшое количество критериев включения и исключения было запланировано для того, чтобы обеспечить обобщаемость результатов исследования на общую взрослую популяцию пациентов с СД2, проживающих в России.

Внешние обстоятельства (пандемия COVID-19) также оказали существенное влияние на ход исследования. В частности, они затронули процесс отбора клинических центров, поскольку некоторые изначально запланированные центры для включения в исследование были перепрофилированы для лечения пациентов с COVID-19 или в них были введены соответствующие эпидемиологические ограничения. Имеющиеся данные позволяли утверждать, что наличие СД является фактором, повышающим как вероятность заболевания COVID-19, так и его тяжесть [22, 23], поэтому запланированное соотношение очных и дистанционных визитов было пересмотрено в сторону увеличения количества дистанционных визитов, а период набора пациентов в исследование был увеличен до 3 мес.

Несмотря на предпринятые меры, эпидемиологическая ситуация повлияла на общую оценку безопасности проводимой терапии и, по-видимому, существенно искажала ее, поскольку большинство зарегистрированных НЯ относились к заболеванию COVID-19 и в 3 случаях стали причиной смерти пациентов. В то же время сбор данных, связанных с COVID-19, не планировался, поэтому нельзя исключать взаимосвязь некоторых других зарегистрированных НЯ с этим заболеванием. В частности, это может относиться к нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы или к осложнениям основного заболевания из-за известного вклада COVID-19 в прогрессирование сосудистых осложнений и метаболических расстройств, в том числе состояния инсулинорезистентности [24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение гликемического контроля (HbA_{1c} и гликемии натощак) у пациентов, получавших инсулин деглудек как с прандиальным инсулином, так и без него. После 26 нед лечения инсулином деглудек наблюдалось статистически значимое снижение базальной дозы инсулина как в подгруппах пациентов, ранее не получавших препараты инсулина, так и в подгруппах с опытом применения инсулина. У пациентов

с предшествующим анамнезом применения инсулина при переходе на инсулин деглудек наблюдалось улучшение гликемического контроля при сохранении дозы базального инсулина.

При наблюдавшемся значимом улучшении гликемического контроля не отмечалось эпизодов тяжелой гипогликемии, а частота возникновения нетяжелых эпизодов (общих и ночных) после 26 нед лечения оказалась существенно ниже исходной, что свидетельствует о преимуществах инсулина деглудек перед предыдущими схемами лечения.

Хороший гликемический контроль и меньшее количество гипогликемических эпизодов привели к тому, что большая часть пациентов хотели продолжить лечение инсулином деглудек и предпочитали лечение инсулином деглудек по сравнению с предыдущим лечением.

В целом инсулин деглудек был безопасен и хорошо переносился, и новых данных о безопасности не было выявлено.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Ново Нордиск» А/О.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающие надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Автор благодарит соисследователей за их вклад в достижение цели данного исследования: Поповиченко Т.В., Тюльганов В.Л., Смолину Е.Р., Самородову Л.В., Мензелинцеву В.А., Деттерер Л.В., Гуфраеву А.Ф., Чернявскую Н.Э., Тен Е.О., Преснякову О.Ю., Сергееву Л.Ю., Теодоракис А.Г., Куфтову Т.П., Пашкову И.Н., Юнякову Н.А., Уткину Е.С., Бирюкову Е.А., Ципровскую Е.А., Смирнову Е.Ю., Мангаева Б.Н., Медведеву Е.В., Кобякову М.Е., Муравьеву Н.А., Старцеву О.А., Курова С.В., Беккер Г.А., Баранову Е.Н., Юневу Г.Л., Алиева М.А., Давыдову З.П., Кузнецову Е.Н., Дудинскую Е.Н., Биченову А.В., Орлову Л.Ф.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
2. Ганиева М.А., Кондратьева Л.В., Черникова Н.А. Вариативность гликемии у пациентов с сахарным диабетом типа 2, работающих в ночные смены // *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2019. — Т. 8. — №2. — С. 16-24. [Ganieva MA, Kondratieva LV, Chernikova NA. Glycemic variability in patients with type 2 diabetes working on night shifts. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2019;8(2):16-24. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-12002>
3. Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(2):76-82. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014276-82>
4. Rodbard D, Bailey T, Jovanovic L, et al. Improved quality of glycemic control and reduced glycemic variability with use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(11):717-723. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0077>
5. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2017;318(1):45. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7117>
6. Heise T, Kaplan K, Haahr HL. Day-to-Day and within-day variability in glucose-lowering effect between insulin degludec and insulin glargine (100 U/mL and 300 U/mL): A comparison across studies. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(2):356-363. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296817731422>
7. Liu W, Yang X, Huang J. Efficacy and safety of insulin degludec versus insulin glargine: A systematic review and meta-analysis of fifteen clinical trials. *Int J Endocrinol*. 2018;2018(2):1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/8726046>
8. Heller SR, DeVries JH, Wysham C, et al. Lower rates of hypoglycaemia in older individuals with type 2 diabetes using insulin degludec versus insulin glargine U100: Results from SWITCH 2. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(7):1634-1641. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13708>
9. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15(2):175-184. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12032>
10. 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>
11. Vora J, Cariou B, Evans M, et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(1):19-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.04.002>
12. Heller S, Lingvay I, Marso SP, et al. Risk of severe hypoglycaemia and its impact in type 2 diabetes in DEVOTE. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(12):2241-2247. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14049>
13. Landstedt-Hallin L. Changes in HbA1c, insulin dose and incidence of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes after switching to insulin degludec in an outpatient setting: an observational study. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1487-1493. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1058252>
14. Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST, et al. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(3):689-697. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13149>
15. Петров В.И., Толкачев Б.Е. Количественная клиническая фармакология и пациент-ориентированные технологии здравоохранения: перспективы 2030 // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. — 2022. — Т. 12. — №2. — С. 205-213. [Petrov VI, Tolkachev BE. Quantitative clinical pharmacology and patient-centered healthcare technologies: perspectives 2030. *Bull Sci Cent Expert Eval Med Prod Regul Res Med Eval*. 2022;12(2):205-213. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-205-213>
16. Monti S, Grosso V, Todoerti M, Caporali R. Randomized controlled trials and real-world data: differences and similarities to untangle literature data. *Rheumatology*. 2018;57(S7):vii54-vii58. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key109>
17. Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. *Perspect Clin Res*. 2021;12(3):171. doi: https://doi.org/10.4103/picr.picr_62_21
18. Harris SB, Ajala O, Bari B, et al. Evaluating the effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins in a real-world Canadian population with type 1 or type 2 diabetes: The CAN-TREAT study. *Diabetes Ther*. 2021;12(6):1689-1702. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01063-5>
19. Farahani P. Nonsevere hypoglycemia episode clinical and economic outcomes: a comparison between sulfonylurea and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor as add-on to metformin from a Canadian perspective. *Int J Endocrinol*. 2018;2018(6):1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3718958>

20. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58(3):429-442. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3460-0>
21. 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>
22. Dandona P, Ghanim H. Diabetes, Obesity, COVID-19, Insulin, and other antidiabetes drugs. *Diabetes Care*. 2021;44(9):1929-1933. doi: <https://doi.org/10.2337/dci21-0003>
23. Basra R, Whyte M, Karalliedde J, Vas P. What is the impact of microvascular complications of diabetes on severe COVID-19? *Microvasc Res*. 2022;(140):104310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104310>
24. Govender N, Khaliq OP, Moodley J, Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(4):629-634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.04.004>
25. Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(11):786-798. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00244-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00244-8)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]

*Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; адрес: 117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; Scopus Author ID: 6701438348; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Галстян Г.Р. Применение инсулина сверхдлительного действия деглудек у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике в России // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 55-65. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12976>

TO CITE THIS ARTICLE:

Galstyan GR. The use of long-acting insulin degludec in adult patients with type 2 diabetes mellitus in real clinical practice in Russia. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):55-65. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12976>

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ SARS-CoV-2, И САХАРНОГО ДИАБЕТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© Г.М. Артыкбаева*, Т.С. Саатов

Институт биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана им. М. Улугбека, Ташкент, Узбекистан

Инфекции, вызванные коронавирусом SARS-CoV-2, отягощаются сопутствующими патологиями, такими как гипертония, сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания. Высокий уровень глюкозы в крови снижает иммунитет и увеличивает репликацию SARS-CoV-2. Исход COVID-19 осложняется при наличии СД. Проникновение SARS-CoV-2 в клетку-хозяина происходит путем связывания с ангиотензинпревращающим ферментом 2. Инфекция COVID-19, стимулируя иммунные реакции, вызывает цитокиновый шторм и может привести к летальному исходу у пациентов с СД. Последние лабораторные исследования показали, что одним из главных последствий у 14% пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, становится развитие СД 1 и 2 типов. Так, у 2% из этих пациентов диабет начал прогрессировать из-за коронавируса. У остальных он дебютировал как прямое и негативное последствие болезни. Гипергликемия приводит к образованию белковых молекул, называемых конечными продуктами гликирования (AGEs). AGEs и их рецепторы (RAGE) играют важную роль в вирусной инвазии в клетки хозяина. Поэтому для достижения оптимального исхода и снижения смертности необходим более жесткий контроль глюкозы. Целенаправленное воздействие на ось RAGE обеспечит лучший контроль течения COVID-19. Данный обзор проясняет молекулярный механизм обострения патофизиологии у пациентов с инфекцией COVID-19, ассоциированной с СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-CoV-2; сахарный диабет; ангиотензинпревращающий фермент; цитокиновый шторм; рецепторы конечных продуктов гликирования

RELATIONSHIP BETWEEN SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 AND DIABETES MELLITUS (REVIEW)

© Gulnora M. Artykbaeva*, Talat S. Saatov

Institute of biophysics and biochemistry at the National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Tashkent, Uzbekistan

Infections caused by SARS-CoV-2 are complicated with the concurrent pathologies, to name hypertension, diabetes mellitus and cardiovascular diseases. High level of glucose in blood weakens the immunity and increase the SARS-CoV-2 replication. Diabetes mellitus aggravates the COVID-19 outcome. The intrusion of SARS-CoV-2 into a host-cell occurs by means of its association with the angiotensin-converting enzyme-2 (ACE 2). Stimulating immune responses the COVID-19 infection causes the cytokine storm, and may result in the lethal outcome in the diabetics.

Recent laboratory studies demonstrated that the type1 and type2 diabetes mellitus is the main consequence in 14% of the patients after corona infection. Thus, in 2% of 14% diabetes started progressing due to the corona virus. In the other, diabetes debut occurred as the direct and negative consequence of the disease. Hyperglycemia results in the formation of protein molecules known as the advanced glycation end products (AGEs). The AGEs and their receptors (RAGE) are of high significance in the host-cell's virus invasion. Consequently, more strict glucose control is necessary for optimal outcome and reduction in mortality. The better control for the COVID-19 course can be provided by the targeted effect on the RAGE axis. The review helps elucidate the molecular mechanism underlying the exacerbation of pathophysiology in the diabetic COVID-19 patients.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; diabetes mellitus; angiotensin-converting enzyme; a cytokine storm; advanced glycation end product receptors

ВВЕДЕНИЕ

SARS-CoV-2 представляет собой новый вид рода *Beta coronavirus*, который включает два других коронавируса, тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Высокая патогенность и вирулентность SARS-CoV-2 достигаются за счет антигенного дрейфа во время трансфекции клеток-хозяев. Тяжесть клинических проявлений усугубляется такими сопутствующими

заболеваниями, как сахарный диабет (СД), гипертония, сердечно-сосудистые заболевания и болезни легких.

СД, характеризующийся повышенным уровнем сахара в крови в результате нарушения секреции инсулина или инсулинорезистентности, представляет собой нарушение обмена веществ, которое связано с более высоким риском заражения инфекционными заболеваниями [1] из-за нарушения функции иммунной системы. Доказано, что гипергликемия и СД являются независимыми прогностическими факторами заболеваемости и летальности у пациентов

с SARS [2] и MERS [3]. Аналогичным образом СД становится основным фактором риска, который увеличивает тяжесть болезни и смертность пациентов с COVID-19 [4, 5]. Некоторые исследования предполагают, что наличие СД связано с более высоким риском заражения. Исход COVID-19 может усугубиться на фоне СД. Данный обзор проясняет молекулярный механизм обострения патофизиологии у диабетических пациентов с COVID-19; подчеркивается взаимосвязь между экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE2) и риском заражения SARS-CoV-2; освещаются возможные молекулярные механизмы аномального цитокинового шторма у пациентов с COVID-19, связанные с нарушением регуляции метаболизма глюкозы, и роль конечных продуктов гликирования в процессе вирусной инвазии.

ЭКСПРЕССИЯ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА 2 ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ТЯЖЕЛЬ ПАТОФИЗИОЛОГИИ COVID-19

Спайковые гликопротеины (SG) на поверхности SARS-CoV-2 взаимодействуют с ACE2 человека [6] и проникают в клетки эпителия легких, поджелудочной же-

лезы, почек, кишечника и сосудистой системы. Вирусный SG представляет собой тримерный интегральный мембранный белок, и его внеклеточный домен S1 имеет сайт расщепления сериновой протеазой. Спайк вируса разрезается трансмембранной сериновой протеазой (TMPRSS2), что позволяет ему связываться с ACE2 [7], способствуя проникновению вируса (рис. 1).

ACE2 широко экспрессируется на слизистой оболочке полости рта, дыхательных путей, легких, почек, поджелудочной железы, сердечно-сосудистой системы, кишечника, нейронах головного мозга и иммунных клетках [8]. ACE2 превращает ангиотензин II (Ang II) в ангиотензин (1–7) [Ang (1–7)] и поддерживает баланс между ними. Связывание SG с ACE2 блокирует этот фермент и таким образом провоцирует сужение сосудов, воспаление и фиброз тканей (рис. 1). Ang (1–7) действует на путь рецептора Mas, что приводит к противовоспалительному и антифиброзному ответу и, следовательно, помогает выздоровлению инфицированных пациентов [9].

Существующая разница между уровнем экспрессии ACE2 у пациентов с диабетом и без диабета трудно объяснима. Снижение экспрессии ACE2 как в канальцах, так и в клубочках наблюдалось у пациентов с диабетической

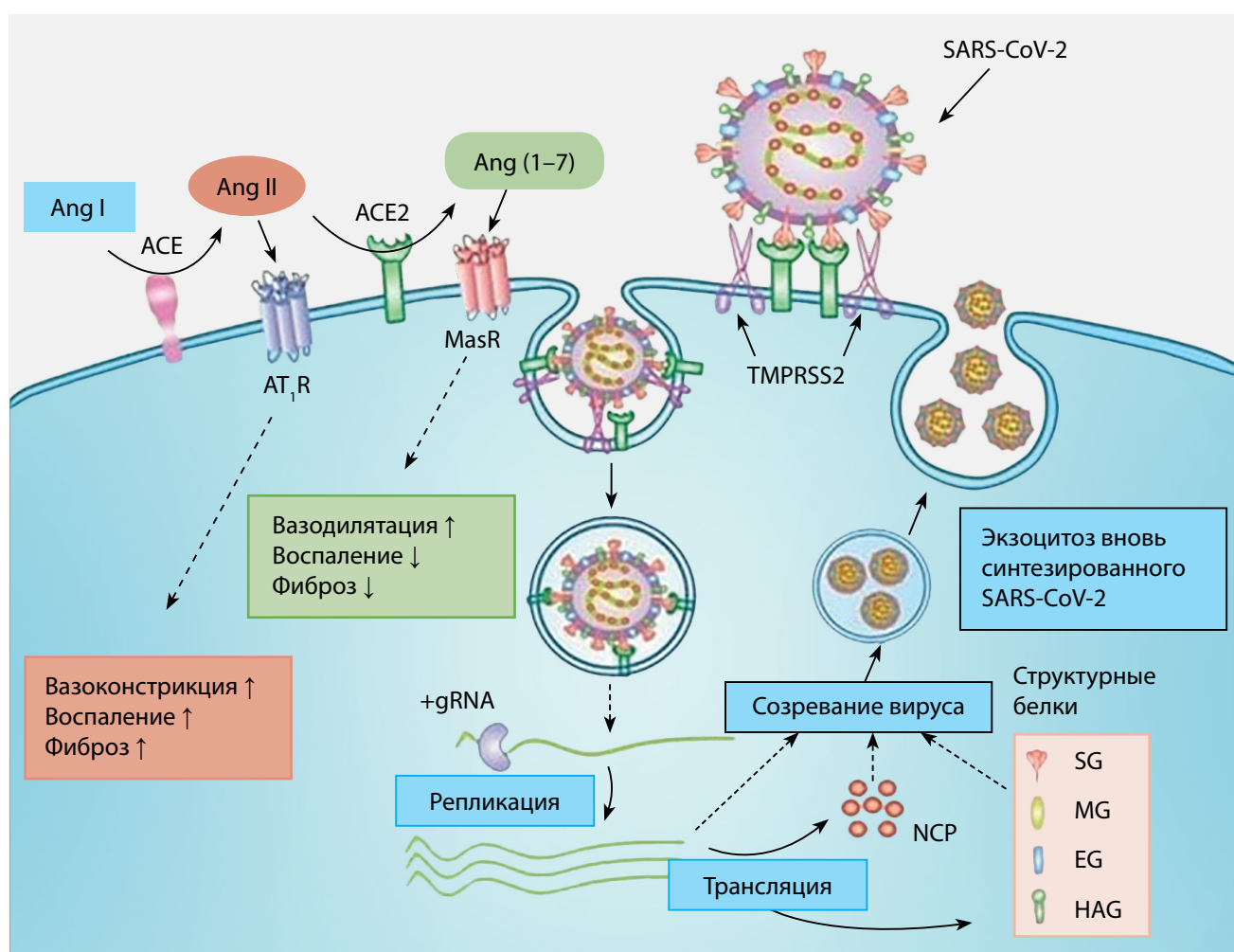


Рисунок 1. Схематическое представление клеточного проникновения SARS-CoV-2 и функций оси ангиотензинпревращающего фермента (адаптировано из Sarkar S. и соавт., 2021 [1]).

Ang — ангиотензин; Ang II — ангиотензин II; Ang (1–7) — ангиотензин (1–7); ACE — ангиотензинпревращающий фермент; ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент 2; AT₁R — рецептор ангиотензина 1-го типа; MasR — рецептор Mas; TMPRSS2 — трансмембранная сериновая протеаза; gRNA — геномная РНК; NCP — фосфопротеин нуклеокапсида; SG — спайковый гликопротеин; MG — мембранный гликопротеин; EG — гликопротеин оболочки; HAG — гликопротеин гемагглютинин-ацетилэстеразы.

нефропатией по сравнению со здоровым контролем [10]. Уменьшение экспрессии при диабете может быть вызвано гликированием [11]. Однако в другом клиническом исследовании было отмечено повышение экспрессии белка ACE2 в альвеолярных тканях и бронхиальном эпителии у пациентов с COVID-19 и диабетом по сравнению с пациентами без диабета [12]. В эксперименте введение мышам ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (RAS), таких как лизиноприл, ингибитор ACE (ACEI) и лозартан, блокатор рецепторов Ang II (ARB), способствовало увеличению экспрессии ACE2 в сердце в 5 и 3 раза соответственно [13]. Кроме того, использование ARB повышало экспрессию мРНК или белка ACE2 в тканях экспериментальных животных [13]. Данные о влиянии ингибиторов ACEI на экспрессию и активность ACE2 в моделях на животных различаются, тем не менее, в целом использование ингибиторов RAS увеличивает экспрессию ACE2. Поэтому считалось, что пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как СД, артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания, принимавшие ACEI и ARB, более склонны к инфекции SARS-CoV-2 [14]. В то же время, согласно некоторым исследованиям с участием большой выборки, предшествующее лечение этими ингибиторами не повышало риск заражения [15]. В рандомизированных исследованиях непрерывное лечение ингибиторами RAS пациентов с COVID-19 не повлияло на общий результат тяжести заболевания [16]. Последующее обследование пациентов с COVID-19, которые находились на непрерывном и прерывистом лечении ACEI и ARB, не выявило значимых различий в тяжести COVID-19, уровнях артериального давления, калия и креатинина в сыворотке [16]. Согласно действующим руководствующим принципам международного сообщества, госпитализированным пациентам с COVID-19 рекомендуется продолжение приема этих препаратов при отсутствии явных медицинских противопоказаний.

РАЗВИТИЕ ТРАНЗИТОРНОГО СД ПРИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

По поводу экспрессии ACE2 в поджелудочной железе мнения исследователей расходятся. Одни авторы заявляют о наличии ACE2 в островках поджелудочной железы, особенно в β -клетках [17]. В других исследованиях экспрессия белка ACE2 обнаружена в эпителии протоков поджелудочной железы, экзокринных капиллярах и перипанкретах; однако не было найдено никаких доказательств его наличия в α - и β -клетках [18]. Такие противоречивые результаты могут быть получены из-за различий в уровне реактивности антител, свойствах эпителиальных клеток, подготовке срезов ткани и чувствительности метода иммунодефекции [17].

SG SARS-CoV связывается с ACE2, расположенным на поверхности островков поджелудочной железы, и повреждает островковую массу [19]. Как следствие, выработка инсулина значительно затрудняется. Клиническое исследование показало, что более 50% госпитализированных пациентов, инфицированных SARS-CoV, заболевают СД. Более того, у 5% пациентов, выздоровевших от острой респираторной вирусной инфекции, СД может проявиться даже через 3 года [19]. Согласно

метаанализу, включающему 8 исследований, примерно у 14% пациентов с COVID-19 после госпитализации [20] впервые развился диабет. Но тяжесть СД у госпитализированных с COVID-19 была выше [21]. Как следствие, у пациентов с СД после заражения SARS-CoV-2 дозы глюкозоснижающих препаратов увеличивают. Среди госпитализированных с COVID-19 и СД 29,2% пациентов получали повышенную дозу инсулина. 37,5% больных, принимавших пероральные антидиабетические препараты, дополнительно назначалась инсулиноterapia. У пациентов с COVID-19 и СД, поступивших для лечения гипергликемии, дозу инсулина увеличивают [22]. В целом использование повышенной дозы инсулина для поддержания эугликемии у пациентов с СД и COVID-19 является следствием тяжелого стресса и воспаления, усугубляющего инсулинорезистентность.

НАРУШЕНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ СД И COVID-19

В ходе эволюции метаболизм и иммунитет развивались параллельно, и это объясняет их взаимозависимость. Многие компоненты иммунной системы изменяются при СД 2-го типа (СД2) [23]. Иммунологические aberrации включают изменение уровня цитокинов, популяции лейкоцитов и усиление тканевого фиброза и апоптоза [23]. При СД2 клеточные стрессы, такие как окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулула, эктопическое отложение липидов в печени, мышцах и поджелудочной железе, накопление амилоида в поджелудочной железе, липо- и глютокотоксичность, могут спровоцировать обострение воспалительных реакций. При COVID-19 инфицирование и разрушение эпителиальных клеток легких стимулируют местные иммунные реакции. В результате увеличиваются содержание макрофагов и моноцитов, секреция цитокинов и участие В- и Т-лимфоцитов в борьбе с инфекцией [24]. Когда пациенты с СД, страдающие вышеуказанными стрессами, инфицируются SARS-CoV-2, нарушение иммунного ответа провоцирует серьезные легочные и другие патологии и часто приводит к смерти.

ЗАШКАЛИВАЮЩАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ

У большинства пациентов точно скоординированный ответ как врожденного, так и адаптивного иммунитета эффективно устраняет инфекцию SARS-CoV-2. Однако цитопатический эффект вируса на уровне альвеолярных клеток и эндотелия сосудов может вызывать массивный пироптоз. Это воспалительная форма гибели клеток, связанная с активацией провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 с помощью инфламмасомы NLRP3 (рис. 2) [24]. Инфламмасома представляет собой макромолекулярные белковые цитоплазматические комплексы, которые подвергаются «сборке» в ответ на различные «провоспалительные» стимулы — как экзогенные (микробы), так и высвобождаемые гибнущими клетками.

У меньшего числа пациентов возникает дисфункциональный иммунный ответ, ведущий к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), полиорганной недостаточности и смерти в результате массового высвобождения интерлейкинов (IL-17, -22, -6), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и других цитокинов. Этот цитокиновый

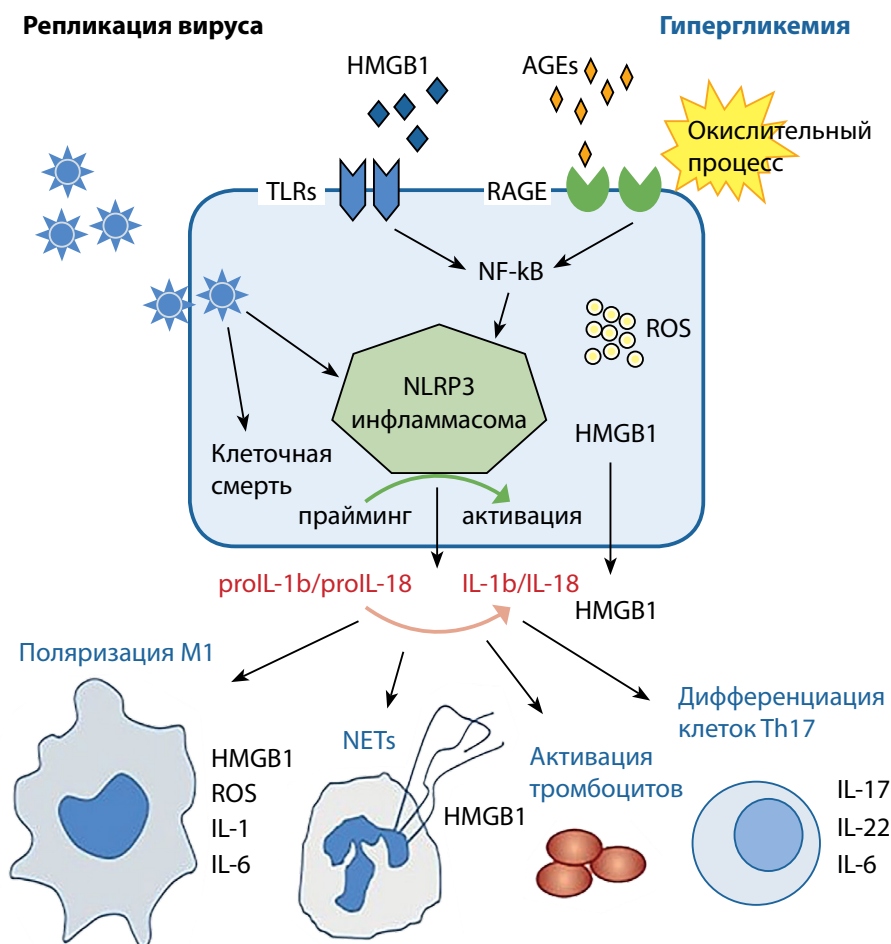


Рисунок 2. Схематическое изображение активации оси RAGE в клетках, инфицированных SARS-CoV-2, у пациентов с сахарным диабетом (адаптировано из De Francesco E.M. и соавт., 2020 [30]).

Гипергликемия увеличивает продукцию лигандов RAGE, что вызывает репликацию вируса и активацию сигналинга RAGE. В результате происходит запуск инфламмосомы, функция которой — обеспечить синтез цитокинов. Цитокины и пассивная секреция HMGB1 приводят к неконтролируемому иммунному ответу, открывая путь для цитокинового шторма.

HMGB1 — амфотерин, цитокиновый медиатор; AGEs — конечные продукты гликирования; TLRs — Toll-подобные рецепторы; RAGE — рецепторы конечных продуктов гликирования; NF- κ B — ядерный фактор, контролирующий реакцию иммунного ответа и клеточного цикла; ROS — активные формы кислорода; NLRP3 — инфламмосома семейства NLRP; proIL-1 β /proIL-18 — предшественники интерлейкина-1 β и интерлейкина-18; IL-1 β /IL-18 — интерлейкин-1 β /интерлейкин-18; M1 — макрофаг 1; NETs — нейтрофильные внеклеточные ловушки; Th17 — лимфоциты-17; IL-1, -6, -17, -22 — интерлейкины-1, -6, -17, -22.

шторм связан с несбалансированной иммунной реакцией, включая лимфоцитопению, нарушение функции Т-клеток и дисрегулированную дифференцировку клеток Th17, что приводит к усиленному притоку нейтрофилов и макрофагов [25]. В частности, уровень IL-6 увеличивается у пациентов с тяжелым ОРДС; этим пациентам рекомендуется лечение антителами к IL-6, такими как тоцилизумаб [26]. Важным компонентом ОРДС является легочная внутрисосудистая коагулопатия, которая может развиваться до полиорганной дисфункции с нарушением микроциркуляторной функции, тромботических проявлений и, реже, до диссеминированного внутрисосудистого свертывания [27]. Соответственно, антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами приводит к снижению смертности у этих пациентов. Однако их может быть недостаточно для излечения внутрисосудистой коагулопатии легких [27].

Таким образом, безальтернативный воспалительный ответ, запущенный гиперактивированными иммунными эффекторами, играет ключевую патогенную роль в ОРДС у пациентов с COVID-19.

Для понимания необоснованного иммунного ответа хозяина на COVID-19 необходимо учесть биологию летучих мышей. Летучие мыши являются уникальными естественными хозяевами для ряда РНК-вирусов с высоким патогенным потенциалом для человека, включая SARS-CoV-1 и MERS. Примечательно, что способность летучих мышей принимать эти патогены с минимальными признаками заболевания или без них, по-видимому, связана со специфическим усиленным врожденным иммунитетом [28]. Для летучих мышей характерны необычайная продолжительность жизни и вирусная толерантность. Это обеспечивает защитный механизм от метаболического стресса, вызванного полетом, и позволяет лучше реализовать противовоспалительные реакции. После вирусной инфекции у летучих мышей ослабляется чрезмерное воспаление, связанное с выработкой IL-1 β и -18 инфламмосомой NLRP3 [29] (рис. 2). Следовательно, врожденный иммунитет летучих мышей останавливает распространение патогенов и одновременно замораживает воспалительные реакции, тем самым позволяя лучше контролировать инфекционные заболевания [30].

Воспаление, неотъемлемая часть врожденного иммунного ответа, представляет собой незамедлительную иммунную реакцию на инфекцию или травму.

Гипергликемия запускает многочисленные сигнальные пути, которые приводят к хроническому воспалению, секреции цитокинов, гибели клеток и другим осложнениям, связанным с диабетом. Высокий уровень глюкозы в крови вызывает неконтролируемую секрецию INF- α , других провоспалительных цитокинов и хемокинов.

В то же время выработка противовоспалительных факторов, таких как IL-4 и -10, снижается. Концентрации TNF α у пациентов с СД 1 типа (СД1), IL-6 у пациентов с СД 2 типа (СД2) и IL-8 у пациентов с СД1 и СД2 повышаются по сравнению с пациентами без диабета [31]. При СД2 циркулирующие уровни цитокинов, С-реактивного белка, сывороточного амилоида А и фибриногена повышены [32]. Исследования показали, что у инфицированных вирусом пациентов с СД и другими сопутствующими заболеваниями медиаторы воспаления секретируются в несколько раз больше. Уровни некоторых провоспалительных факторов в сыворотке, таких как IL-6, ферритин, С-реактивный белок и D-димер, аномально выше у пациентов с COVID-19 и СД по сравнению с пациентами без диабета [21]. Более того, значительное повышение уровня ферритина активирует систему мононуклеарных фагоцитов, неотъемлемую часть цитокинового шторма [21]. Диабетические пациенты более склонны к его развитию, что в конечном итоге приводит к серьезным осложнениям при заражении COVID-19. У пациентов без диабета чрезмерная выработка воспалительных факторов из-за инфекции SARS-CoV-2 контролируется.

К сожалению, синергетический эффект COVID-19 и СД на иммунную систему препятствует восстановлению организма. Как следствие, смертность пациентов с COVID-19, связанная с СД и/или гипергликемией, значительно выше, чем у пациентов без диабета [33].

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ РЕЦЕПТОРОВ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ И ИХ ЛИГАНДЫ КАК КЛЮЧЕВЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И ВОСПАЛЕНИЯ, ИХ РОЛЬ ПРИ СД

Рецепторы конечных продуктов гликирования (RAGE) и их лиганды могут играть ключевую роль в пневмонии COVID-19 и ОРДС, особенно у пациентов с СД.

RAGE связывают конечные продукты гликирования (AGEs), уровни которых повышены у пациентов с гипергликемией, и вызывают хронические сосудистые осложнения у пациентов с СД [34]. Фактически активация RAGE является основным триггером хронической эндотелиальной дисфункции [35].

RAGE широко экспрессируются только на базальной мембране альвеолярных эпителиальных клеток 1-го типа [36], где они играют роль в адгезии и морфологии клеток, которые участвуют в газообмене. Их экспрессия в альвеолярных эпителиальных клетках 2-го типа считается более спорной. В других клетках, включая эндотелиальные клетки, клетки гладких мышц дыхательных путей, гладких мышц сосудов, нейроны и иммунные клетки, экспрессия RAGE индуцируется воспалением и локальной секрецией собственных лигандов. RAGE предварительно об-

разуют мультимерные комплексы, которые активируются и затем стабилизируются связыванием с лигандами [37]. У больных с СД активность RAGE повышена и хронически активируется продуктами гликирования [34] (рис. 2).

Помимо гликированных белков, RAGE связывают также несколько других лигандов, среди которых подробно охарактеризованы белок HMGB1 (амфотерин, цитокиновый медиатор) и белки S100 (кальгранулин). Оба класса белков вносят вклад в воспалительный ответ, связываясь с RAGE и Toll-подобными рецепторами. Этот класс рецепторов опознает патогены вне и внутри клеток и индуцирует синтез цитокинов, необходимых для иммунного ответа.

Гипергликемия усиливает продукцию лигандов, которые стимулируют репликацию вируса и передачу сигналов RAGE, тем самым внося вклад в прайминг и активацию инфламماسомы NLRP3 (рис. 2). Прайминг запускает транскрипцию гена *NLRP3* в ядре, который после трансляции переходит в цитоплазму в неактивной форме. При активации инфламماسома подвергается конформационным изменениям, приводя к образованию IL-1 β , который индуцирует синтез провоспалительных цитокинов, таких как TNF α и др. В результате образование цитокинов и пассивная секреция HMGB1 нарушают регуляцию иммунных клеток, вызывая поляризацию макрофагов, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) для уничтожения патогена, дифференцировку лимфоцитов Th17. Таким образом, открывается путь для цитокинового шторма. Существовавшая ранее эндотелиальная дисфункция у пациентов с СД и способность HMGB1 активировать тромбоциты вносят свой вклад в патогенез полиорганной внутрисосудистой коагулопатии.

РЕЦЕПТОРЫ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ И ИХ ЛИГАНДЫ ПРИ ПНЕВМОНИИ И ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ

RAGE играют критическую роль в пневмонии при СД. У мышей с диабетом, зараженных грамотрицательными бактериями, наблюдается повышенная смертность от пневмонии [38]. Она была связана с гипervоспалением, запущенным гипергликемией. Соответственно, только у инфицированных мышей с диабетом блокада RAGE улучшила выживаемость [38].

Цитокиновый медиатор HMGB1 также активируется гипергликемией и, по-видимому, играет важную роль в воспалении легких, особенно при СД. В модели СД на мышах он вызывает воспаление легких, запуская путь RAGE [39]. Связываясь с RAGE, он увеличивает экспрессию инфламماسомы NLRP3 и IL-1 β и нарушает дифференцировку клеток Th17, которым придают ключевое значение в развитии классических иммуновоспалительных заболеваний [40].

Уровни RAGE положительно коррелируют с тяжестью ОРДС и риском смертности, в то время как их снижение связано с разрешением болезни [36]. Следовательно, мониторинг значений RAGE и их лигандов представляет собой инструмент для прогностических целей.

Примечательно, что все белки-лиганды RAGE участвуют в нарушениях свертывания крови, стимулируя тромбоциты и приводя к образованию тромбов [41]. В свою очередь, повреждение сосудов вызывает

высвобождение огромного числа цитокиновых медиаторов из тромбоцитов [42]. Они, наряду с гипергликемией, стимулируют нейтрофилы к образованию NETs — сложных сетей хроматина и антимикробных белков, сдерживающих инфекцию [43]. Неограниченное высвобождение NETs особенно отмечается у пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких [44]. Это способствует распространению воспаления и возникновению тромбоза капилляров. NETs сами могут быть источниками медиатора HMGB1 [45], который также увеличивает проницаемость сосудов [46]. Следует отметить, что эндотелиальные клетки являются прямой мишенью инфекции SARS-CoV-2. В результате развивается эндотелиит, характеризующийся острой дисфункцией или смертью клеток эндотелия и кровотечением [47]. В совокупности факторы хронической дисфункции эндотелия у больных диабетом приводят к его дальнейшему повреждению вирусной инфекцией [48], и RAGE являются важным молекулярным эпицентром в этом контексте.

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ В ПРОНИКНОВЕНИИ КЛЕТОК SARS-COV-2

Помимо взаимодействия с основным рецептором — ACE2, спайковый белок SARS-CoV-2 также связывается с гликопротеином CD147 [49], мультилигандным белком, который активируется гипергликемией и, следовательно, сигнальным путем RAGE. CD147 широко экспрессируется в пневмоцитах 2-го типа и обширном спектре других клеток, включая иммунные, эндотелиальные и тромбоциты. К тому же CD147 участвует в выработке гиалуронана, который играет ключевую роль в пневмонии COVID-19, оказывая провоспалительное и протромботическое действия [50]. Запущенное гипергликемией гликозилирование CD147 в эндотелиальных клетках увеличивает активность ферментов внеклеточного матрикса и ослабляет плотные клеточные контакты, таким образом облегчая вирусную инвазию в клетки хозяина.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Эти данные поднимают вопросы лучшего терапевтического ведения пациентов с СД и COVID-19. Более жесткий контроль глюкозы связан с оптимальным исходом и снижением смертности [51]. Необходимы исследования, чтобы установить, действительно ли уровни белков AGEs, RAGE, HMGB1 и S100 в плазме у пациентов с СД и COVID-19 по-разному зависят от традиционной инсулиновой терапии и могут ли они прогнозировать исход лечения пациентов. Актуальность изучения этого пути метаболизма связана со следующими причинами. В отсутствие COVID-19 уровни RAGE у диабетических пациентов были выше по сравнению с пациентами без диабета и снижались только при интенсивной инсулинотерапии [52]. В то же время у аналогичных пациентов величины RAGE коррелировали с недостаточностью кровообращения и почек, а также с более высоким уровнем смертности, но на них не влияла терапия инсулином [53].

По-видимому, целенаправленное воздействие на ось RAGE обеспечит лучший контроль течения СД в сочета-

нии с COVID-19. В этом контексте доступно несколько фармакологических подходов для контроля активации RAGE.

Небольшая молекула азелирагона представляет собой пероральный биодоступный и в целом хорошо переносимый ингибитор RAGE, который предотвращает взаимодействия с лигандами. Известно, что существуют дополнительные одобренные FDA препараты, которые нарушают передачу сигналов RAGE. Это позволяет варьировать лекарственными средствами для быстрого контроля негативных исходов, связанных с тяжелым ОРДС. В качестве блокаторов лигандов RAGE предлагаются метформин, статины, ингибиторы ACE, дипептидилпептидазы и глюкозного транспортера [30].

Хлорохин, используемый в терапии COVID-19, подавляет высвобождение цитокинового медиатора HMGB1 (рис. 2), особенно у пациентов с СД. В свою очередь, HMGB1 вызывает экспрессию IL-6 [54]. Поэтому использование антител к рецептору IL-6 рассматривается как дополнительный инструмент терапии.

Низкомолекулярные гепарины, такие как 2-O,3-O-десульфатированный гепарин, способны ингибировать взаимодействие RAGE с калгранулинами HMGB1 и S100 [55]. Эноксапарин вызывает аналогичные эффекты только на HMGB1. В экспериментальных моделях использование нейтрализующих моноклональных антител к HMGB1 обеспечивало защиту от повреждения легких, в том числе и при вирусе гриппа [56].

Далее, тромбомодулин (ТМ) известен как белок, экспрессируемый эндотелием сосудов. Он взаимодействует с различными белками и ингибирует свертывание и воспаление. Обнаружено, что ТМ блокирует связывание HMGB1 с RAGE, что было показано на модели мышей с ОРДС [57]. У пациентов с коагулопатией, связанной с сепсисом, применение ТМ значительно снижало смертность [58].

Введение рекомбинантного ACE2 ингибировало ранние стадии инфекций SARS-CoV-2 [59]. Поскольку ACE2 играет защитную роль при повреждении легких и может подавлять HMGB1, его использование может быть целесообразным и на более поздних стадиях COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД — одно из основных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19. Существующий СД, по-видимому, не является фактором риска SARS-CoV-2; однако тяжесть патогенеза COVID-19 и число летальных исходов повышаются на его фоне. Серьезная патофизиология пациентов с СД и COVID-19 определяется множеством биохимических факторов, включая ключевые пептиды, такие как Ang II, цитокины и другие эффекторные белки, которые через сложные сигнальные пути приводят к летальным осложнениям. Как уже упоминалось, СД — это многофакторное метаболическое заболевание, которое ослабляет иммунную систему таким образом, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к чрезмерно активному и неконтролируемому иммунному ответу. Клеточная интернализация вирусных частиц не только разрушает клетки-хозяева, но также усиливает провоспалительные реакции, такие как секреция цитокинов и хемокинов, у пациентов с COVID-19 и СД.

Система RAGE играет существенную роль в гомеостазе врожденного иммунитета и свертывания крови, поэтому можно считать, что адресное воздействие на эту систему предотвратит цитокиновый шторм и тромбозные проявления, связанные с неконтролируемым иммунным ответом на инфекцию SARS-CoV-2, особенно у диабетиков. Сочетание одной медицинской пандемии (COVID-19) с другой медицинской эпидемией (СД) представляет трудность в ведении этих больных. Для эндокринологов сложно одновременно бороться с двумя или более заболеваниями, одно из которых является инфекционным, вызванным новым вирусом. Лучшее понимание различных способов, с помощью которых эндокринный статус и эндокринные вмешательства влияют на COVID-19, и наоборот, может служить базой для разработки терапевтической стратегии. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, чтобы полнее понять возможные изменения генетической предрасположенности в раз-

ных популяциях, фундаментальный патофизиологический механизм действия между COVID-19 и диабетом, а также его клиническое ведение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Артыкбаева Г.М. — концепция и дизайн обзора, сбор и обработка материала, написание текста; Саатов Т.С. — редактирование и систематизация 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

- Sarkar S, Das D, Borsingh Wann S, et al. Is diabetes mellitus a wrongdoer to COVID-19 severity? *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;178(4):108936. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108936>
- Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;23(6):623-628. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>
- Banik GR, Alqahtani AS, Booy R, Rashid H. Risk factors for severity and mortality in patients with MERS-CoV: Analysis of publicly available data from Saudi Arabia. *Virol Sin.* 2016;31(1):81-84. doi: <https://doi.org/10.1007/s12250-015-3679-z>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;581(7807):221-224. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.2.24749/v1>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181:271–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Zhou L, Niu Z, Jiang X, et al. Systemic analysis of tissue cells potentially vulnerable to Sars-Cov-2 infection by the protein-proofed Single-Cell Rna Profiling of Ace2, Tmprss2 and furin proteases. *SSRN Electron J.* 2020. doi: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3589839>
- Battle D, Jose Soler M, Ye M. ACE2 and Diabetes: ACE of ACEs? *Diabetes.* 2010;59(12):2994-2996. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-1205>
- Mizui S, Hemmi H, Arita M, et al. Expression of ACE and ACE2 in individuals with diabetic kidney disease and healthy controls. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4):613-623. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.11.022>
- Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;(162):108132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132>
- Wijnant SRA, Jacobs M, Van Eeckhoutte HP, et al. Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor, in lung tissue of patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2020;69(12):2691-2699. doi: <https://doi.org/10.2337/db20-0669>
- Sukumaran V, Tsuchimochi H, Tatsumi E, et al. Azilsartan ameliorates diabetic cardiomyopathy in young db/db mice through the modulation of ACE-2/ANG 1-7/Mas receptor cascade. *Biochem Pharmacol.* 2017;(144):90-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.07.022>
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441-2448. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>
- Cohen JB, Hanff TC, William P, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):275-284. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30558-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30558-0)
- Fignani D, Licata G, Brusco N, et al. SARS-CoV-2 receptor angiotensin i-converting enzyme type 2 (ACE2) is expressed in human pancreatic β -Cells and in the human pancreas microvasculature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;(11):596898. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.596898>
- Kusmartseva I, Wu W, Syed F, et al. Expression of SARS-CoV-2 entry factors in the pancreas of normal organ donors and Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020;32(6):1041-1051.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.005>
- Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-199. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
- Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab.* 2021;23(3):870-874. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14269>
- Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(7):e3319. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
- Wu L, Gargis CM, Cheung NW. COVID-19 and diabetes: Insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93(4):390-393. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14288>
- Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):98-107. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2925>
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-374. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Zhang C, Wu Z, Li J-W, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>

27. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
28. Zhou P, Tachedjian M, Wynne JW, et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- α in bats. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113(10):2696-2701. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1518240113>
29. Ahn M, Anderson DE, Zhang Q, et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat Microbiol*. 2019;4(5):789-799. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0371-3>
30. De Francesco EM, Vella V, Belfiore A. COVID-19 and diabetes: the importance of controlling RAGE. *Front. Endocrinol*. 2020;(11):526. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00526>
31. Lechleitner M, Koch T, Herold M, et al. Tumour necrosis factor- α plasma level in patients with type 1 diabetes mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors. *J Intern Med*. 2000;248(1):67-76. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00705.x>
32. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997;40(11):1286-1292. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250050822>
33. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-821. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
34. Hudson BL, Lippman ME. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. *Annu Rev Med*. 2018;69(1):349-364. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041316-085215>
35. Suresh R, Mosser DM. Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology. *Adv Physiol Educ*. 2013;37(4):284-291. doi: <https://doi.org/10.1152/advan.00058.2013>
36. Sirois CM, Jin T, Miller AL, et al. RAGE is a nucleic acid receptor that promotes inflammatory responses to DNA. *J Exp Med*. 2013;210(11):2447-2463. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20120201>
37. Andersson U, Yang H, Harris H. High-mobility group box 1 protein (HMGB1) operates as an alarmin outside as well as inside cells. *Semin Immunol*. 2018;38(11):40-48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.02.011>
38. Boteanu RM, Uyy E, Suica VI, Antohe F. High-mobility group box 1 enhances the inflammatory process in diabetic lung. *Arch Biochem Biophys*. 2015;583(11):55-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.07.020>
39. Kim EJ, Park SY, Baek SE, et al. HMGB1 increases IL-1 β production in vascular smooth muscle cells via NLRP3 inflammasome. *Front Physiol*. 2018;9(11):55-64. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00313>
40. Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1008-1015. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1477OC>
41. Wu H, Li R, Pei L-G, et al. Emerging role of high mobility group box-1 in thrombosis-related diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(4):1319-1337. doi: <https://doi.org/10.1159/000490818>
42. Vogel S, Bodenstein R, Chen Q, et al. Platelet-derived HMGB1 is a critical mediator of thrombosis. *J Clin Invest*. 2015;125(12):4638-4654. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI81660>
43. Hoste E, Maueröder C, van Hove L, et al. Epithelial HMGB1 delays skin wound healing and drives tumor initiation by priming neutrophils for NET formation. *Cell Rep*. 2019;29(9):2689-2701.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.104>
44. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;43(7):1408-1415. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>
45. Whittall-García LP, Torres-Ruiz J, Zentella-Dehesa A, et al. Neutrophil extracellular traps are a source of extracellular HMGB1 in lupus nephritis: associations with clinical and histopathological features. *Lupus*. 2019;28(13):1549-1557. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203319883936>
46. Jeong J, Lee J, Lim J, et al. Soluble RAGE attenuates AngII-induced endothelial hyperpermeability by disrupting HMGB1-mediated crosstalk between AT1R and RAGE. *Exp Mol Med*. 2019;51(9):1-15. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0312-5>
47. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
48. Bermejo-Martin J, Martín-Fernández M, López-Mestanza C, et al. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease). *J Clin Med*. 2018;7(11):400. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7110400>
49. Wang K, Chen W, Zhou YS, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>
50. Heinzmann D, Noethel M, von Ungern-Sternberg S, et al. CD147 is a novel interaction partner of integrin α M β 2 mediating leukocyte and platelet adhesion. *Biomolecules*. 2020;10(4):541. doi: <https://doi.org/10.3390/biom10040541>
51. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care*. 2020;43(7):1408-1415. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0723>
52. Arabi YM, Dehbi M, Rishu AH, et al. sRAGE in diabetic and non-diabetic critically ill patients: effects of intensive insulin therapy. *Crit Care*. 2011;15(4):R203. doi: <https://doi.org/10.1186/cc10420>
53. Ingels C, Derese I, Wouters PJ, et al. Soluble RAGE and the RAGE ligands HMGB1 and S100A12 in critical illness. *Shock*. 2015;43(2):109-116. doi: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000278>
54. Mi L, Zhang Y, Xu Y, et al. HMGB1/RAGE pro-inflammatory axis promotes vascular endothelial cell apoptosis in limb ischemia/reperfusion injury. *Biomed Pharmacother*. 2019;116(2):109005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109005>
55. Rao NV, Argyle B, Xu X, et al. Low anticoagulant heparin targets multiple sites of inflammation, suppresses heparin-induced thrombocytopenia, and inhibits interaction of RAGE with its ligands. *Am J Physiol Physiol*. 2010;299(1):C97-C110. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00009.2010>
56. Ding J, Cui X, Liu Q. Emerging role of HMGB1 in lung diseases: friend or foe. *J Cell Mol Med*. 2017;21(6):1046-1057. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13048>
57. Takahashi Y, Matsutani N, Dejima H, et al. Therapeutic potential of recombinant thrombomodulin for lung injury after pneumonectomy via inhibition of high-mobility group box 1 in mice. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;81(5):868-875. doi: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001208>
58. Valeriani E, Squizzato A, Gallo A, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2020;18(7):1618-1625. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14812>
59. Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):905-913.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Артыкбаева Гульнора Мухамедовна**, к.б.н., с.н.с. [Gulnora M. Artykbaeva, PhD in Biology, senior research associate]; адрес: Узбекистан, 100174, Ташкент, Студенческий городок, д. 174 [address: 174 Student campus, 100174 Tashkent, Uzbekistan]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7255-2088>; Scopus Author ID: 6506335901; eLibrary SPIN: 1613-9313; e-mail: gulnoraart@mail.ru

Саатов Талат Саатович, д.б.н., профессор, академик АН РУз [Talat S. Saatov, PhD in Biology, Professor, Academician of Sciences of the Republic of Uzbekistan]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3272-3057>; Scopus Author ID: 7003376846; Researcher ID: U-2260-2017; e-mail: T.Saatov@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Артыкбаева Г.М., Саатов Т.С. Взаимосвязь тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного вирусом SARS-CoV-2, и сахарного диабета (обзор литературы) // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 66-74. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12900>

TO CITE THIS ARTICLE:

Artykbaeva GM, Saatov TS. Relationship between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and diabetes mellitus (review). *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):66-74. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12900>

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВОСПАЛЕНИЯ И ИНСУЛИНОВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ИНСУЛИНОПРОДУЦИРУЮЩИХ И ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫХ ТКАНЯХ



© А.Д. Юдаева^{1,2}, Ю.С. Стафеев^{1*}, С.С. Мичурина^{1,3}, М.Ю. Меньшиков¹, М.В. Шестакова⁴, Е.В. Парфенова^{1,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова, Москва

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

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

⁴Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

В современном мире распространенность ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2) существенно возрастает. В связи с этим также повышаются риски развития сопутствующих осложнений, в том числе метаболических и сердечно-сосудистых. Звеном взаимосвязи между ожирением и его осложнениями является воспалительный процесс как на клеточном уровне, так и на уровнях межклеточной коммуникации и внутриклеточных сигнальных каскадов. Механизм этой связи довольно сходный в поджелудочной железе и инсулинозависимых тканях: катализаторами процесса нередко являются различные липиды (холестерин, свободные жирные кислоты, триглицериды), которые способны активировать Толл-подобные рецепторы — рецепторы врожденного иммунитета, запускающие воспалительный процесс. Далее через активацию IKK- и JNK-зависимых сигнальных каскадов происходит секреция провоспалительных цитокинов — фактора некроза альфа, интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и других, которые, действуя паракринно и аутокринно, поддерживают процесс воспаления как на локальном, так и на системном уровне. Таким образом, инсулинопродуцирующие и инсулинозависимые ткани, вовлеченные в процесс патогенеза СД2, через процесс воспаления интегрируются в патогенетический самоподдерживающийся цикл, который в конечном счете приводит к снижению секреции инсулина, гибели β -клеток поджелудочной железы и развитию инсулиновой резистентности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспаление; ожирение; сахарный диабет 2 типа; иммунометаболизм; противовоспалительная терапия

THE INTERACTIONS BETWEEN INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE: MOLECULAR MECHANISMS IN INSULIN-PRODUCING AND INSULIN-DEPENDENT TISSUES

© Alexandra D. Yudaeva^{1,2}, Iurii S. Stafeev^{1*}, Svetlana S. Michurina^{1,3}, Mikhail Yu. Menshikov¹, Marina V. Shestakova⁴, Yelena V. Parfyonova^{1,3}

¹National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁴Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In the modern world the prevalence of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) significantly increases. In this light the risks of obesity-associated complications also grow up. The crucial linkage between obesity and its metabolic and cardiovascular complications is inflammatory process. The mechanism of this linkage is similar in pancreas and insulin-dependent tissues both on cells, cell-to-cell communication and signaling pathway levels: the catalysts are different lipids (cholesterol, free fatty acids, triglycerides), which are able to activate Toll-like receptors of innate immunity and inflammation. Next, IKK- and JNK-dependent cascades activate the secretion of inflammatory cytokines TNF α , IL-1 β , IL-6 and others, which act by paracrine and autocrine manner and support inflammation both in local and systemic levels. Thus, insulin-producing and insulin-dependent tissues, which are involved in T2DM pathogenesis, through the inflammatory process integrate in pathogenic and self-maintaining cycle, which leads to the suppression of insulin secretion, pancreatic β -cell failure and the development of insulin-dependent tissues insulin resistance.

KEYWORDS: Inflammation; obesity; type 2 diabetes mellitus; immunometabolism; anti-inflammatory therapy

ВВЕДЕНИЕ

Образ жизни современного человека нередко связан с сочетанием патологических факторов в виде избыточного питания, гиподинамии, употребления продуктов с высоким содержанием сахаров, а также продуктов высокой степени обработки. Все эти факторы в комплексе способствуют формированию стабильного превышения

поступления нутриентов над их расходом, что приводит к развитию ожирения [1]. Широкая распространенность ожирения как в Российской Федерации, так и в мире в настоящее время не вызывает сомнений [2]. Однако главная опасность ожирения заключается в развитии широкого спектра осложнений и сопутствующих заболеваний различных органов и систем. Ожирение тесно связано с субклиническим воспалением — подтипом системного

воспалительного процесса, характеризующимся воспалительными реакциями низкой интенсивности. Клинические данные убедительно демонстрируют ассоциацию между ожирением и уровнями провоспалительных цитокинов в крови [3]. Согласно данным экспериментальных и клинических работ, именно субклиническое воспаление может служить ключевым фактором перехода от «метаболически здорового» ожирения к метаболическим осложнениям ожирения, главным образом сахарному диабету 2 типа (СД2) [4]. Кроме того, развитие диабет-ассоциированных осложнений, таких как диабетическая нефропатия, ретинопатия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), также имеет значительную воспалительную компоненту в своем составе [5]. В комплексе все эти данные свидетельствуют о том, что воспалительный процесс и иммунная система являются перспективными мишенями для коррекции СД2 и его осложнений. Тем не менее, многие вопросы, касающиеся участия иммунной системы и воспаления в развитии этой патологии, на настоящий момент не раскрыты и являются предметом продолжающейся полемики: приводит ли воспаление к развитию СД2 или же, наоборот, является его следствием; какова роль взаимодействий между врожденными лимфоидными клетками (innate lymphoid cells) и другими компонентами иммунной системы в патогенезе СД2, и многие другие [6, 7].

История признания участия иммунной системы в патогенезе СД2 довольно типична для науки: подтверждение критической роли воспаления в развитии инсулинорезистентности в фундаментальных работах и ряде клинических работ привело к ажиотажу и большому количеству исследований по использованию классических противовоспалительных препаратов для коррекции СД2. Однако результаты применения такой «лобовой» стратегии оказались весьма неопределенными и не соответствующими ожидаемым, что на долгое время приостановило развитие терапевтической стратегии противовоспалительной терапии СД2 и ее применение в клинической практике [8]. Каковы же последние результаты в области иммунологической терапии СД2 и возможен ли прорыв в данной области в связи с новыми результатами фундаментальных исследований — попробуем разобраться в представленном обзоре.

При изучении взаимодействия воспалительного процесса и развития СД2 критический интерес представляют инсулинозависимые ткани. Поэтому рассмотрим более подробно участие воспалительного процесса и иммунной системы в диабет-ассоциированных нарушениях в инсулинопродуцирующих и инсулинозависимых тканях. Методология подготовки данного обзора включала в себя анализ статей из базы данных PubMed по англоязычным запросам с использованием ключевых слов “type 2 diabetes”, “insulin resistance”, “adipose tissue”, “adipocytes”, “NAFLD”, “liver steatosis”, “skeletal muscles”, “pancreatic beta cells”, “immune cells”, “innate lymphoid cells”, “lymphocytes”, “macrophages”, а также их комбинаций. Для ссылок отбирали преимущественно статьи, опубликованные за последние 10 лет, а также размещенные в журналах с импакт-фактором выше 3. Таким образом, обзорная статья содержит сведения преимущественно из англоязычных статей в высокорейтинговых журналах, опубликованных в течение последних 10 лет, которые были отобраны по ключевым словам в базе данных PubMed.

ВОСПАЛЕНИЕ И ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Поджелудочная железа как основной инсулиносекретирующий орган является предметом особого интереса в изучении патогенеза СД2. Наряду с системным субклиническим воспалением при ожирении и СД2 наблюдается локальное воспаление поджелудочной железы, причем как за счет рекрутирования моноцитов из кровотока, так и за счет клональной экспансии резидентных макрофагов островков Лангерганса [9, 10]. Механизм привлечения моноцитов периферической крови, а также поляризации привлеченных и резидентных макрофагов в провоспалительный фенотип M1 сопряжен с действием молекулярных паттернов повреждения в виде свободных жирных кислот. В условиях ожирения и гиперлипидемии действие избытка свободных жирных кислот способно активировать Толл-подобные рецепторы 4 типа с последующей активацией MyD88/NF- κ B сигнального каскада, экспрессией и секрецией хемоаттрактантов для иммунных клеток [11], что также способствует привлечению и дифференцировке не только моноцитов периферической крови, но и CD20⁺-В-лимфоцитов, CD8⁺-Т-лимфоцитов, а также врожденных лимфоидных клеток [12, 13]. Таким образом, прогрессия ожирения при СД2 может приводить к существенному росту уровня воспаления в клеточной нише островков Лангерганса, что ставит гормонопродуцирующие клетки в стрессовые условия.

В ответ на действие стресса клетки островков поджелудочной железы начинают также адаптивно изменять свой экспрессионный профиль в провоспалительном направлении. Анализ транскриптомных данных продемонстрировал, что СД2 тесно связан с усилением экспрессии генов провоспалительных цитокинов и растворимых факторов, таких как интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-8), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), CCL13 [14, 15]. Среди данных факторов наибольшую роль играет ИЛ-1 β , присутствие которого необходимо в поджелудочной железе для ее функционирования. В норме ИЛ-1 β регулирует гомеостаз глюкозы за счет взаимодействия со своим специфическим рецептором на поверхности β -клеток [16], но при развитии СД2 его экспрессия возрастает, и уровень глюкозы прямо коррелирует с уровнем апоптоза в составе β -клеток [17]. В норме источником ИЛ-1 β для поджелудочной железы являются резидентные островковые макрофаги, генерирующие ИЛ-1 β в физиологической концентрации. Однако пролиферация резидентных макрофагов в сочетании с рекрутированием моноцитов периферической крови при ожирении создает чрезвычайно благоприятную среду для взрывообразной активации воспалительного процесса. Действие свободных жирных кислот, высокой концентрации глюкозы, а также фрагментов апоптотных телец на Толл-подобные рецепторы в составе островковых клеток поджелудочной железы способствует увеличению продукции ИЛ-1 β присутствующими макрофагами, что приводит к дисфункции β -клеток [18].

Рассматривая внутриклеточные механизмы действия ИЛ-1 β на островковые клетки поджелудочной железы, можно резюмировать, что большинство из них относятся к классическим провоспалительным сигнальным

каскадам. Сигнал как от Толл-подобных рецепторов, так и действие ИЛ-1 β способны активировать NF-kB-зависимый сигнальный путь и стимулировать продукцию таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β , -6, -8, ФНО α , что позволяет поддерживать воспалительный процесс по аутокринному и паракринному механизмам [19]. Кроме того, NF-kB может быть активирован за счет развития стресса эндоплазматического ретикулума, возникающего в β -клетках в условиях гиперинсулинемии [20]. С другой стороны, возможна активация JNK1/2-зависимого провоспалительного сигнального каскада любым из провоспалительных цитокинов, а также состоянием стресса эндоплазматического ретикулума. JNK1/2-сигнальный каскад способен снижать продукцию инсулина путем ингибиторного серин-треонинового фосфорилирования IRS1/2 и ингибирования mTOR-зависимого сигнального каскада, которые необходимы для трансляции проинсулина, а также его дальнейшей секреции и процессинга [21]. Еще одним альтернативным путем действия ИЛ-1 β на физиологию β -клеток является iNOS-зависимый сигнальный путь, который ИЛ-1 β -зависимым способом приводит к росту концентрации NO в β -клетках, блокированию синтеза АТФ, усилению экспрессии провоспалительных цитокинов и, в конечном счете, к дисфункции β -клеток [22, 23].

ВОСПАЛЕНИЕ И ПЕЧЕНЬ

Взаимодействие системной инсулиновой чувствительности и воспалительного процесса особенно интересно в контексте основного «дирижера» системного метаболизма — печени. Печень осуществляет фундаментальную роль в регуляции обмена веществ за счет поддержания постоянства уровня глюкозы в крови, а также выполняет иммунную функцию, нейтрализуя токсические вещества и чужеродные объекты, переносимые печеночным кровотоком [24]. Более того, именно печень является одним из существенных звеньев в обеспечении системного взаимодействия углеводного и липидного метаболизма, что тесно сопрягает между собой проблемы инсулиновой резистентности и накопления липидов в печени [25]. При ожирении, и особенно при переходе от ожирения к СД2, постепенно развивается НАЖБП, которая характеризуется избыточным накоплением триглицеридов в гепатоцитах и в дальнейшем может прогрессировать до состояния неалкогольного стеатогепатита [26].

Ключевые участники патогенеза НАЖБП — резистентность к инсулину, окислительный стресс, липотоксичность, но одним из наиболее существенных является хроническое воспаление, сопряженное с дислипидемией и дисфункцией жировой ткани [27]. В сопряжении дислипидемии, хронического воспаления и усиления воспалительных свойств клеточной ниши в печени важную роль играют клетки Купфера, составляющие 80–90% всех тканевых макрофагов организма [28]. При ожирении цитокины, адипокины, свободные жирные кислоты, секретируемые дисфункциональной жировой тканью, а также молекулярные паттерны повреждения, высвобождаемые поврежденными гепатоцитами, через Толл-подобные и цитокиновые рецепторы способны активировать провоспалительные сигнальные каскады и стимулировать се-

крецию провоспалительных цитокинов как резидентными макрофагами, так и самими гепатоцитами, что формирует сильнейший провоспалительный фон в печени [29, 30]. Среди спектра воспалительных цитокинов, секретируемых клетками печени при НАЖБП, основными являются ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, которые стимулируют стеатоз и воспаление в печени [31, 32]. Более того, активированные клетки Купфера сами способны усиливать воспаление печени через секрецию хемоаттрактантов, в том числе MCP-1, рекрутирование Т-лимфоцитов, NK-клеток, моноцитов, их дифференцировку и поляризацию в провоспалительные фенотипы [33]. Созданный таким способом высокий воспалительный фон в печени способствует активации звездчатых клеток и, как следствие, накоплению липидов и прогрессии НАЖБП [34]. Нativным защитным механизмом печени от воспаления и НАЖБП является секреция адипонектина, который способен ингибировать IKK-зависимый сигнальный каскад в печени, связывать активный ИЛ-1 β с помощью экспрессии рецептора ИЛ-1, а также секреции ИЛ-10 [35]. Однако нарастающая дисфункция жировой ткани при прогрессии ожирения и развитии СД2 нивелирует действие данного защитного механизма в связи с падением секреции адипонектина [36].

Молекулярные механизмы ассоциации воспалительного процесса, инсулинорезистентности печени и развития НАЖБП, безусловно, связаны между собой через классические воспалительные каскады, как и в других инсулинозависимых тканях: активация IKK-зависимого сигнального каскада происходит через цитокиновые рецепторы (TNFR1, RANK, рецептор ИЛ-6 и другие) и приводит к ингибиторному фосфорилированию IRS1, а также убиквитин-зависимой деградации IRS1 по SOCS-зависимому пути [37, 38].

Таким образом, поляризация клеток Купфера, а также наличие молекулярных паттернов клеточного повреждения в крови пациентов с ожирением способствуют рекрутированию иммунных клеток в печень, автокаталитическому поддержанию локального воспалительного процесса, способствующего развитию инсулиновой резистентности печени, жировой инфильтрации и прогрессии как метаболических нарушений, так и НАЖБП. Центральными игроками в этих процессах являются молекулярные паттерны клеточного повреждения (внеклеточная ДНК, свободные жирные кислоты и другие), провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО α и другие), а также активация IKK-зависимого провоспалительного сигнального каскада.

ВОСПАЛЕНИЕ И СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

Особое внимание в изучении механизмов развития ожирения и СД2 всегда уделяется скелетной мышце, так как она является крупнейшим метаболическим органом и с помощью паракринного действия через миокины и растворимые факторы способна регулировать метаболизм как свой собственный, так и на системном уровне. Мышечная ткань при развитии СД2 также подвержена инфильтрации воспалительными клетками, однако основную роль в воспалительной инфильтрации играют не резидентные макрофаги, а рекрутируемые из кровотока клетки. Так, в мышечной ткани пациентов с СД2 детектируется повышенное содержание

и провоспалительных M1-макрофагов, и провоспалительных Th1-лимфоцитов [39, 40]. При этом триггером для привлечения макрофагов могут служить сами клетки скелетных мышц, которые в условиях ожирения и гиперлипидемии секретируют провоспалительные факторы и хемоаттрактанты: ФНО α , ИЛ-6, -8, -15 [41]. Данный молекулярно-клеточный механизм реализуется, вероятнее всего, при участии хемокиновых рецепторов и Толл-подобных рецепторов [42]. Помимо триггерной функции, секреция миоцитами провоспалительных факторов способна поддерживать локальное воспаление мышечной ткани по аутокринному и паракринному механизмам, как и в других инсулинозависимых тканях.

Молекулярные механизмы действия провоспалительных цитокинов на скелетные мышцы реализуются через классические провоспалительные сигнальные каскады: так, у пациентов с СД2 наблюдается гиперактивация фосфорилирования IKK и JNK1/2 [43]. Кроме того, действие ФНО α в культуре клеток приводит к активации IKK и JNK1/2, что стимулирует деградацию рецептора инсулина и IRS-1, нарушая процесс передачи сигнала инсулина [44]. Более того, воспалительный процесс способен стимулировать инфильтрацию скелетной мышцы липидами по NF- κ B-зависимому механизму, что приводит к критическому снижению инсулиновой чувствительности на системном уровне [45].

Однако, помимо классических воспалительных сигнальных каскадов, для скелетной мышцы отмечена важная роль инфламмасомы NLRP3 в развитии инсулиновой резистентности и СД2 при ожирении. Данный комплекс расщепляет прокаспазу-1 до активной каспазы-1, способствуя секреции и созреванию ИЛ-1 β и ИЛ-18 [46]. Экспрессия компонентов NLRP3 регулируется через Толл-подобные рецепторы [47], а сборку инфламмасомы может стимулировать повышенная продукция активных форм кислорода, которая имеет место при состояниях ожирения и инсулинорезистентности [48]. Помимо индукции экспрессии белков инфламмасомы, активные формы кислорода, образующиеся при ожирении и СД2 в мышечной ткани, стимулируют активацию классических IKKb- и JNK1/2-зависимых провоспалительных сигнальных каскадов, что также способствует формированию инсулинорезистентного фенотипа [49].

Резюмируя: клетки скелетно-мышечной ткани подвержены воздействию системного субклинического воспаления, а также поддерживают системное воспаление на тканевом уровне, что вносит существенный вклад в развитие и поддержание инсулинорезистентности как на локальном, так и на системном уровнях.

ВОСПАЛЕНИЕ И ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Жировая ткань чрезвычайно важна в поддержании метаболического гомеостаза и инсулиновой чувствительности на системном уровне. Жировая ткань первой сталкивается с переизбытком нутриентов и запасает их в своем составе, что обуславливает критическую важность жировой ткани в процессе развития инсулинорезистентности при ожирении. Более того, жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим массу растворимых факторов, принимающих участие в поддержании гомеостаза, кардиопротекции, ангио- и нейри-

тогенезе, поэтому развитие воспалительного процесса и инсулинорезистентности именно в жировой ткани является ключевым фактором в формировании системной инсулинорезистентности [50].

Воспаление в жировой ткани напрямую связано с избытком нутриентов при избыточном питании, который необходимо утилизировать. Это требует чрезвычайно напряженной работы митохондрий и приводит к генерации активных форм кислорода, формирующих окислительный стресс [51]. В свою очередь, окислительный стресс стимулирует активацию основных воспалительных сигнальных каскадов в лице IKKb- и JNK1/2-зависимых путей, а также секрецию ФНО α и привлечение иммунных клеток в состав жировой ткани [52].

Активные синтетические процессы, стимулируемые избытком нутриентов, также порождают стресс эндоплазматического ретикулама адипоцитов, что приводит к активации белков-шаперонов ATF6, PERK и IRE1, способствующих запуску провоспалительных сигнальных каскадов IKKb и JNK1/2 [53]. Кроме того, избыточное накопление липидов в адипоцитах ведет к их гипертрофии и, как следствие, развитию гипоксии зрелых адипоцитов. В условиях гипоксии транскрипционный фактор HIF1 α , который в нормоксических условиях деградирует, начинает накапливаться в ядре и активирует экспрессию целого ряда генов, среди которых NF- κ B, что способствует запуску воспалительного процесса и привлечению иммунных клеток в жировую ткань [54]. Тем не менее жировая ткань содержит и протективные сигнальные каскады, которые способны блокировать процесс воспаления, стимулировать противовоспалительные сигнальные каскады, а также усиливать захват свободных жирных кислот клетками. Все эти процессы регулируются белками семейства рецепторов активации пролиферации пероксисом (peroxisome proliferator activated receptors, PPARs), которые являются перспективной молекулой для разработки новых подходов к терапии СД2 [55].

Участвовать в развитии и поддержке воспалительного процесса могут как резидентные, так и привлеченные иммунные клетки жировой ткани. Врожденные лимфоидные клетки 1-го типа регулируют поляризацию резидентных макрофагов жировой ткани в провоспалительном направлении, что способствует секреции провоспалительных факторов резидентными клетками и привлечению других иммунных клеток из кровотока [56]. Врожденные лимфоидные клетки 1-го типа, помимо макрофагов, способны принимать участие в поляризации Т-лимфоцитов [57]. Гомеостаз в жировой ткани поддерживают Th2- и Treg-лимфоциты, в то время как Th1- и Th17-лимфоциты способны нарушать инсулиновую чувствительность и поддерживать воспалительные условия микроокружения в жировой ткани при ожирении [58]. Макрофаги играют критическую роль в развитии воспалительного процесса при ожирении. Большое количество воспалительных иммунных клеток, привлеченных в жировую ткань, а также высокая концентрация провоспалительных цитокинов, секретируемых адипоцитами и привлеченными иммунными клетками, стимулирует провоспалительную поляризацию макрофагов жировой ткани в M1-фенотип. Данный феномен отмечен как в экспериментальных условиях, так и в тканях пациентов с ожирением и СД2 [59]. Таким

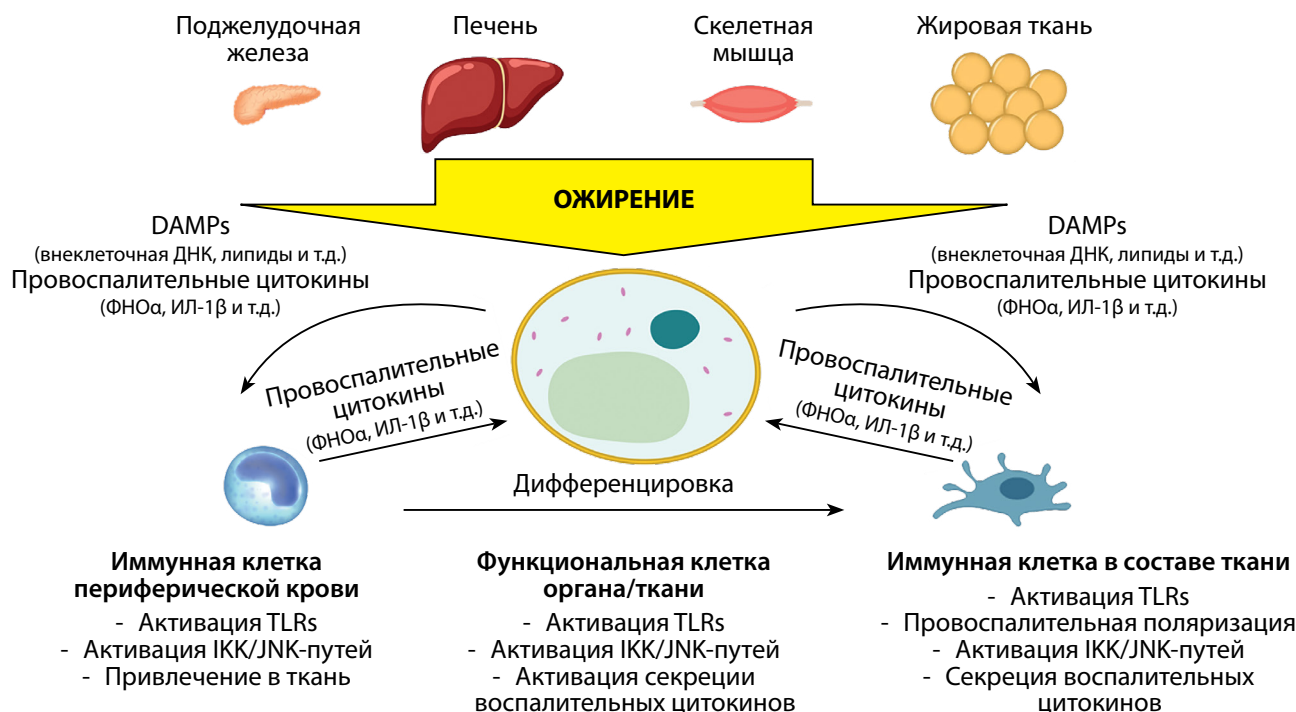


Рисунок 1. Ожирение приводит к общему сценарию развития событий на молекулярно-клеточном уровне, который формирует воспалительный самоподдерживающийся цикл, стимулирующий развитие метаболических и сердечно-сосудистых осложнений ожирения.

Примечание. DAMPs — damage associated molecular patterns, молекулярные паттерны клеточного повреждения; TLRs — Toll-like receptors, Толл-подобные рецепторы; IKK — IκB kinase, киназа ингибиторной субъединицы IκB; JNK — c-Jun N-terminal kinase, N-концевая киназа фактора c-Jun; ФНОα — фактор некроза опухолей альфа; ИЛ-1β — интерлейкин 1 бета.

образом, воспалительный процесс играет чрезвычайно существенную роль в развитии инсулинорезистентности и поддержании патологических условий в составе жировой ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя вышесказанное, как в инсулинопродуцирующих, так и в инсулинозависимых тканях воспаление является тем ключевым процессом, который интегрирует все ткани на системном уровне в общий патогенетический самоподдерживающийся цикл (рис. 1).

Воспаление может быть рассмотрено как потенциально ключевая терапевтическая мишень, подавление которого могло бы разорвать патологический цикл, заблокировать развитие воспаления. Кроме того, стоит помнить, что воспаление является ключевым механизмом, сопрягающим ожирение и СД2 с развитием метаболических и сердечно-сосудистых осложнений ожирения. Однако каковы же успехи экспериментальных и клинических исследований данного направления, которое активно развивается в настоящее время? Текущее состояние ис-

следований, а также новые перспективные направления в противовоспалительной терапии ожирения и СД2 будут рассмотрены в следующей части обзора.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования: Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ №20-015-00100.

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

Участие авторов: Стафеев Ю.С. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи; Юдаева А.Д. — написание, редактирование рукописи; Мичурина С.С. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи; Меньшиков М.Ю. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Шестакова М.В. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Парфенова Е.В. — редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Старостина Е.Г., Древал А.В. Как врачи и пациенты смотрят на проблему ожирения // *Терапевтический архив*. — 2001. — Т. 73. — №10. — С. 14-20. [Starostina EG, Dreval AV. How physicians and patients look at the problem of obesity. *Therapeutic Archive*. 2001;73(10):14-20. (In Russ.)].
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — №10. — С. 4-13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
3. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121971. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121971>

4. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. The role of inflammation in diabetes: Current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol.* 2019;14(1):50-59. doi: <https://doi.org/10.15420/ecr.2018.33.1>
5. Asrih M, Jornayvaz FR. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Endocrinol.* 2013;218(3):R25-36. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0201>
6. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/508409>
7. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2018;128(4):1538-1550. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI96139>
8. Donath MY. Inflammation and type 2 diabetes: from basic science to treatment. *Semin Immunopathol.* 2019;41(4):411-412. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00749-0>
9. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, et al. Islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(8):1686-1688. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1410-z>
10. Ying W, Lee YS, Dong Y, et al. Expansion of islet-resident macrophages leads to inflammation affecting β cell proliferation and function in obesity. *Cell Metab.* 2019;29(2):457-474.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.003>
11. Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka Y, et al. Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab.* 2012;15(4):518-533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.023>
12. Wu M, Lee MYY, Bahl V, et al. Single-cell analysis of the human pancreas in type 2 diabetes using multi-spectral imaging mass cytometry. *Cell Rep.* 2021;37(5):109919. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109919>
13. Dalmas E, Lehmann FM, Dror E, et al. Interleukin-33-activated islet-resident innate lymphoid cells promote insulin secretion through myeloid cell retinoic acid production. *Immunity.* 2017;47(5):928-942.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.10.015>
14. Igoillo-Esteve M, Marselli L, Cunha DA, et al. Palmitate induces a pro-inflammatory response in human pancreatic islets that mimics CCL2 expression by beta cells in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2010;53(7):1395-1405. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1707-y>
15. Marselli L, Piron A, Suleiman M, et al. Persistent or transient human β cell dysfunction induced by metabolic stress: Specific signatures and shared gene expression with type 2 diabetes. *Cell Rep.* 2020;33(9):108466. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108466>
16. Dror E, Dalmas E, Meier DT, et al. Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nat Immunol.* 2017;18(3):283-292. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3659>
17. Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al. Glucose-induced beta cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest.* 2002;110(6):851-860. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI15318>
18. Lanuza-Masdeu J, Arévalo MI, Vila C, et al. In vivo JNK activation in pancreatic β -cells leads to glucose intolerance caused by insulin resistance in pancreas. *Diabetes.* 2013;62(7):2308-2317. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1097>
19. Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology. *J Clin Invest.* 2017;127(1):14-23. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88877>
20. Meyerovich K, Ortis F, Allagnat F, Cardozo AK. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation. *J Mol Endocrinol.* 2016;57(1):R1-R17. doi: <https://doi.org/10.1530/jme-15-0306>
21. Andreozzi F, D'Alessandris C, Federici M, et al. Activation of the hexosamine pathway leads to phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser307 and Ser612 and impairs the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin insulin biosynthetic pathway in RIN pancreatic beta-cells. *Endocrinology.* 2004;145(6):2845-2857. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2003-0939>
22. Arafat HA, Katakam AK, Chipitsyna G, et al. Osteopontin protects the islets and beta-cells from interleukin-1 beta-mediated cytotoxicity through negative feedback regulation of nitric oxide. *Endocrinology.* 2007;148(2):575-584. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2006-0970>
23. Stancill JS, Kasmani MY, Khatun A, et al. Single-cell RNA sequencing of mouse islets exposed to proinflammatory cytokines. *Life Sci Alliance.* 2021;4(6):e202000949. doi: <https://doi.org/10.26508/lsa.202000949>
24. Kubes P, Jenne C. Immune Responses in the Liver. *Annu Rev Immunol.* 2018;36(1):247-277. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052415>
25. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
26. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *JAMA.* 2015;313(22):2263. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5370>
27. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM.* 2010;103(2):71-83. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp158>
28. Gregory SH, Cousens LP, van Rooijen N, et al. Complementary adhesion molecules promote neutrophil-Kupffer cell interaction and the elimination of bacteria taken up by the liver. *J Immunol.* 2002;168(1):308-315. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.1.308>
29. Kizilts S. Toll-like receptors in pathophysiology of liver diseases. *World J Hepatol.* 2016;8(32):1354-1369. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i32.1354>
30. Li W, Yang GL, Zhu Q, et al. TLR4 promotes liver inflammation by activating the JNK pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(17):7655-7662. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_18889
31. Tosello-Tramont AC, Landes SG, Nguyen V, et al. Kupffer cells trigger nonalcoholic steatohepatitis development in diet-induced mouse model through tumor necrosis factor- α production. *J Biol Chem.* 2012;287(48):40161-40172. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.417014>
32. Mirea AM, Tack CJ, Chavakis T, et al. IL-1 family cytokine pathways underlying NAFLD: Towards new treatment strategies. *Trends Mol Med.* 2018;24(5):458-471. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.03.005>
33. Odegaard JI, Chawla A. Alternative macrophage activation and metabolism. *Annu Rev Pathol.* 2011;6(1):275-297. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130138>
34. Pradere J-P, Kluge J, De Minicis S, et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice. *Hepatology.* 2013;58(4):1461-1473. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.26429>
35. Mandal P, Pritchard MT, Nagy LE. Anti-inflammatory pathways and alcoholic liver disease: role of an adiponectin/interleukin-10/heme oxygenase-1 pathway. *World J Gastroenterol.* 2010;16(11):1330-1336. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i11.1330>
36. Reneau J, Goldblatt M, Gould J, et al. Effect of adiposity on tissue-specific adiponectin secretion. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198889. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198889>
37. Kiehl S, Wittmann J, Giaccari A, et al. Blockade of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus. *Nat Med.* 2013;19(3):358-363. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3084>
38. Yang YM, Seki E. TNF α in Liver Fibrosis. *Curr Pathobiol Rep.* 2015;3(4):253-261. doi: <https://doi.org/10.1007/s40139-015-0093-z>
39. Fink LN, Costford SR, Lee YS, et al. Pro-inflammatory macrophages increase in skeletal muscle of high fat-fed mice and correlate with metabolic risk markers in humans: Muscle Macrophages in Obesity and Diabetes. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(3):747-757. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20615>
40. Khan IM, Perrard XY, Brunner G, et al. Intermuscular and perimuscular fat expansion in obesity correlates with skeletal muscle T cell and macrophage infiltration and insulin resistance. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(11):1607-1618. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.104>
41. Ciaraldi TP, Ryan AJ, Mudaliar SR, Henry RR. Altered myokine secretion is an intrinsic property of skeletal muscle in type 2 diabetes. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158209. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158209>
42. Frisard MI, McMillan RP, Marchand J, et al. Toll-like receptor 4 modulates skeletal muscle substrate metabolism. *Am J Physiol Metab.* 2010;298(5):E988-E998. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00307.2009>
43. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(11):3015-3025. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI28898>

44. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, et al. Tumor necrosis factor- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes*. 2005;54(10):2939-2945. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.10.2939>
45. Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2019;12(4):1057-1072. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S186600>
46. Kirwan AM, Lenighan YM, O'Reilly ME, et al. Nutritional modulation of metabolic inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(4):979-985. doi: <https://doi.org/10.1042/bst20160465>
47. Song N, Li T. Regulation of NLRP3 Inflammasome by Phosphorylation. *Front Immunol*. 2018;9(4):1057-1072. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02305>
48. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):210-215. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2725>
49. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(5):993-999. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.005>
50. Zatterale F, Longo M, Naderi J, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2020;10(4):1057-1072. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>
51. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(10):423-444. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2015.0095>
52. Dlodla PV, Nkambule BB, Jack B, et al. Inflammation and oxidative stress in an obese state and the protective effects of Gallic acid. *Nutrients*. 2018;11(1):23. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11010023>
53. Stafeev IS, Vortnikov AV, Ratner EI, et al. Latent inflammation and insulin resistance in adipose tissue. *Int J Endocrinol*. 2017;2017(4):1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/5076732>
54. Zhang C, Luo X, Zhang D, et al. Hypoxic adipocytes induce macrophages to release inflammatory cytokines that render skeletal muscle cells insulin resistant. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;521(3):625-631. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.10.162>
55. Corrales P, Vidal-Puig A, Medina-Gomez G. PPARs and metabolic disorders associated with challenged adipose tissue plasticity. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2124. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19072124>
56. Wang H, Shen L, Sun X, et al. Adipose group 1 innate lymphoid cells promote adipose tissue fibrosis and diabetes in obesity. *Nat Commun*. 2019;10(1):3254. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11270-1>
57. Klose CSN, Artis D. Innate lymphoid cells control signaling circuits to regulate tissue-specific immunity. *Cell Res*. 2020;30(6):475-491. doi: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0323-8>
58. Croce S, Avanzini MA, Regalbutto C, et al. Adipose tissue immunomodulation and Treg/Th17 imbalance in the impaired glucose metabolism of children with obesity. *Children (Basel)*. 2021;8(7):554. doi: <https://doi.org/10.3390/children8070554>
59. Chakarov S, Blériot C, Ginhoux F. Role of adipose tissue macrophages in obesity-related disorders. *J Exp Med*. 2022;219(7):1-12. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20211948>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Стафеев Юрий Сергеевич**, к.б.н. [Iurii S. Stafeev, PhD in Biology]; адрес: Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А [address: 15A 3rd Cherepkovskaya street, 121552 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3514-3936>; Researcher ID: O-2949-2015; Scopus Author ID: 57204688438; eLibrary SPIN: 2840-5903; e-mail: yuristafeev@gmail.com

Юдаева Александра Дмитриевна [Alexandra D. Yudaeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2940-0230>; Researcher ID: GWN-0814-2022; e-mail: aleksa.yudaeva@gmail.com

Мичурина Светлана Сергеевна [Svetlana S. Michurina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-2217>; Scopus Author ID: 57202136814; eLibrary SPIN: 7709-0463; e-mail: michurinas192@gmail.com

Меньшиков Михаил Юрьевич, д.б.н. [Mikhail Yu. Menshikov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9949-0534>; Researcher ID: O-2949-2015; Scopus Author ID: 6701418250; eLibrary SPIN: 2023-9908; e-mail: myumensh@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Researcher ID: D-9123-2012; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Парфенова Елена Викторовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Yelena V. Parfyonova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5780>; Researcher ID: B-9307-2014; Scopus Author ID: 57190312316; eLibrary SPIN: 9042-7848; e-mail: yeparfyon@mail.ru

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Юдаева А.Д., Стафеев Ю.С., Мичурина С.С., Меньшиков М.Ю., Шестакова М.В., Парфенова Е.В. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: молекулярные механизмы в инсулинопродуцирующих и инсулинозависимых тканях // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 75-81. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12981>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yudaeva AD, Stafeev IS, Michurina SS, Menshikov MY, Shestakova MV, Parfyonova YV. The interactions between inflammation and insulin resistance: molecular mechanisms in insulin-producing and insulin-dependent tissues. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):75-81. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12981>

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВО ВРЕМЯ МЕСЯЦА РАМАДАН



© Я.А. Эль-Тарави^{1*}, Д.В. Баймухамбетова¹, К.Л. Горленко¹, Г.Ю. Киселев¹, Я.Ю. Кохановская¹, А.И. Буторина¹, Э.С. Рассадина¹, Н.С. Мартиросян^{1,2}, Н.А. Петунина^{1,2}

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

²Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова, Москва

Пост во время месяца Рамадан — один из пяти столпов ислама — является обязательным для всех здоровых мусульман с возраста половой зрелости. Несмотря на то что религия разрешает людям с серьезными заболеваниями не соблюдать пост, многие мусульмане с сахарным диабетом (СД) все равно постятся из года в год. Учитывая, что мусульмане — вторая по численности религиозная конфессия в России, крайне важно точно понимать, какой тактики лучше придерживаться при клиническом сопровождении постящихся пациентов с СД 1 и 2 типов во время месяца Рамадан. В данной обзорной статье рассмотрены основные физиологические и патофизиологические изменения в метаболизме пациентов с СД в течение всего месяца Рамадан, ключевые аспекты ведения таких групп пациентов, даны рекомендации по обучению пациентов грамотному ведению своего заболевания, информация о том, как часто необходимо измерять гликемию в течение суток и в какой момент необходимо прервать пост. Также обсуждаются конкретные рекомендации по особенностям питания, физической нагрузке, необходимости коррекции медикаментозной терапии в течение всего месяца соблюдения поста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет 2 типа; Рамадан; пост; Ифтар; Сухур; обучение диабету

MANAGEMENT OF DIABETES DURING RAMADAN: AN UPDATE FOR RUSSIAN-SPEAKING DOCTORS

© Yasmin A. El-Taravi^{1*}, Dina V. Baimukhambetova¹, Cyril L. Gorlenko¹, Herman Yu. Kiselev¹, Iana Iu. Kokhanovskaia¹, Anastasia I. Butorina¹, Emiliya S. Rassadina¹, Narine S. Martirosian^{1,2}, Nina A. Petunina^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russia

Fasting during the Islamic Ramadan month is one of the five obligatory pillars for each adult, healthy, and sane Muslim. People with severe illnesses, including type 1 and type 2 diabetes mellitus are exempt from fasting. However, many Muslims often insist on Ramadan participating despite any medical advises. It's known that Muslims are the second largest religious group in Russia; thus, it's crucial to have as much modern recommendation for management patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus as possible. The aim of this narrative review is to evaluate physiological and pathophysiological metabolism changing during holy Ramadan month, to clarify the management of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus during Ramadan, to determine the frequency of glucose measuring during the day, and to understand when its time to interrupt the fasting. Moreover, we discuss specific recommendations in glucose-lowering therapy changing, nutrition, physical activities and education.

KEYWORDS: type 1 diabetes; type 2 diabetes; Ramadan; Iftaar; Suhoor; fasting; diabetes education

ВВЕДЕНИЕ

Рамадан — один из 12 месяцев лунного календаря — месяц обязательного соблюдения поста для каждого мусульманина. Соблюдение поста предполагает полный отказ от еды, воды и интимной близости в течение всего светового дня. Традиционное трехразовое питание во время поста заменяется двумя приемами пищи. Первой вечерней трапезой во время месяца является Ифтар, который начинается сразу после захода солнца. Последним приемом пищи до наступления рассвета является Сухур.

Сегодня во всем мире насчитывается более 450 млн человек с сахарным диабетом 1 и 2 типов (СД1 и СД2), а к 2045 г., согласно прогнозам Международной Феде-

рации Диабета (IDF, International Diabetes Federation), их число составит более 700 млн [1]. В 2020 г. в мире насчитывалось более 2 млрд мусульман (>25% населения Земли) [2], и их число также продолжает расти. При этом в России проживают более 20 млн мусульман, что составляет 1/7 населения всей страны [3], причем численность мусульман продолжает расти за счет как естественного прироста среди народов Северного Кавказа, так и процессов миграции населения [4].

Соблюдение поста является стрессовым фактором для организма, поэтому некоторые категории людей, в том числе больные СД, могут быть освобождены от этой обязанности. Однако многие пациенты постятся вопреки медицинским и религиозным рекомендациям [5]. Установлено,



что каждый год поститься предпочитают более 115 млн мусульман с СД1 и СД2 [6]. Согласно исследованию EPIDIAR (Epidemiology of Diabetes and Ramadan) [7], 42,8 и 78,7% пациентов с СД1 и СД2 соответственно голодали не менее 15 дней во время Рамадана. В ретроспективном исследовании CREED (Multi-Country Retrospective Observational Study of the Management and Outcomes of Patients with Diabetes during Ramadan), посвященном особенностям ведения пациентов с СД2 во время Рамадана [8], сообщалось, что 94,2% пациентов голодали не менее 15 дней и 63,6% — голодали каждый день в течение всего месяца, а в аналогичном исследовании DAR-MENA (Diabetes and Ramadan-Middle East and North Africa), изучавшем ведение пациентов с СД1 во время месяца Рамадан [9], сообщалось, что 72,3% пациентов голодали не менее 15 дней и 48,5% — голодали каждый день в течение всего месяца. Приведенная выше информация, а также отсутствие современных единых практических рекомендаций к ведению пациентов с СД во время Рамадана обуславливают необходимость актуализации имеющихся данных в русскоязычном пространстве.

ОСОБЕННОСТИ ВРЕМЕННОГО ПЕРИОДА ДЛЯ СОБЛЮДЕНИЯ ПОСТА В МЕСЯЦ РАМАДАН

Временной диапазон соблюдения поста в течение суток колеблется в зависимости от широты расположения населенного пункта и времени года и напрямую определяется расположением Солнца относительно Земли. Так, например, 4 мая 2022 г. в Москве предраусветное время, после которого начинается пост, — 04:40, а время захода солнца

— 20:13, тогда как в Дубае это время составляет 05:41 и 18:51 соответственно. Таким образом, время соблюдения поста человека, находящегося в Москве, от человека, находящегося в Дубае, будет различаться почти на 2,5 ч.

Еще одна особенность лунного календаря, используемого мусульманами, заключается в том, что каждый год начало месяца Рамадан смещается на 10–11 дней назад. Так, в 2021 г. Рамадан начался 12 апреля, в 2022 г. — 2 апреля, а в 2023 г. начнется 23 марта. Следовательно, каждый год для каждого региона дневная длительность соблюдения поста меняется. Так, в 2013 г. в Санкт-Петербурге пост нужно было соблюдать более 19 ч, с 03:00 до 22:17. Таким образом, в течение жизни мусульманин может поститься в месяц Рамадан как в течение 8 ч, так и в течение почти 20 ч, что, несомненно, является серьезной нагрузкой даже для условно здорового организма.

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ВО ВРЕМЯ ПОСТА

Соблюдение поста, как и длительный период голодания, влечет за собой ряд биологических изменений, включающих нарушения режима сна, циркадных ритмов, водно-солевого баланса, энергетического обмена и гомеостаза глюкозы (табл. 1).

Связь секреции инсулина с гомеостазом глюкозы (рис. 1) может быть описана простой обратной связью: инсулин снижает уровень глюкозы в крови, а в ответ на повышение уровня глюкозы увеличивается секреция инсулина. У здорового человека прием пищи стимулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной

Таблица 1. Физиологические изменения, происходящие в организме во время Рамадана

Категория	Происходящие изменения	Ссылка
Режим сна	При соблюдении поста месяца Рамадан уменьшается общая продолжительность сна и значительно ухудшается его качество	[10–12]
Циркадные ритмы	Изменение режима сна и бодрствования, времени приема пищи и рациона ассоциируются с нарушением циркадной секреции ряда гормонов, в том числе контринсулярных гормонов, что может сопровождаться ухудшением общего самочувствия и качества жизни, увеличением кардиометаболических рисков	[10–15]
Водно-солевой баланс	Длительный безводный период влечет за собой снижение диуреза и увеличение осмоляльности мочи. В большинстве случаев в Рамадан не наблюдается выраженной дегидратации. Однако может представлять опасность в жарком климате, при длительности голодания 15–18 ч, у людей, занимающихся интенсивным физическим трудом, и сопровождаться гипотензией и повышенным риском падений и травм	[16–18]
Энергетический обмен	Пропуск второго приема пищи (обеда) сопровождается нарастанием чувства голода с пиком во время Ифара, что ведет за собой непропорционально большое количество съедаемой пищи за ужином (84% ежедневного потребления энергии). Однако у некоторых людей к концу Рамадана чувство голода перед ужином уменьшается, демонстрируя адаптацию организма к новым условиям	[19, 20]
Гомеостаз глюкозы	У здорового человека при непрерывном мониторинговании глюкозы поддерживается стабильный уровень глюкозы на протяжении всего периода дневного голодания с небольшим пиком после вечерней трапезы. Однако у пациентов с СД наблюдается значительная вариабельность уровня глюкозы в течение дня, причем самые низкие значения регистрировались перед вечерним приемом пищи, а самые высокие — после него	[21]

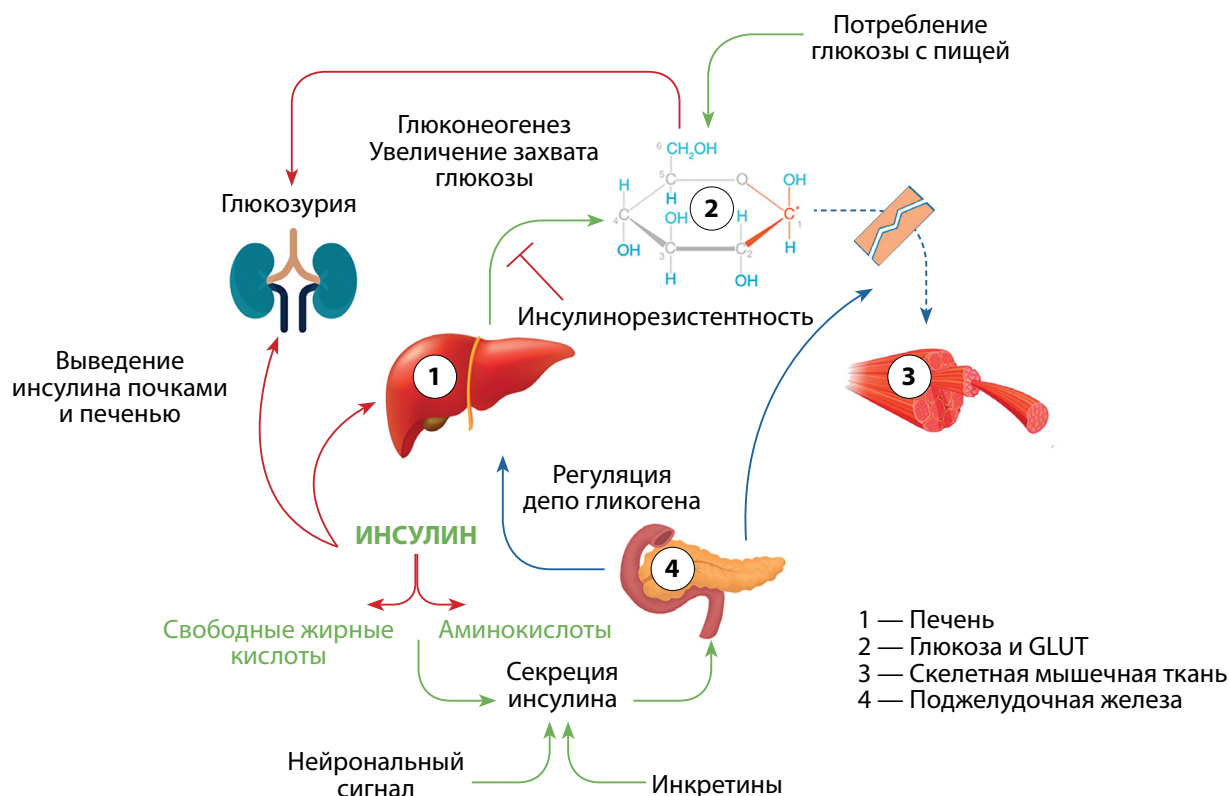


Рисунок 1. Взаимосвязь секреции инсулина с гомеостазом глюкозы у здоровых людей и у пациентов с сахарным диабетом. Авторский рисунок.

железы, в свою очередь, инсулин тормозит глюконеогенез и активирует процессы гликогенолиза — запасаения глюкозы в виде гликогена в печени и мышцах. Во время голодания и длительного безуглеводного периода секреция инсулина снижается, при этом увеличивается секреция контринсулярных гормонов, что запускает процессы гликогенолиза и глюконеогенеза. В условиях сниженной секреции инсулина и высокого уровня контринсулярных гормонов высвобождаются и окисляются свободные жирные кислоты, которые в виде кетоновых тел используются организмом в качестве источника энергии [22].

При этом для пациентов с СД характерны особенности изменений углеводного обмена (рис. 1), обусловленные: 1. относительной или абсолютной недостаточностью секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы; 2. резистентностью периферических тканей к действию инсулина (в особенности для пациентов с СД2); 3. высоким уровнем контринсулярных гормонов, приводящим к повышению глюконеогенеза и гипергликемии натощак. Во время Рамадана у пациентов с СД суммируется эффект эндогенной секреторной недостаточности инсулина или его абсолютного дефицита с физиологическим снижением секреции инсулина и повышением контринсулярных гормонов во время голодания, что приводит к чрезмерной активации гликогенолиза, глюконеогенеза и кетогенеза, что, в свою очередь, может приводить к развитию угрожающих для жизни острых осложнений СД [23].

Длительное голодание, истощение запасов гликогена, низкая секреция инсулина сопровождаются активацией липолиза с высвобождением большого количества жирных кислот, их окислением и образованием кетоновых тел; пациенты с СД (в особенности СД1), решившие соблюдать пост, подвержены высокому риску развития диабетического кетоацидотического состояния вплоть до кетоаци-

дотической комы [7, 26]. В ряде исследований сообщается о значительной вариабельности уровня глюкозы в течение дня у пациентов с СД1 и СД2, особое внимание уделяется более высоким рискам развития гипо- и гипергликемии [7–9, 24]. Еще одной не до конца изученной проблемой является риск тромбозов вследствие обезвоживания при длительной продолжительности поста [27]. Прерывистость сна в течение всего месяца Рамадан может приводить к снижению толерантности к глюкозе [28], увеличению массы тела [10] и усугублять инсулинорезистентность [27, 28], играющую значительную роль в патогенезе СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Путем анализа имеющейся литературы мы выявили 3 ключевых аспекта рационального и безопасного ведения пациентов с СД во время поста месяца Рамадан:

1. медицинское обследование до начала поста с целью стратификации риска осложнений согласно рекомендациям IDF-DAR;
2. медицинское обучение пациентов, включая осведомленность о проявлениях острых осложнений СД и признаки того, что пост следует прекратить вовремя, регулярный (или непрерывный) мониторинг уровня глюкозы, соблюдение рационального режима питания и физической активности;
3. коррекция сахароснижающей терапии в пользу более безопасных в отношении риска гипогликемии препаратов.

Стратификация риска по IDF-DAR

Подготовка и медицинское обследование пациентов с СД1 и СД2, намеревающихся соблюдать пост, должны происходить заблаговременно, за 6–8 мес

до начала поста [25]. За это время у лечащего врача есть возможность оценить степень компенсации углеводного обмена и наличие поздних осложнений СД, особенности сахароснижающей терапии, детально оценить анамнез пациента, включая дневник мониторинга глюкозы и особенности питания, а также по возможности скорректировать имеющиеся отклонения. Наиболее важным этапом общения с пациентом является оценка факторов риска, на основании которых проводится стратификация риска для каждого пациента согласно клиническим рекомендациям IDF-DAR [25]. За каждый элемент 12 факторов риска пациенту присваивается от 0 до 6 баллов. Если пациент набрал от 0 до 3 баллов, он попадает в категорию низкого риска, для которой

показана безопасность поста; если от 3,5 до 6 баллов — умеренного риска, поститься не рекомендуется; если сумма баллов >6 — высокого риска, поститься категорически не рекомендуется (табл. 2).

Учитывая, что течение СД может меняться из года в год, а безопасность и успешность поста в течение одного года не гарантируют того же в следующем, необходимо проводить стратификацию риска перед каждым постом Рамадан согласно приведенным клиническим рекомендациям. Важным шагом к принятию рекомендаций IDF-DAR мусульманами с СД стало одобрение данной версии клинических рекомендаций религиозных деятелей (муфтиев) Египта [25]. Как было отмечено ранее, мусульмане часто настаивают на соблюдении поста вопреки медицинским

Таблица 2. Стратификация и оценка риска пациентов с сахарным диабетом, которые собираются поститься во время месяца Рамадан. Адаптировано из [25]

Шкала оценки риска соблюдения Рамадана у пациентов с СД			
	балл		балл
1. Тип СД и его длительность		7. Беременность	
СД 1 типа	1	Целевые значения гликемии не достигнуты	4
СД 2 типа	0	Целевые значения гликемии достигнуты	2
10 и более лет	1	Небеременная женщина или мужчина	0
Менее 10 лет	0	8. Астения и когнитивные функции	
2. Наличие гипогликемии		Нарушение когнитивных функций	4
Неощущаемая гипогликемия	5	Старческая астения	3
Тяжелая/упорная гипогликемия	4	Старше 70 лет без домашней поддержки	1
Ежедневная гипогликемия средней тяжести	3	Нет астении, когнитивные функции в норме	0
Гипогликемия 1–6 раз в неделю	2	9. Физическая работа	
Гипогликемия реже 1 раза в неделю	1	Тяжелая физическая работа	1
Нет гипогликемии	0	Без тяжелой физической работы	0
3. Характеристики контроля гликемии		10. Опыт соблюдения Рамадана при СД	
HbA _{1c} >9% (>11,7 ммоль/л)	2	Неудачный/отрицательный опыт	1
HbA _{1c} 7,5%–9% (9,4–11,7 ммоль/л)	1	Нейтральный/положительный опыт	0
HbA _{1c} <7,5% (<9,4 ммоль/л)	0	11. Часы голодания	
4. Самоконтроль гликемии		16 ч и более в сутки	1
Показан, но не проводится	2	Менее 16 ч в сутки	0
Показан и проводится, но не оптимально	1	12. Лечение СД	
Проводится оптимально	0	Множественные ежедневные инъекции инсулина	3
5. Острые осложнения		Инсулиновая помпа	2,5
ДКА/ГГК за последние 3 мес	3	Ежедневное разовое введение инсулина	2
ДКА/ГГК за последние 6 мес	2	Базальное введение инсулина	1,5
ДКА/ГГК за последний год	1	Глибенкламид	1
ДКА/ГГК не зарегистрировано	0	Гликлазид/Глимепирид/Репаглинид	0,5
6. Хронические осложнения и коморбидности		Другая терапия	0
Нестабильная стенокардия/ХСН/ рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	6		
рСКФ 30–45 мл/мин/1,73 м ²	4	0–3	Низкий риск
рСКФ 45–60 мл/мин/1,73 м ²	2	3,5–6	Средний риск
Нет признаков ССЗ и нормальная рСКФ	0	>6	Высокий риск

Примечание. ДКА — диабетическая кетоацидотическая кома; ГГК — гипергликемическая кома; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД — сахарный диабет.

и религиозным рекомендациям [5], и в данном случае задачей эндокринолога является обеспечение безопасности здоровья пациента. Основным инструментом для более безопасного соблюдения поста пациентами с любой категорией риска является обучение грамотному ведению больными своего заболевания в месяц Рамадан, чему посвящен следующий раздел.

Обучение перед постом в Рамадан

Обучение пациентов принципам самостоятельного контроля диабета, ориентированное на соблюдение поста во время месяца Рамадан, имеет первостепенное значение для эффективного лечения СД и сосредоточено на предоставлении пациентам знаний для принятия обоснованных решений относительно того, как управлять своим состоянием в течение всего месяца. При этом обучение, пройденное перед Рамаданом, может и после его окончания помочь пациентам лучше контролировать массу тела и гликемический профиль [31, 32]. Эффективное обучение ведению диабета во время Рамадана касается вопросов своевременного прерывания поста, мониторинга глюкозы в крови и соблюдения режима питания и активности.

Постоянный мониторинг уровня глюкозы в крови

Постоянный мониторинг уровня глюкозы в крови является неотъемлемой частью поста для мусульманина с СД1 и СД2. Именно он помогает пациентам вовремя прерывать пост в случае возникновения гипо- или гипергликемии. В особенности это важно для пациентов с высоким уровнем риска, которые решили поститься, несмотря на медицинские ограничения. Так, IDF-DAR рекомендует измерять уровень глюкозы в капиллярной крови до 7 раз в день (рис. 2): перед Сухуром (утренней

трапезой), утром после пробуждения, в полдень, после обеденного времени, перед Ифтаром (вечерней трапезой), через 2 ч после Ифтара и каждый раз, когда пациент испытывает симптомы гипер- или гипогликемии [25].

Система непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) в крови впервые была одобрена для использования пациентами с СД в 1999 г., и с ее внедрением врачи стали получать подробную информацию о колебаниях глюкозы в крови пациента в течение суток. Использование НМГ позволяет достоверно снизить уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с СД1 и СД2 [33]. Использование системы НМГ и flash-мониторинга глюкозы пациентами с СД1 и СД2, решившими поститься во время месяца Рамадана, может улучшить гликемический контроль, комплаентность пациентов и снизить риски, ассоциированные с острыми диабетическими состояниями.

Когда нужно прервать пост

Один из ключевых моментов, которому должны быть обучены пациенты после постоянного мониторингирования глюкозы, — своевременное прерывание поста. Так, пост необходимо немедленно завершить при уровне глюкозы в капиллярной крови $<3,9$ ммоль/л и $>16,6$ ммоль/л. Пациенты также должны быть знакомы с краткосрочными и долгосрочными последствиями гипо- и гипергликемии, обучены распознавать эти состояния. При появлении симптомов гипогликемии (дрожь, потливость, озноб, тахикардия, путаница в голове, головная боль) пациенту следует немедленно прервать пост и принять 1–2 ХЕ быстроусвояемых углеводов (~200 мл сладкого сока или др.), а затем повторно проверить уровень глюкозы. При ощущении симптомов гипергликемии (сильная жажда, частое мочеиспускание, усталость, тошнота/рвота, боль в животе) также необходимо прервать пост и принять назначенную сахароснижающую терапию.

Рекомендации по питанию

Постный и праздничный характер месяца Рамадана могут способствовать чрезмерному потреблению богатой углеводами пищи, сладких напитков и лакомств, которые могут значительно увеличить уровень глюкозы в крови. Это ведет к более высоким краткосрочным рискам развития острых гипергликемических состояний и долгосрочным рискам в виде усугубления поздних осложнений СД вследствие хронической гипергликемии [34].

Пациенты должны быть обучены следующим правилам коррекции образа жизни и планированию питания при СД по время поста Рамадан [23, 32].

1. Разделение ежедневной нормы калорий между трапезами Сухур и Иftar, при необходимости добавление 1–2 перекусов (горсть орехов, кусочек фрукта) калорийностью не более 200 ккал во избежание периодов длительной гипергликемии.
2. Употребление не более 1500 ккал за один полноценный прием пищи (Сухур/Иftar).
3. Неторопливость при приеме пищи, несмотря на голод: ощущение чувства насыщения приходит спустя 15–30 минут после начала трапезы, что ведет к повышенному риску переедания и длительной гипергликемии после трапезы.



Рисунок 2. Рекомендуемое время ежедневного измерения глюкозы постящимися во время Рамадана пациентами с сахарным диабетом. Адаптировано из [25].

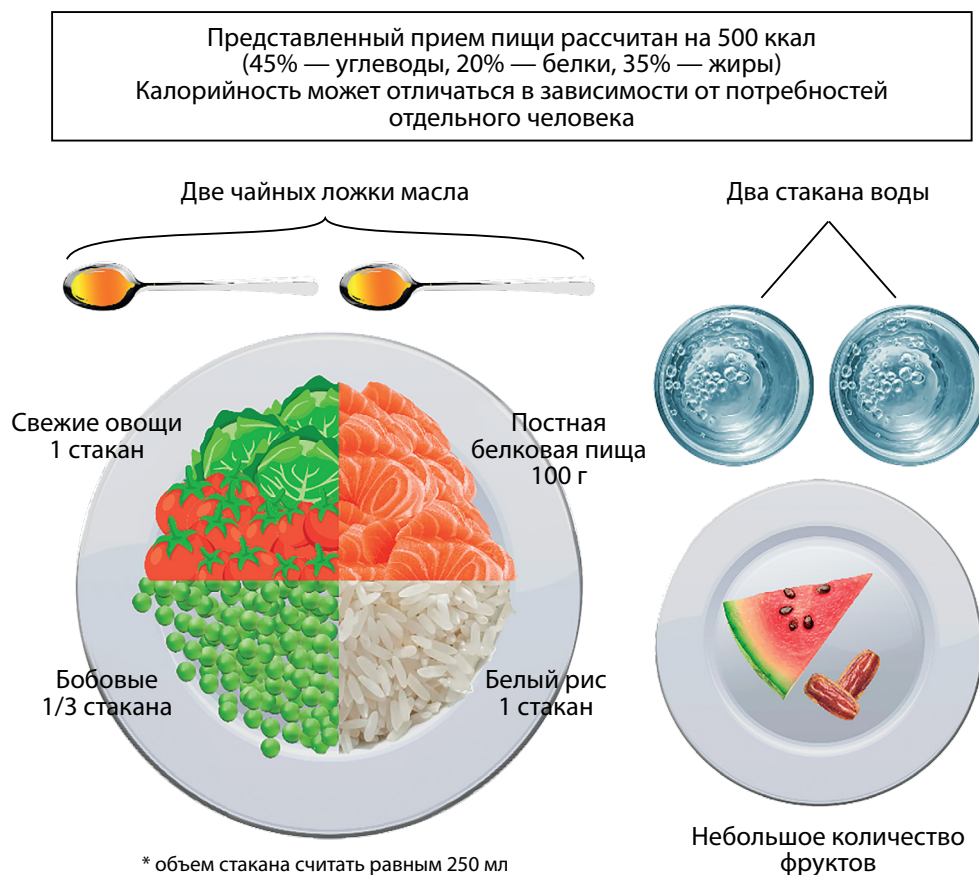


Рисунок 3. Рекомендуемый рацион питания в месяц Рамадан. Адаптировано из [25].

4. Прием трапезы Сухур как можно позже, т.к. это сократит риски гипогликемии перед Ифтаром, в особенности при голодании более 10 ч.
5. При составлении меню для трапезы использование метода «тарелки для Рамадана» (рис. 3).
6. Хорошая сбалансированность рациона питания:
 - 45–50% сложных углеводов (ячмень, пшеница, овес, просо, манная крупа, фасоль, чечевица);
 - 20–30% белка;
 - <35% жира (предпочтительны моно- и полиненасыщенные жиры).
7. Начало трапезы Ифтар с потребления большого количества воды, чтобы быстро преодолеть обезвоживание.
8. Включение в рацион продуктов с низким гликемическим индексом и продуктов с высоким содержанием клетчатки, которые медленно высвобождают энергию до и после голодания (хлеб, бобы, рис).
9. Включение в рацион большого количества фруктов, овощей и салатов.
10. Сведение к минимуму употребления продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров, которые должны составлять менее 10% ежедневного рациона.
11. Использование при приготовлении трапезы небольшого количества масла с моно- и полиненасыщенными жирными кислотами.
12. Уменьшение в рационе сладких десертов. Допускается умеренное количество полезного десерта (например, с кусочками фруктов).
13. Отказ от напитков с кофеином и подслащенных напитков.
14. Поддержание необходимого уровня жидкости в организме между Ифтаром и Сухуром приемом достаточного количества воды и других несладких напитков.
15. Сведение к минимуму потребления напитков с кофеином (кофе, чай, кола и т.д.), т.к. их диуретический эффект может привести к дополнительному обезвоживанию организма.
Примерный рацион для Сухура и/или Ифтара представлен на рис. 3.

Рекомендации по физической активности

Поддержание адекватного режима физической нагрузки во время длительного голодания также важно для поддержания здоровья пациентов с СД, решивших соблюдать пост [23, 33, 34]. Рекомендации по физической активности включают в себя следующее.

1. Поддержание прежней ежедневной активности и режима сна и бодрствования, чтобы избежать рисков увеличения массы тела.
2. Отказ от интенсивных физических упражнений, особенно в последние часы голодания, т.к. это может привести к гипогликемии/обезвоживанию.
3. Восприятие совершения намаза (особенно длительных молитв Таравих) связано с физической нагрузкой (поклоны, коленопреклонение и вставание) и должно рассматриваться как часть ежедневных физических упражнений.
4. Совершение большего числа ночных молитв, что с большей вероятностью снижает уровень HbA_{1c} и ведет к компенсации СД.

Особенности медикаментозного сопровождения пациентов с СД1 и СД2 во время месяца Рамадан

Рациональная сахароснижающая терапия является неотъемлемым аспектом поддержания уровня гликемии в целевых значениях для пациентов с СД. Класс сахароснижающего препарата, его дозировка, а также ассоциированные с ним риски гипо- и гипергликемии напрямую влияют на общее состояние пациента, в том числе во время поста Рамадан. Так, ниже рассмотрены имеющиеся в мировой литературе данные о рациональности применения существующей терапии у постящихся пациентов с СД1 и СД2.

Метформин

Метформин является препаратом 1-й линии как в монотерапии, так и в терапии комбинациями пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) в лечении СД2. Влияя на глюконеогенез и инсулинорезистентность, метформин характеризуется низким риском гипогликемии [38]. Несмотря на отсутствие полноценных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных применению метформина пациентами с СД2 во время Рамадана, данный препарат считается эффективным и безопасным для приема во время всего месяца поста.

IDF-DAR приводит рекомендации по особенностям применения и корректированию дозы метформина во время Рамадана (табл. 3) [25].

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы, как и бигуаниды, уменьшают продукцию глюкозы в печени и улучшают чувствительность мышечной и жировой ткани к инсулину. Данная группа ПССП также не воздействует напрямую на поджелудочную железу и не увеличивает секрецию инсулина β -клетками, поэтому ассоциирована с низким риском гипогликемии [38, 39]. Несмотря на широкое применение пиоглитазона, количество РКИ данного препарата во время поста Рамадан ограничено. В исследовании Vasan и соавт. [40] пиоглитазон улучшал гликемический профиль пациентов с СД2 по сравнению с группой плацебо, однако его применение было связано со значительным увеличением массы тела (+3,02 кг) по сравнению с группой контроля (-0,46 кг). Препарат предпочтительно принимать во время Ифтар.

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ)

ПСМ оказывают гипогликемическое действие за счет стимуляции секреции инсулина. Механизм действия препаратов заключается в воздействии на АТФ-чувствительные калиевые каналы, деполяризации клеточных

мембран β -клеток и стимуляции выброса инсулина [41]. Вследствие прямой стимуляции β -клеток поджелудочной железы ПСМ могут быть ассоциированы с высоким риском гипогликемии, особенно во время поста в месяц Рамадан. Согласно современным клиническим рекомендациям IDF-DAR, пациенты с СД2, собирающиеся поститься во время месяца Рамадан и принимающие ПСМ в качестве основной терапии, могут продолжать их прием, отдавая предпочтение препаратам с модифицированным высвобождением и более безопасным в отношении риска гипогликемии, таким как глимепирид и гликлазид; глибенкламид ассоциирован с более высоким риском гипогликемии у той же группы пациентов, в связи с чем следует избегать его приема во время поста [6].

Глиниды

Репаглинид и натеглинид — секретогоги, стимулирующие синтез инсулина β -клетками поджелудочной железы. Считается, что короткая продолжительность действия этих препаратов делает их более привлекательными в отношении риска гипогликемии для использования во время поста Рамадан, поскольку их можно принимать непосредственно перед Ифтаром и Сухуром [6]. В имеющихся наблюдательных исследованиях [38, 39] не сообщалось о случаях гипогликемии у лиц с СД2, получавших репаглинид во время Рамадана. В исследовании M. Cesur и соавт. [44] не было различий в частоте гипогликемии у пациентов с СД2, получавших репаглинид, по сравнению с двумя группами пациентов, получавших гларгин и глимепирид соответственно. Работы по применению натеглинида во время поста Рамадан отсутствуют. IDF-DAR рекомендуют распределить суточную дозу глинидов на 2 приема пищи или уменьшить ее в соответствии с потребностью организма [6]. Однако, на наш взгляд, также необходимо проведение РКИ для оценки безопасности и эффективности глинидов во время поста Рамадан.

Агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1)

Данный класс сахароснижающих препаратов относится к группе инкретиномиметиков, опосредованно снижающих уровень глюкозы в крови. Благодаря глюкозозависимому действию аГПП-1 обладают низким риском гипогликемии при монотерапии, хотя этот риск может быть выше при сочетании с ПСМ или инсулином [45]. Данный класс ПССП широко используется в лечении пациентов с СД2. В исследовании Treat 4 Ramadan у группы пациентов, принимающих комбинацию метформина и лираглутида, наблюдалось статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} и массы тела через 3 и 12 нед после Рамадана по сравнению с группой, принимающей ПСМ [46]. В этой же группе пациентов значительно реже

Таблица 3. Особенности приема метформина во время соблюдения поста в месяц Рамадан

Суточная доза остается прежней	
Прием 1 раз в день	Принять во время Ифтар
Прием 2 раза в день	Принять во время Сухура//Ифтар
Прием 3 раза в день	Принять 1 дозу во время Сухура, 2 дозы во время Ифтар
Метформин продленного действия	Принять во время Ифтар

сообщалось о случаях самостоятельно зафиксированной гипогликемии. Также в данной группе большая доля пациентов достигла комбинированной конечной точки ($HbA_{1c} < 7\%$, отсутствие увеличения массы тела и отсутствие тяжелых случаев гипогликемии в течение 12 нед после Рамадана) по сравнению со 2-й группой пациентов, однако результат не достиг статистической значимости. Похожие результаты были показаны в исследовании LIRA-Ramadan (Liraglutide and Ramadan) [47], к тому же достижение той же комбинированной конечной точки в группе пациентов, получавших метформин и лираглутид, было статистически значимым по сравнению с группой пациентов, получавших ПСМ. В рандомизированном открытом исследовании LixiRam (Lixisenatide and Ramadan) пациенты, получающие базальный инсулин, были разделены на группы, одна из которых в дополнение к существующей терапии получала ликсисенатид, а другая — ПСМ [48]. В 1-й группе пациентов было статистически меньше симптоматических и асимптоматических гипогликемий, чем во 2-й группе. Данные проведенных исследований свидетельствуют о безопасности использования лираглутида и ликсисенатида во время поста Рамадан. Агонисты ГПП-1 не требуют коррекции дозировки при условии, что пациент компенсирован по гликемическому профилю.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4)

иДПП-4 также относятся к группе инкретиномиметиков, имеющих низкий риск гипогликемии, и являются одним из наиболее часто назначаемых классов ПССП пациентам с СД2. В литературе опубликовано большое количество работ, изучивших эффективность и безопасность терапии иДПП-4 во время поста Рамадан. Так, в метаанализе S. Lee и соавт. было показано, что применение иДПП-4 ассоциировано с меньшей частотой гипогликемических событий по сравнению с ПСМ, причем как в РКИ, так и в наблюдательных исследованиях [49]. В другом метаанализе H. Loh и соавт. установлено, что пациенты, получавшие иДПП-4, имели меньшую вероятность развития симптоматической гипогликемии, подтвержденной гипогликемии и тяжелой гипогликемии по сравнению с пациентами, принимавшими ПСМ [50]. При этом статистически значимой разницы в изменении уровня HbA_{1c} при сравнении вилдаглиптина и ПСМ получено не было [6]. Применение алоглиптина, саксаглиптина и линаглиптина во время Рамадана еще не изучалось. Рекомендации по применению ситаглиптина и вилдаглиптина такие же, как и у агПП-1 лираглутида и ликсисенатида.

Препараты инсулина

Препараты инсулина обладают гипогликемическим действием за счет активации гликолиза и синтеза гликогена [51]. У пациентов с СД1, соблюдающих пост во время месяца Рамадан, более высок риск гипогликемии, в связи с чем наиболее предпочтительной считается базально-болюсный режим инсулинотерапии, ассоциированный с наиболее низким риском гипогликемии. На данный момент не существует доказательной базы в пользу рекомендации снижения дозы инсулина во время месяца Рамадан, в связи с чем необходимо дополнительно

проводить индивидуальные беседы с пациентами с СД1: обучение (при необходимости, повторное) технике инъекции инсулина, правилам купирования гипогликемии и коррекции гипергликемии, особенностям питания в течение всего месяца соблюдения религиозного поста [6]. Кроме того, необходимо неоднократно предупреждать пациента о серьезных рисках соблюдения поста в месяц Рамадан при данном заболевании, в особенности у детей и подростков.

Пациенты с СД2, которые в качестве терапии используют комбинированную терапию инсулином в сочетании с ПССП, соблюдающие пост во время Рамадана, также подвергаются более высокому риску гипогликемии. Согласно данным двух небольших обсервационных исследований, использование инсулина гларгин у пациентов с СД2 не было ассоциировано с повышенным риском гипогликемии, благодаря чему можно считать его безопасным для использования у пациентов с СД2, соблюдающих пост во время Рамадана [42, 44]. Эти данные подтверждаются более крупным обсервационным исследованием ORION (у аббревиатуры нет расшифровки), проведенным в 11 странах, которое также доказало безопасность использования инсулина гларгин [52].

Существуют данные о безопасности и эффективности базис-болюсной инсулинотерапии деглудек+аспарт у пациентов с СД2. Так, согласно обновленному консенсусному руководству Южной Азии [53] и РКИ M. Hassanein и соавт. [54], комбинация инсулина деглудек и двухфазного инсулина аспарт (30% аналога инсулина короткого действия, 70% аналога инсулина средней продолжительности действия) демонстрирует значительно более низкие риски гипогликемии в течение суток по сравнению с группой контроля.

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (НГЛТ-2)

Ингибиторы НГЛТ-2 снижают уровень глюкозы в крови за счет уменьшения ее реабсорбции в проксимальных канальцах почек и увеличения выведения почками. Данный класс ПССП используется в лечении пациентов с СД2 и ассоциирован с низким риском гипогликемии и кетоацидоза [55]. В исследовании W.S. Wan и соавт. эпизоды гипогликемии отмечались у 6,9% постящихся пациентов, принимавших дапаглифлозин, против 28,8% в контрольной группе, в связи с чем можно считать прием ингибиторов НГЛТ-2 безопасным [56]. Согласно последним исследованиям, использование ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с СД2, постящихся во время Рамадана, возможно, однако прием должен быть начат не менее чем за 2 нед до начала поста. Помимо этого, рекомендуется увеличить потребление жидкости в непостные часы, чтобы избежать обезвоживания, и принимать ингибиторы НГЛТ-2 во время Ифтар [6], что особенно важно для пожилых пациентов и группы пациентов, получающих диуретическую терапию.

Описанные выше рекомендации синтезированы в единый рисунок (рис. 4), полноценно отражающий путь пациента с СД1 и СД2, решившего поститься во время Рамадана, несмотря на освобождение от поста. Данная инструкция будет полезна для врачей любого профиля, ведущих пациентов с СД во время поста.

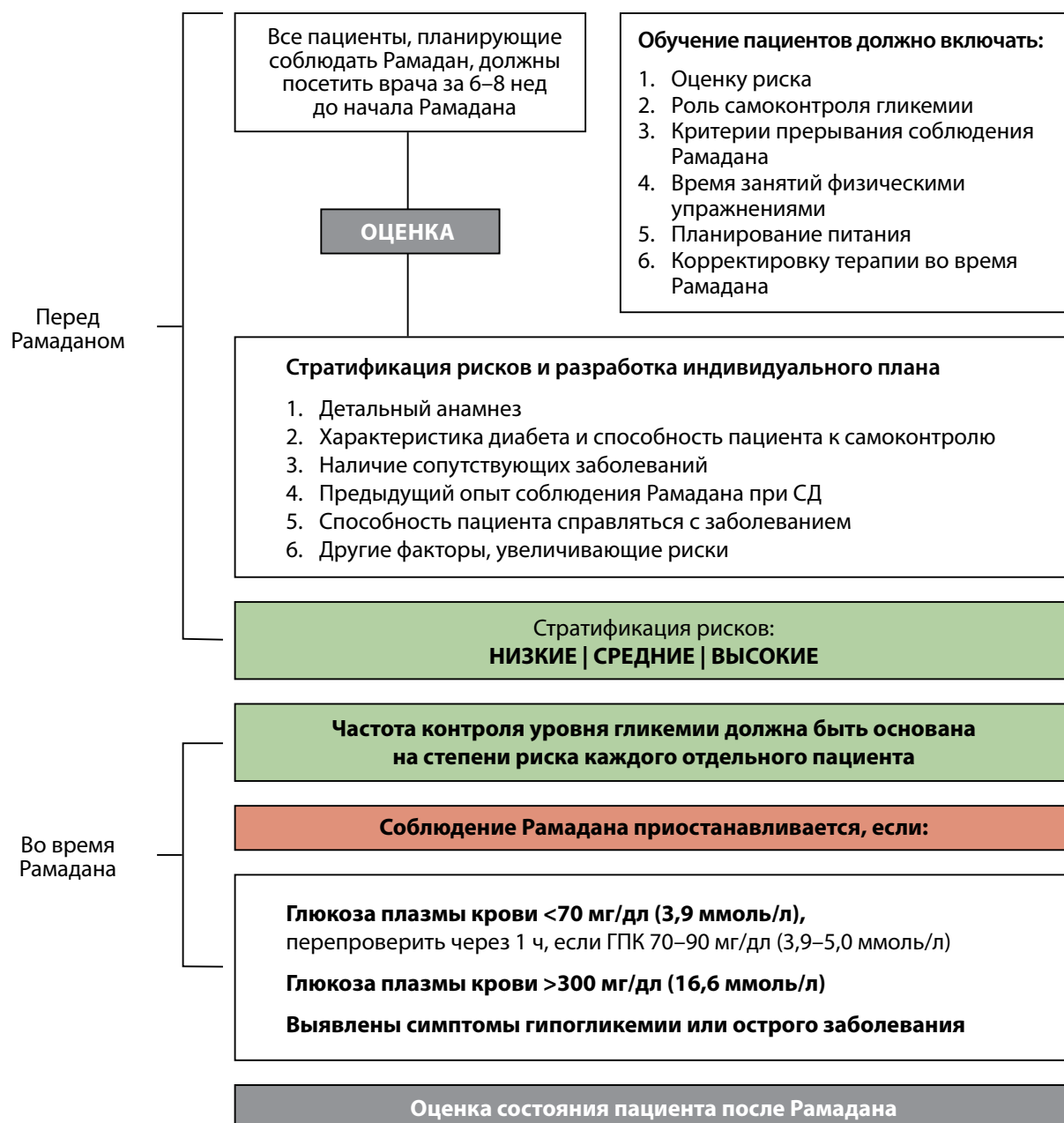


Рисунок 4. Блок-схема ведения пациентов с сахарным диабетом, решивших поститься во время месяца Рамадан. Адаптировано из [25].
ГПК — глюкоза плазмы крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие мусульмане с СД соблюдают пост во время месяца Рамадан, несмотря на медицинские ограничения, а также религиозное освобождение от поста. При этом соблюдение поста и особенности поста во время месяца Рамадан ассоциируются с риском декомпенсации углеводного обмена при СД, как гипогликемических, так и гипогликемических состояний.

В связи с этим для повышения безопасности соблюдения поста Международная диабетическая ассоциация и альянс «Диабет и Рамадан» предложили клинические рекомендации по ведению пациентов во время поста месяца Рамадан. Необходимо отметить особую важность обучения, пристального медицинского наблюдения и сопровождения данной группы пациентов для снижения рисков острых осложнений СД, которые несет за собой соблюдение поста в месяц Рамадан.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Эль-Тарави Я.А. — концепция и дизайн работы, поиск и обзор литературы, написание и редактирование текста рукописи, финальный анализ результатов; Баймухамбетова Д.В., Горленко К.Л., Киселев Г.Ю., Кохановская Я.Ю., Буторина А.И., Рассадина Э.С. — написание текста рукописи; Горленко К.Л., Киселев Г.Ю. — создание и адаптация иллюстраций для рукописи; Мартиросян Н.С. — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи; Петунина Н.А. — редактирование текста рукописи и финальный анализ результатов. 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

- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
- Wikipedia [Internet]. Muslim population growth. 2022. [cited 06.05.2022]. Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Muslim_population_growth&oldid=1085822338
- Сколько мусульман в России. Количество приверженцев Ислама. [Skol'ko musul'man v Rossii. Kolichestvo priverzhentsev Islama. (In Russ.)]. Доступно по: <https://medinaschool.org/library/obshestvo/istoriya-islama/skolko-musulman-v-rossii>. Ссылка активна на 06.05.22.
- Википедия [Интернет]. Ислам в России. 2022. [Wikipedia [Internet]. *Islam v Rossii*. 2022. (In Russ.)]. Доступно по: https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%98%D1%81%D0%BB%D0%B0%D0%BC_%D0%B2_%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8&oldid=121556685. Ссылка активна на 06.05.22.
- Bouchareb S, Chrifou R, Bourik Z, et al. "I am my own doctor": A qualitative study of the perspectives and decision-making process of Muslims with diabetes on Ramadan fasting. Schouten B, ed. *PLoS One*. 2022;17(3):e0263088. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263088>
- IDF Diabetes Atlas. [Интернет]. Tenth Edition. [cited 04.05.2022]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
- Salti I, Bénard E, Detournay B, et al. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2306-2311. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2306>
- Babineaux SM, Toaima D, Boye KS, et al. Multi-country retrospective observational study of the management and outcomes of patients with Type 2 diabetes during Ramadan in 2010 (CREED). *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2015;32(6):819-828. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12685>
- Al Awadi FF, Ehtay A, Al Arouj M, et al. Patterns of Diabetes Care Among People with Type 1 Diabetes During Ramadan: An International Prospective Study (DAR-MENA T1DM). *Adv Ther*. 2020;37(4):1550-1563. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01267-4>
- BaHammam A, Alrajeh M, Albabtain M, et al. Circadian pattern of sleep, energy expenditure, and body temperature of young healthy men during the intermittent fasting of Ramadan. *Appetite*. 2010;54(2):426-429. doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2010.01.011>
- Roky R, Chapotot F, Hakkou F, et al. Sleep during Ramadan intermittent fasting. *J Sleep Res*. 2001;10(4):319-327. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2001.00269.x>
- Haouari M, Haouari-Oukero F, Sfaxi A, et al. How Ramadan fasting affects caloric consumption, body weight, and circadian evolution of cortisol serum levels in young, healthy male volunteers. *Horm Metab Res*. 2008;40(8):575-577. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1065321>
- BaHammam AS, Almeneessier AS. Recent Evidence on the impact of Ramadan diurnal intermittent fasting, mealtime, and circadian rhythm on cardiometabolic risk: A review. *Front Nutr*. 2020;7(08):575-577. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00028>
- Al-Rawi N, Madkour M, Jahrami H, et al. Effect of diurnal intermittent fasting during Ramadan on ghrelin, leptin, melatonin, and cortisol levels among overweight and obese subjects: A prospective observational study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237922. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237922>
- Bahijri S, Borai A, Ajabnoor G, et al. Relative metabolic stability, but disrupted circadian cortisol secretion during the fasting month of Ramadan. *PLoS One*. 2013;8(4):e60917. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060917>
- Shirreffs SM, Maughan RJ. Water and salt balance in young male football players in training during the holy month of Ramadan. *J Sports Sci*. 2008;26(S3):S47-54. doi: <https://doi.org/10.1080/02640410802428097>
- Leiper JB, Molla AM, Molla AM. Effects on health of fluid restriction during fasting in Ramadan. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(S2):S30-38. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601899>
- Ibrahim M, Abu Al Magd M, Annabi FA, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2015. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000108. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000108>
- Finch GM, Day JE, Razak, et al. Appetite changes under free-living conditions during Ramadan fasting. *Appetite*. 1998;31(2):159-170. doi: <https://doi.org/10.1006/appe.1998.0164>
- el Ati J, Beji C, Danguir J. Increased fat oxidation during Ramadan fasting in healthy women: an adaptative mechanism for body-weight maintenance. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(2):302-307. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.2.302>
- Lessan N, Hannoun Z, Hasan H, et al. Glucose excursions and glycaemic control during Ramadan fasting in diabetic patients: insights from continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Metab*. 2015;41(1):28-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2014.11.004>
- Williams Textbook of Endocrinology — 14th Edition [cited 13.09.2022]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/williams-textbook-of-endocrinology/melmed/978-0-323-55596-8>
- Karamat MA, Syed A, Hanif W. Review of diabetes management and guidelines during Ramadan. *J R Soc Med*. 2010;103(4):139-147. doi: <https://doi.org/10.1258/jrsm.2010.090254>
- Ahmedani MY, Alvi SFD, Haque MSU, et al. Implementation of Ramadan-specific diabetes management recommendations: a multi-centered prospective study from Pakistan. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1):37. doi: <https://doi.org/10.1186/2251-6581-13-37>
- Hassanein M, Afandi B, Yakoob Ahmedani M, et al. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines 2021. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;185(1):109185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109185>
- Abdelgadir EIE, Hafidh K. Comparison of Incidences, hospital stay and precipitating factors of diabetic ketoacidosis in Ramadan and the following month in three major hospitals in United Arab Emirates. A prospective observational study. *J Diabetes Metab*. 2016;6(3):109185. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000514>
- Saadatnia M, Zare M, Fatehi F, et al. The effect of fasting on cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Neural Res*. 2009;31(8):794-798. doi: <https://doi.org/10.1179/016164109X12445505689481>
- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet Lond Engl*. 1999;354(9188):1435-1439. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01376-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01376-8)
- Upala S, Sanguankeo A, Congrete S, et al. Sleep duration and insulin resistance in individuals without diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(3):e11-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.06.003>
- Rao MN, Neylan TC, Grunfeld C, et al. Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1664-1671. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3911>
- Bravis V, Hui E, Salih S, et al. Ramadan Education and Awareness in Diabetes (READ) programme for Muslims with Type 2 diabetes who fast during Ramadan. *Diabet Med*. 2010;27(3):327-331. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.02948.x>
- Ahmedani MY, Haque MS, Basit A, et al. Ramadan Prospective Diabetes Study: the role of drug dosage and timing alteration, active glucose monitoring and patient education. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2012;29(6):709-715. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03563.x>
- Olcuk D, Priefer R. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(2):181-187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.09.005>
- Benaji B, Mounib N, Roky R, et al. Diabetes and Ramadan: review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;73(2):117-125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.10.028>
- Nutrition issues [Internet]. [cited 15.05.2022]. Available from: <http://www.daralliance.org/daralliance/en/dr/nutrition-issues.html>
- Shaltout I, Zakaria A, Abdelwahab AM, et al. Culturally based pre-Ramadan education increased benefits and reduced hazards of Ramadan fasting for type 2 diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(1):179-186. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00489-1>
- Trabelsi K, Chtourou H. Teaching physical education during Ramadan observance: Practical recommendations. *Int J Sport Stud Health*. 2019;In Press. doi: <https://doi.org/10.5812/intjssh.88013>
- Дедов И.И., Шестакова М.Б., 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 AYU et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- Papanas N, Katsiki N, Hatzitolios AI, et al. Pioglitazone: a valuable component of combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(10):1457-1461. doi: <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.568477>

40. Vasan S, Thomas N, Bharani, et al. A double-blind, randomized, multicenter study evaluating the effects of pioglitazone in fasting Muslim subjects during Ramadan. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2006;26(2):70. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-3930.28276>
41. Lv W, Wang X, Xu Q, et al. Mechanisms and characteristics of sulfonylureas and glinides. *Curr Top Med Chem*. 2020;20(1):37-56. doi: <https://doi.org/10.2174/1568026620666191224141617>
42. Bakiner O, Ertorer ME, Bozkirli E, et al. Repaglinide plus single-dose insulin glargine: a safe regimen for low-risk type 2 diabetic patients who insist on fasting in Ramadan. *Acta Diabetol*. 2009;46(1):63-65. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-008-0062-7>
43. Sari R, Balci MK, Akbas SH, et al. The effects of diet, sulfonylurea, and Repaglinide therapy on clinical and metabolic parameters in type 2 diabetic patients during Ramadan. *Endocr Res*. 2004;30(2):169-177. doi: <https://doi.org/10.1081/erc-200027375>
44. Cesur M, Corapcioglu D, Gursoy A, et al. A comparison of glycemic effects of glimepiride, repaglinide, and insulin glargine in type 2 diabetes mellitus during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75(2):141-147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.05.012>
45. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(2):194-206. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.2.194>
46. Brady EM, Davies MJ, Gray LJ, et al. A randomized controlled trial comparing the GLP-1 receptor agonist liraglutide to a sulphonylurea as add on to metformin in patients with established type 2 diabetes during Ramadan: the Treat 4 Ramadan Trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(6):527-536. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12249>
47. Azar ST, Ehtay A, Wan Bebakar WM, et al. Efficacy and safety of liraglutide compared to sulphonylurea during Ramadan in patients with type 2 diabetes (LIRA-Ramadan): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(10):1025-1033. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12733>
48. Hassanein MM, Sahay R, Hafidh K, et al. Safety of lixisenatide versus sulphonylurea added to basal insulin treatment in people with type 2 diabetes mellitus who elect to fast during Ramadan (LixiRam): An international, randomized, open-label trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150(2):331-341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.01.035>
49. Lee SWH, Lee JY, Tan CSS, et al. Strategies to make Ramadan fasting safer in type 2 diabetics: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(2):e2457. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002457>
50. Loh HH, Yee A, Loh HS, et al. Comparative studies of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vs sulphonylurea among Muslim Type 2 diabetes patients who fast in the month of Ramadan: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2016;10(3):210-219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2015.09.001>
51. Niswender KD. Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgrad Med*. 2011;123(4):17-26. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.07.2300>
52. Hassanein M, Buyukbese MA, Malek R, et al. Real-world safety and effectiveness of insulin glargine 300 U/mL in participants with type 2 diabetes who fast during Ramadan: The observational ORION study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166(2):108189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108189>
53. Pathan F, Latif ZA, Sahay RK, et al. Update to South Asian consensus guideline: Use of newer insulins in diabetes during Ramadan Revised Guidelines on the use of insulin in Ramadan. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(6):777-778.
54. Hassanein M, Ehtay AS, Malek R, et al. Original paper: Efficacy and safety analysis of insulin degludec/insulin aspart compared with biphasic insulin aspart 30: A phase 3, multicentre, international, open-label, randomised, treat-to-target trial in patients with type 2 diabetes fasting during . *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;135(2):218-226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.027>
55. Filippatos TD, Lontos A, Papakitsou I, et al. SGLT2 inhibitors and cardioprotection: a matter of debate and multiple hypotheses. *Postgrad Med*. 2019;131(2):82-88. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1581971>
56. Wan Seman WJ, Kori N, Rajoo S, et al. Switching from sulphonylurea to a sodium-glucose cotransporter2 inhibitor in the fasting month of Ramadan is associated with a reduction in hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(6):628-632. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12649>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Эль-Тарави Ясмин Ахмед Али [Yasmin A. El-Taravi]**; адрес: Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-4456>; Researcher ID: GNW-6289-2022; Scopus Author ID: 57222549640; eLibrary SPIN: 5838-3273; e-mail: yasmin.el-taravi@bk.ru

Баймухамбетова Дина Владимировна [Dina V. Baimukhambetova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5518-9301>; eLibrary SPIN: 9039-7431; e-mail: dbaimukhambetova@bk.ru

Горленко Кирилл Леонидович [Cyrill L. Gorlenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9885-7672>; eLibrary SPIN: 6051-5838; e-mail: mr.gorlenko@mail.ru

Киселев Герман Юрьевич [Herman Yu. Kiselev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4249-3053>; eLibrary SPIN: 7567-0645; e-mail: kiselev32rus@gmail.com

Кохановская Яна Юрьевна [Iana Iu. Kokhanovskaia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0716-0923>; e-mail: ikoncoderm@gmail.com

Буторина Анастасия Игоревна [Anastasia I. Butorina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-7586>; e-mail: asyalindt@gmail.com

Рассади́на Эми́лия Серге́евна [Emiliya S. Rassadina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3593-4079>; e-mail: emiliarassadina23587@gmail.com

Мартirosян Нарине Степановна, к.м.н., доцент [Narine S. Martirosian, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; eLibrary SPIN: 1893-8030; e-mail: narinarine@list.ru

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Nina A. Petunina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Эль-Тарави Я.А., Баймухамбетова Д.В., Горленко К.Л., Киселев Г.Ю., Кохановская Я.Ю., Буторина А.И., Рассадина Э.С., Мартirosян Н.С., Петунина Н.А. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом во время месяца Рамадан // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 82-92. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12972>

TO CITE THIS ARTICLE:

El-Taravi YA, Baimukhambetova DV, Gorlenko CL, Kiselev HY, Kokhanovskaia II, Butorina AI, Rassadina ES, Martirosian NS, Petunina NA. Management of diabetes during Ramadan: an update for Russian-speaking doctors. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):82-92. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12972>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© М.Р. Рагимов*, Т.В. Никонова, Е.В. Марченко, Н.М. Малышева, О.С. Деревянко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Поджелудочная железа (ПЖ) относится к железам смешанной секреции и выполняет одновременно и эндо-, и экзокринную функции. Экзокринная недостаточность ПЖ (ЭНПЖ) — это общее название процесса мальабсорбции, вызванного неадекватной продукцией и сниженной активацией ферментов ацинарных клеток ПЖ, таких как амилаза, липаза и протеаза, необходимых для пищеварения. Распространенность ЭНПЖ у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1), по данным множества авторов, варьирует от 25 до 59%, что определяется по данным панкреатической эластазы-1 (ПЭ-1). Внешнесекреторная недостаточность ПЖ зачастую может быть одной из причин эпизодов гипогликемии при СД1, особенно если ЭНПЖ ранее не была выявлена и пациент не получает заместительную ферментативную терапию. В данной работе мы представляем клинический случай подтвержденной ЭНПЖ у пациентки с 6-летним анамнезом СД1, ставшей причиной развития эпизодов постпрандиальной гипогликемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экзокринная недостаточность поджелудочной железы; сахарный диабет 1 типа; панкреатическая эластаза-1

A CLINICAL CASE OF EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY IN A PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Magomedkerim R. Ragimov*, Tatiana V. Nikonova, Elena V. Marchenko, Natalia M. Malysheva, Olga S. Derevyanko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The pancreas belongs to the glands of mixed secretion and simultaneously performs both endo- and exocrine functions. Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is the general name for the malabsorption process caused by inadequate production and decreased activation of the enzymes of the pancreas acinar cells, such as amylase, lipase and protease, which are necessary for digestion. The prevalence of EPI in patients with type 1 diabetes, according to many authors, varies from 25 to 59%, which is determined by the data of pancreatic elastase-1. In this work, we present a clinical case of confirmed exocrine pancreatic insufficiency in a patient with a 6-year history of type 1 diabetes, which became the main cause of the development of episodes of hypoglycemia after meals. In the course of further studies, antibodies to lactoferrin and a reduced prostate volume, determined by MRI data, high levels of antibodies to glutamate decarboxylase and zinc co-transporter 8, as well as residual insulin secretion based on the level of C-peptide on an empty stomach detected.

KEYWORDS: exocrine pancreatic insufficiency; type 1 diabetes mellitus; pancreatic elastase-1

АКТУАЛЬНОСТЬ

Поджелудочная железа (ПЖ) относится к железам смешанной секреции и выполняет одновременно и эндо-, и экзокринную функции. Между экзокринной и эндокринной «частями» ПЖ существует тесное анатомо-физиологическое взаимодействие, поэтому нарушение одной из функций всегда будут отражаться и на другой.

Проявления экзокринной недостаточности ПЖ (ЭНПЖ), в особенности при сахарном диабете (СД), в зарубежной литературе характеризуются термином exocrine pancreatic insufficiency (EPI). ЭНПЖ — это общее название процесса мальабсорбции, вызванного неадекватной продукцией и сниженной активацией ферментов ацинарных клеток ПЖ, таких как амилаза, липаза и протеаза, необходимых для переваривания пищи [1].

При СД существует несколько возможных причин, которые могут объяснить возникновение ЭНПЖ, — отсутствие трофического действия инсулина и, возможно, глюкагона, а также соматостатина на ацинарные

клетки, аутоиммунное повреждение островковых клеток, вызывающее разрушение как эндокринной, так и экзокринной ткани, жировая инфильтрация ткани ПЖ или снижение экзокринной секреции как осложнение диабетической нейропатии (ДН).

В большинстве исследований для оценки ЭНПЖ использовалась концентрация панкреатической, или фекальной эластазы-1 (ПЭ-1). Распространенность ЭНПЖ у пациентов с СД 1 типа (СД1), по данным множества авторов, варьирует от 25 до 59%, что определяется по данным уровня ПЭ-1 <200 мкг/г стула. Частота выявления ЭНПЖ у пациентов с СД 2 типа (СД2) или в контрольной группе меньше и составляет 18–29% и 4–13% соответственно. У 11–30% пациентов с СД1 уровни ПЭ-1 составляли <100 мкг/г, что свидетельствует о выраженной экзокринной недостаточности [2–4].

Дифференциальную диагностику ЭНПЖ при СД следует проводить с гастроинтестинальной формой автономной ДН, хроническим панкреатитом (ХП), кистозным фиброзом и воспалительными заболеваниями кишечника.

Последствия ЭНПЖ несут за собой нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), дефицит кальция, фолиевой кислоты, магния, тиамина и цинка, а также более высокую частоту эпизодов постпрандиальной гипогликемии в сравнении с пациентами без ЭНПЖ.

При этом надо учитывать тот факт, что множество пациентов с СД1 не обследуют с целью оценки экзокринной функции ПЖ, и, возможно, их количество намного больше, особенно в когорте пациентов с длительным анамнезом заболевания СД.

Представляем клинический случай подтвержденной ЭНПЖ у пациентки с 6-летним анамнезом СД1, ставшей основной причиной развития эпизодов постпрандиальной гипогликемии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

У пациентки европеоидной расы СД выявлен в 2014 г. в возрасте 33 лет, на фоне сохраняющейся в течение 1–2 мес полиурии, полидипсии. В данный период отмечалось снижение массы тела до 7 кг в течение 2 мес. Гликемия в дебюте составила 19,0 ммоль/л. По месту жительства в связи с ожирением 1-й степени (на тот момент индекс массы тела (ИМТ) 33,9 кг/м²) установлен диагноз СД2. В связи с выявленной кетонурией была инициирована инсулинотерапия в базис-болюсном режиме препаратами гларгин 100 Ед/мл в дозе 20 Ед в 22:00 и глулизин по 4–12 Ед перед основными приемами пищи в фиксированном режиме. В дальнейшем к проводимой терапии был добавлен метформин 1000 мг в сутки. В течение последующих 5 лет изменений в проводимой сахароснижающей терапии не было. На протяжении всего периода заболевания до 2019 г. компенсации углеводного обмена не отмечалось, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) варьировал в пределах 7,9–10,2% на фоне частых эпизодов гипогликемии (7–9 раз в неделю). Зимой 2019 г. пациентка амбулаторно обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», где было проведено определение уровня аутоантител (АТ) к компонентам островковых клеток — АТ к транспортеру цинка 8 (ZnT8), тирозинфосфатазе (IA-2), глутаматдекарбоксилазе (GAD), поверхностным антигенам (ICA) и С-пептида (табл. 1). АТ к ICA, IA-2 были в рамках референсных значений, уровень С-пептида был ниже нормы, был выявлен положительный уровень АТ к GAD, ZnT8, на основании чего было принято решение о смене диагноза на СД1. Метформин был отменен. Проведено обучение пациентки самоконтролю гликемии и подсчету хлебных единиц с титрацией дозы инсулина.

Летом 2019 г. пациентка поступила в отделение референс-центра обучения Института Диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в состоянии декомпенсации углеводного обмена (HbA_{1c} — 8,2%) в связи с развитием частых эпизодов гипогликемии (1–3 раза в сутки) после основных приемов пищи. В отделении проводились коррекция дозы инсулина ультракороткого (ИУКД) и пролонгированного действия, переносы времени инъекции ИУКД на более позднее время (через 5–15 мин после окончания приема пищи), однако все проведенные мероприятия не давали ожидаемого результата, а отмена инъекции ИУКД на основные приемы пищи приводила к стойкой гипергликемией через 1,5–2 ч после нее. Из сопутствующих жалоб отмечались эпизоды метеоризма и тяжести после еды, частый и неоформлен-

ный стул. Пациентка была осмотрена гастроэнтерологом. Из характерных для гастроинтестинальной формы диабетической автономной полинейропатии жалоб отмечалось лишь ощущение переполненности желудка после приемов пищи, но дисфагии, боли в животе, тошноты, чередования диареи и запоров, ночной диареи, боли и тяжести в правом подреберье выявлено не было, в связи с чем было принято решение о поиске иных причин данной проблемы. Были проведены ультразвуковое исследование (УЗИ) ПЖ, исследование клинического анализа кала, уровня ферментов ПЖ: амилазы панкреатической, липазы, альфа-амилазы, а также ПЭ-1. После получения лабораторных данных было выявлено снижение уровня ПЭ-1 до 101 мкг/г кала (норма >200 мкг/г, тяжелая степень ЭНПЖ — менее 100 мкг/г) при нормальном уровне (в рамках референсных значений) других исследованных ферментов — липазы, амилазы панкреатической, альфа-амилазы. По результатам клинического анализа кала выявлено нарушение формы и структуры кала, наличие в нем небольшого количества нейтрального жира, клетчатки и крахмала. По данным УЗИ ПЖ определены диффузные изменения органа, однако признаков, характерных для проявлений хронического панкреатита, отмечено не было. На основании полученных данных врачом-гастроэнтерологом была установлена ЭНПЖ, и было принято решение о назначении заместительной терапии ферментами (панкреатином) на каждый основной прием пищи: непосредственно перед приемом пищи — 10 000 Ед и сразу после приема пищи — 25 000 Ед. Также проведена деконтаминация кишечника с использованием кишечных антисептиков топического типа действия с целью устранения возможного «синдрома ускользания ферментов», что возымело благоприятный результат — выраженное сокращение эпизодов гипогликемии. В дальнейшем было рекомендовано длительное применение заместительной терапии панкреатином в объеме 25 000–40 000 Ед на основные приемы пищи и по 10 000–25 000 Ед на перекусы.

В сентябре 2019 г. были проведены дополнительные методы обследования — МРТ поджелудочной железы, определение АТ, выявляемых при аутоиммунной экзокринопатии и аутоиммунном панкреатите, — к лактоферрину (А-ЛФ), IgG4, а также ферментов ПЖ, не используемых в рутинной практике, — альфа-амилазы-2 (А-А-2), желчной соль-зависимой липазы (ЖСЗЛ), карбоангидразы-2 (КА-2), витамина D — 25(OH)D, АТ к париетальным клеткам желудка. Объем поджелудочной железы (ОПЖ) по данным МРТ составил 37,1 мл при ИМТ 29,4 кг/м² и площади поверхности тела (ППТ) 1,94 м², ОПЖ, скорректированный по ППТ (ОПЖ/ППТ) и ИМТ (ОПЖ/ИМТ), — 19,07 мл/м² и 1,26 мл/кг/м² соответственно. У пациентки был выявлен незначительно повышенный уровень А-ЛФ. АТ к IgG4 — в пределах нормальных значений. Было отмечено снижение уровня ферментов ЖСЗЛ и КА-2, уровень А-А-2 был в пределах нормальных значений.

В декабре 2020 г. на фоне постоянного приема панкреатина в течение 6 мес пациентке был рекомендован прием ферментов в поддерживающем режиме — по 10 000–25 000 Ед при условии обильных приемов пищи, богатых жирами. На фоне удовлетворительной компенсации углеводного обмена (HbA_{1c} 6,9%), прежде всего ввиду урежения эпизодов гипогликемии, проведен повторный контроль уровня ПЭ-1, который составил 216 мкг/г кала. Сопутствующие симптомы практически полностью исчезли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение экзокринной секреции ПЖ зачастую связано с наличием СД, и в особенности СД1.

ПЭ-1 является маркером секреции панкреатических ферментов, а не ЭНПЖ как таковой. Она не позволяет дифференцировать первичную ЭНПЖ от вторичной. Однако уровень ПЭ-1 может быть использован с целью установок степени ЭНПЖ. В настоящее время используются диагностические референсные значения для ПЭ-1 — 15, 50, 100 и 200 мкг/г [5].

Диагностическое тестирование с использованием ПЭ-1 имеет некоторые преимущества перед другими тестами ввиду отсутствия необходимости в поддержании специальной диеты, а также высокой чувствительности данного анализа при бессимптомных проявлениях ЭНПЖ. Однако существуют и недостатки данного метода исследования ЭНПЖ, характеризующиеся низкой чувствительностью при определении от легкой до умеренной степени недостаточности. Наличие ЭНПЖ определяется при уровне фермента менее 200 мкг/г, а уровень ПЭ-1 менее 100 мкг/г требует особого внимания. Результат может быть ложноположительным при анализе водянистого стула, поэтому измерение должно проводиться на образце твердого или полутвердого стула [6, 7]. Некоторые ученые отмечают, что распространенность ЭНПЖ, определяемая посредством исследования уровня ПЭ-1 у пациентов с СД1 и СД2, не столь выражена и составляет 13%. Однако чаще ЭНПЖ определялась либо у лиц с СД1, либо

с длительным анамнезом СД [5]. Прогрессирование ЭНПЖ зачастую ведет к структурно-функциональной атрофии ПЖ, проявляющейся ферментативной недостаточностью и снижением ОПЖ. Поскольку островки составляют только 1–2% общего ОПЖ, снижение данного параметра происходит из-за значительной потери именно экзокринной ткани железы. Помимо непосредственного исследования материала ПЖ, снижение ОПЖ подтверждалось посредством множества неинвазивных методов визуализации — УЗИ, компьютерной томографии и МРТ у взрослых и детей. По результатам данных методов исследования снижение ОПЖ составляет 35–45% в популяции пациентов с длительным анамнезом СД1 и около 20–25% в течение первого года заболевания [8–10]. В описанном нами случае уровень ПЭ-1 в сочетании со снижением уровня панкреатических ферментов — КА-2 и ЖСЗЛ и сниженным ОПЖ, который в норме составляет более 50 мл в общей популяции [11], свидетельствует о наличии ЭНПЖ у пациентки с СД1. Причины этого снижения неизвестны, и, вероятно, некоторые из них берут свое начало за месяцы или даже годы до манифестации СД. Возможное объяснение уменьшения размера и объема ПЖ при СД1 включает в себя потерю ацинарными клетками инсулинотрофических эффектов в результате эндогенного дефицита инсулина, а также разрушение экзокринной ткани ПЖ в результате аутоиммунной экзокринопатии (АЭ) [12]. АЭ, по данным авторов, проявляется диффузной лимфоцитарной инфильтрацией экзокринной части ПЖ, которая наиболее распространена у пациентов с недавно возникшим СД1.

Таблица 1. Медицинские данные по пациенту в период с 2019 по 2020 гг.

Показатели	2019	2020
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4	27,1
Площадь поверхности тела, м ²	1,94	1,86
Размеры поджелудочной железы (головка-тело-хвост), мм	23–12–16	21–12–14
Объем поджелудочной железы, см ³	37,1	-
Панкреатическая эластаза-1, мкг/г, >200 мкг/г кала	101	216
Желчная соль-зависимая липаза, 0,156–10 нг/мл	0,1	-
Альфа-амилаза-2, 3,125–200 нг/мл	127,6	-
Карбоангидраза-2, 1–2,5 нг/мл	0,2	-
Иммуноглобулин G подкласса 4 (IgG4), 0,1–1,35 г/л	0,8	-
Амилаза панкреатическая, 8–53 Ед/л	34,5	-
Липаза, 13–60 Ед/л	41,3	-
Альфа-амилаза, 25–125 Ед/л	57,9	-
Аутоантитела к лактоферрину, 0–10 нг/мл	13,9	-
Гликированный гемоглобин, %	8,2	6,9
С-пептид натощак, 1,1–4,4 нг/мл	0,302	0,17
АТ к транспортеру цинка 8, 0–10 ЕД/мл	119,7	-
АТ к тирозинфосфатазе, 0–10 ЕД/мл	3,6	-
АТ к глутаматдекарбоксилазе, 0–10 ЕД/мл	>2000	-
АТ к поверхностным антигенам, 0–10 ЕД/мл	6,1	-
Расчетная скорость клубочковой фильтрации по EPI, мл/мин/1,73 м ²	84	89
Витамин D (25(OH)D), 30–100 нг/мл	17,4	58,6

Примечание: АТ — аутоантитела.

АТ, определяемые при АЭ, к лактоферрину и IgG4, обнаружены у 66 и 53% пациентов с аутоиммунным панкреатитом (АИП) соответственно. Они также обнаруживаются у 20–65% и 7–67% взрослых пациентов с СД1 соответственно, но довольно редко встречаются у детей, пациентов с СД2 или у контрольных субъектов [13, 14]. В нашем случае выявлено лишь незначительное повышение уровня АТ-ЛФ при нормальном уровне АТ к IgG4, что не может в полном объеме отражать наличие у пациентки АЭ или АИП.

Ряд симптомов ЭНПЖ схож с проявлениями гастроинтестинальной формы аутоиммунной нейропатии. Такие симптомы, как ощущение переполнения желудка после приемов пищи, тошнота, чередование диареи и запоров, ночная диарея, зачастую могут быть диагностированы и при ЭНПЖ. ЭНПЖ может быть как причиной, так и следствием диабетической нейропатии [15, 16].

У обследованной нами пациентки гастроинтестинальная форма аутоиммунной нейропатии была исключена на основании опроса и осмотра гастроэнтеролога, а в пользу наличия ЭНПЖ свидетельствовало снижение уровня ПЭ-1 до уровня менее 200 мкг/г, а также объема и размеров ПЖ в сравнении с данными в общей популяции [17–19]. Такое же снижение объема и размеров органа встречается и при ХП. Среди признаков, характерных для проявлений ХП, выделяют повышение эхогенности органа, неравномерное расширение главного панкреатического протока, кальцификаты в паренхиме, камни в панкреатическом протоке, неровный («зазубренный») контур ПЖ, болезненность при пальпации и надавливании в области проекции ПЖ датчиком УЗИ, сдавление крупных сосудов или холедоха, наличия ретенционных кист или псевдокист выявлено не было [20]. В нашем случае по данным УЗИ отмечались лишь диффузные изменения ПЖ, остальных признаков выявлено не было. Учитывая отсутствие ранее диагностированного ХП в анамнезе, наличие данного заболевания у пациентки маловероятно.

Заместительная ферментативная терапия показана при наличии ЭНПЖ, в целом улучшая качество жизни и благоприятно влияя на течение иных заболеваний, возможно, связанных между собой. Так и в нашем случае, обусловленное ЭНПЖ нарушение процесса пищеварения у пациентки приводило к эпизодам гипогликемии. При назначении ферментативной терапии панкреатином в исходе отмечается компенсация углеводного обмена, обусловленная снижением частоты эпизодов гипоглике-

мии, а также отсутствием неприятных ощущений после приема пищи.

Связь между экзокринной функцией ПЖ и СД1 остается в настоящее время до конца невыясненной. Тем не менее, изменения со стороны экзокринной функции ПЖ могут предшествовать возникновению СД1, что позволяет предположить, что экзокринная и эндокринная дисфункции могут иметь сходный патогенез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭНПЖ была выявлена у пациентки с СД1 в ходе обследования и выявления причин устойчивой гипогликемии. Исследование общепринятых ферментов, таких как амилаза панкреатическая, липаза, альфа-амилаза, не может в полной мере отразить наличие и развитие ЭНПЖ на ранних этапах, а определение ОПЖ, ПЭ-1, ЖСЗЛ, КА-2, А-А-2 не входит в рутинную практику. При проявлении подобных эпизодов гипогликемии без установленной причины у пациентов с СД1 мы рекомендуем провести обследование экзокринной функции ПЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Согласие пациента. От пациента получено добровольное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

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

Участие авторов. Рагимов М.Р., Марченко Е.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Малышева Н.М. — выполнение лабораторных исследований; Деревянко О.С., Никонова Т.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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- DiMaggio EP, Malagelada JR, Go VL, et al. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. *N Engl J Med*. 1977;296(23):1318-1322. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197706092962304>
- Radlinger B, Ramoser G, Kaser S. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2020;20(6):18. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01304-0>
- Hayden MR, Patel K, Habibi J, et al. Attenuation of Endocrine-Exocrine Pancreatic Communication in Type 2 Diabetes: Pancreatic Extracellular Matrix Ultrastructural Abnormalities. *J Cardiometab Syndr*. 2008;3(4):234-243. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1559-4572.2008.00024.x>
- Piciocchi M, Capurso G, Archibugi L, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/595649>
- Søfteland E, Poulsen JL, Starup-Linde J, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus - prevalence and characteristics. *Eur J Intern Med*. 2019;(68):18-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.07.021>
- Tod J, Fine D. Fecal elastase: a useful test for pancreatic insufficiency? *Dig Dis Sci*. 2010;55(10):2709-2711. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1409-9>
- Forsmark CE. Diagnosis and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(3):306-315. doi: <https://doi.org/10.1007/s11938-018-0186-y>
- Virostko J, Williams J, Hilmes M, et al. Pancreas volume declines during the first year after diagnosis of type 1 diabetes and exhibits altered diffusion at disease onset. *Diabetes Care*. 2019;42(2):248-257. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1507>
- Virostko J, Hilmes M, Eitel K, et al. Use of the electronic medical record to assess pancreas size in type 1 diabetes. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158825. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158825>

10. Рагимов М.Р., Никонова Т.В., Бабаева Д.М., и др. Структурные особенности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 239-248. [Ragimov MR, Nikonova TV, Babaeva DM, et al. Structural features of the pancreas in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):239-248. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12892>
11. DeSouza SV, Singh RG, Yoon HD, et al. Pancreas volume in health and disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(8):757-766. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1496015>
12. Henderson JR, Daniel PM, Fraser PA. The pancreas as a single organ: the influence of the endocrine upon the exocrine part of the gland. *Gut*. 1981;22(2):158-167. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.22.2.158>
13. Hardt PD, Ewald N, Bröckling K, et al. Distinct autoantibodies against exocrine pancreatic antigens in European patients with type 1 diabetes mellitus and non-alcoholic chronic pancreatitis. *JOP*. 2008;9(6):683-689.
14. Cesare E, Previti M, Lombardo F, et al. Prevalence of autoantibodies to carbonic anhydrase II and lactoferrin in patients with type 1 diabetes. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1037(1):131-132. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1337.021>
15. Pirart J. Diabetes Mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*. 1978;1(4):252-263. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.1.4.252>
16. Hardt PD, Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: a complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/761950>
17. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat*. 2007;20(8):933-942. doi: <https://doi.org/10.1002/ca.20543>
18. Djuric-Stefanovic A, Masulovic D, Kostic J, et al. CT volumetry of normal pancreas: correlation with the pancreatic diameters measurable by the cross-sectional imaging, and relationship with the gender, age, and body constitution. *Surg Radiol Anat*. 2012;34(9):811-817. doi: <https://doi.org/10.1007/s00276-012-0962-7>
19. Wathele GK, Tjora E, Erslund L, et al. Assessment of exocrine pancreatic function by secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography and diffusion-weighted imaging in healthy controls. *J Magn Reson Imaging*. 2014;39(2):448-454. doi: <https://doi.org/10.1002/jmri.24167>
20. Kunovský L, Dítě P, Jabandžiev P, et al. Causes of exocrine pancreatic insufficiency other than chronic pancreatitis. *J Clin Med*. 2021;10(24):5779. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10245779>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рагимов Магомедкерим Разинович**, аспирант [Magomedkerim R. Ragimov, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-3182>; Scopus Author ID: 57205098639; eLibrary SPIN: 8445-6795; e-mail: tga.endocrine@gmail.com

Никонова Татьяна Васильевна, д.м.н. [Tatiana V. Nikonova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5656-2596>; Scopus Author ID: 55553886600; eLibrary SPIN: 8863-0201; e-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

Марченко Елена Владимировна, врач-гастроэнтеролог [Elena V. Marchenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5283-3221>; eLibrary SPIN: 2358-4663; e-mail: marchelle@mail.ru

Малышева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>; Scopus Author ID: 57197834989; eLibrary SPIN: 5793-2550; e-mail: natalya.m@list.ru

Деревянко Ольга Сергеевна, к.м.н. [Olga S. Derevyanko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3222-6990>; Scopus Author ID: 56095072000; eLibrary SPIN: 9977-7856; e-mail: olgader14@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Рагимов М.Р., Никонова Т.В., Марченко Е.В., Малышева Н.М., Деревянко О.С. Клинический случай экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентки с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 93-97. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12884>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ragimov MR, Nikonova TV, Marchenko EV, Malysheva NM, Derevyanko OS. A clinical case of exocrine pancreatic insufficiency in a patient with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):93-97. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12884>

ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРА ЮРЬЕВИЧА МАЙОРОВА (16 ноября 1964 г. – 1 января 2023 г.)



© И.И. Дедов

1 января 2023 года на 59-м году жизни скоропостижно скончался заведующий отделом прогнозирования и инноваций диабета Института диабета ГНЦ-ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, президент Общероссийской Общественной организации инвалидов «Российская диабетическая ассоциация», врач-эндокринолог и диабетолог, доктор медицинских наук, профессор Майоров Александр Юрьевич.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Майоров Александр Юрьевич; эндокринолог; Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии

IN MEMORY OF ALEXANDER Y. MAYOROV (November 16, 1964 – January 1, 2023)

© Ivan I. Dedov

On January 1, 2023, Head of the Diabetes Prediction and Innovation Department of the Endocrinology Research Centre, the leader of the public patient organization «Russian Diabetes Association», Doctor of Medical Sciences, Professor Alexander Mayorov, died at the age of 59.

KEYWORDS: Mayorov Alexander Yurievich; endocrinologist; Endocrinology Research Centre



Фото 1. Майоров Александр Юрьевич
(16 ноября 1964 г. – 01 января 2023 г.).

От нас ушел Александр Юрьевич Майоров. Без преувеличения — это непоправимая потеря не только для его близких, для нашего коллектива, но и для многих миллионов пациентов, да и здоровых людей, кто хоть однажды встречался с этим удивительным человеком.

В мир иной ушел ученый, учитель, наставник, коллега, друг, товарищ в глубочайшем смысле этого слова.

Александра Юрьевича отличали удивительная чистота и честность. В нем сохранились редкие черты детскости: наивность, доверчивость, простодушие.

Вместе с тем это был человек большого открытого сердца, великодушия, готовности прийти на помощь, взять на себя, казалось бы, непомерную ответственность за общее дело.

Первая наша встреча состоялась давно... там, в СССР, когда фирма «Эли Лилли» предложила, с согласия FDA, провести вторую фазу исследования первого аналога инсулина ультракороткого действия лизпро. Группа в составе М.Б. Анциферова, Г.Р. Галстяна и А.Ю. Майорова блестяще справилась с очень сложной задачей: с помощью клэмп-технологии с использованием искусственной поджелудочной железы оценить фармакодинамику этого препарата на добровольцах. Требования к протоколу были очень жесткими, где каждый шаг исследования, состояние техники и пр., с какой-то «иезуитской» точностью фиксировались. После окончания работы, спустя, кажется, год, приехал представитель FDA, изучил всю документацию, и из США в Минздрав СССР пришло благодарственное письмо за блестяще выполненную работу.

Самый юный участник этой группы, Александр Юрьевич, уже в наше время развил и возглавил в России клэмп-технологии.

Шло время, его коллеги защитили докторские диссертации, стали профессорами, а Александр Юрьевич, на защитных советах ЭНЦ это особенно заметно, помогает одному, другому, третьему, десятому. Приглашаю его и спрашиваю, почему сам не оформляет докторскую диссертацию, материал огромный многолетний. Саша, как обычно, застенчиво улыбаясь, отвечает: «А зачем мне это? Мне и так хорошо». Он представлял тот редкий характер человека, которому как-то неудобно смущать людей личными планами. Не сразу, но убедил Сашу, и была блестяще в 2009 г. защищена докторская диссертация.

Особый разговор состоялся с Сашей о необходимости возглавить Российскую общественную организацию инвалидов, «Российскую Диабетическую ассоциацию», которая объединяет 38 регионов Российской Федерации: «Ну, что Вы, Иван Иванович, ну куда мне руководить после Валентины Александровны». Не сразу, но убедил его, доводы были простыми: Вы знаете эту болезнь не по учебникам,

многие годы Вы успешно справляетесь с этим «опаснейшим вызовом человечеству», как определили эксперты ВОЗ. Меняются технологии, лекарства, средства диагностики, структура питания и т.д. Никто, как Вы, не сможет объяснить влияние множества средовых факторов на течение болезни, психологическую устойчивость, вселить оптимизм как отдельному человеку, так и широкой аудитории. Не раз с Александром Юрьевичем обсуждались возможные перспективы развития этой организации. Короче, он согласился, вложил нечеловеческую энергию в развитие этого движения в России, странах СНГ. Александр Юрьевич входил в руководство Европейских сообществ и стран СНГ по изучению сахарного диабета.

Возможно, не только семья, коллектив, но и болезнь формируют характер таких людей, как Александр Юрьевич. Одни, когда приходит беда, впадают в депрессию, другие становятся слишком амбициозными, а Александр Юрьевич на протяжении всей жизни сохранил в себе самые лучшие черты: удивительную скромность, великоду-

шие, умение понимать боль другого человека и сострадать ему, чуткость и отзывчивость, готовность в любой момент прийти на помощь!

Александр Юрьевич был человеком, глубоко погруженным в науку, обладал широкими компетенциями и практическими технологиями.

Саша был любим всеми нами. Он не просто жил и работал, как все мы. Его жизнь — это было служение человеку. Он всего себя отдал людям.

Царствие ему небесное! Мы сохраним в своих сердцах этот чистейший бриллиант человеческого рода.

Я уже немало пожил и многое повидал, но такой породы русского характера, как у Александра Юрьевича, не встречал. Такие остались там... в XVIII–XIX веках. Господь Бог оказал нам Великую милость и поселил среди нас такого Великого и Простого Человека, каким был и остается для подражания Александр Юрьевич Майоров.

Храни нас всех, Господи!

*Основатель, директор и президент ЭНЦ
Академик И. Дедов*

**Руководство и коллектив «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
пациентское и экспертное сообщество выражают глубокие
соболезнования по случаю тяжелой и невосполнимой утраты.**

Светлая и вечная память!

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.

