

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 26
ВЫПУСК 3 (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 13.06.2023 г.
Подписано в печать 10.07.2023 г.
Формат 60Х90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

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

ПОДПИСКА:

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

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

Сахарный диабет

Том 26, №3

Май-Июнь

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)
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 (Падуа, 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 3 May-June 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
Е.М. Романенкова, Ю.М. Зуфарова, Д.Ю. Сорокин, И.А. Еремина, Е.А. Сечко, Л.В. Никанкина, В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Д.Н. Лаптев ПРОФИЛЬ ОСТРОВКОВЫХ АУТОАНТИТЕЛ И ОСТАТОЧНАЯ ФУНКЦИЯ β-КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА МАНИФЕСТАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ	204	Romanenkova E.M., Zufarova I.M., Sorokin D.Y., Eremina I.A., Sechko E.A., Nikankina L.V., Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Laptev D.N. ISLET AUTOANTIBODIES AND RESIDUAL BETA-CELL FUNCTION IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES DEPENDING ON AGE OF MANIFESTATION
И.В. Кологривова, О.А. Кошельская, Т.Е. Суслова, О.А. Харитоновна, О.А. Трубачева, Е.С. Кравченко, А.А. Дмитриуков Т-ЛИМФОЦИТЫ FOXP3+ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	213	Kologrivova I.V., Koshelskaya O.A., Suslova T.E., Kharitonova O.A., Trubacheva O.A., Kravchenko E.S., Dmitriukov A.A. T-LYMPHOCYTES FOXP3+ AND THEIR INTERCONNECTION WITH THE SEVERITY OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2: A PILOT STUDY
Ю.В. Нелаева, О.Д. Рымар, И.М. Петров, А.А. Нелаева, А.Е. Южакова РОЛЬ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ СУТОЧНЫХ РИТМОВ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА	224	Nelaeva Y.V., Rymar O.D., Petrov I.M., Nelaeva A.A., Yuzhakova A.E. THE ROLE OF INDIVIDUAL ORGANIZATION OF CIRCADIAN RHYTHMS IN THE FORMATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS
М. Bilaloglu, A. Ergun, F.P. Altay, O.T. Iyidir, E. Kiziltan ОЦЕНКА СКОРОСТИ ВИЗУАЛЬНОЙ И СЛУХОВОЙ РЕАКЦИИ У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	236	Bilaloglu M., Ergun A., Altay F.P., Iyidir O.T., Kiziltan E. DETECTION OF VISUAL-AUDITORY REACTION RATES IN INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
И.А. Бондарь, О.Ю. Шабельникова КЛАСТЕРЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ	243	Bondar I.A., Shabelnikova O.Y. TYPE 2 DIABETES CLUSTERS IN THE NOVOSIBIRSK REGION
Т.А. Некрасова, Л.Г. Стронгин, Д.В. Беликина, Е.С. Малышева, А.А. Некрасов РЕЗУЛЬТАТЫ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОСЛЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С COVID-19: ПРИЕМ ГЛИКЛАЗИДА МВ В СТАЦИОНАРЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС НА ПОСТГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ	252	Nekrasova T.A., Strongin L.G., Belikina D.V., Malysheva E.S., Nekrasov A.A. RESULTS OF A 12-MONTH FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER HOSPITALIZATION WITH COVID-19: GLICLAZIDE MR USE IN THE HOSPITAL AND METABOLIC STATUS AT THE POST-HOSPITAL STAGE
ОБЗОРЫ		REVIEWS
И.И. Голодников, Н.В. Русяева, Т.В. Никонова, И.В. Кононенко, М.В. Шестакова ЛАТЕНТНЫЙ АУТОИММУННЫЙ ДИАБЕТ ВЗРОСЛЫХ — СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ	262	Golodnikov I.I., Rusyaeva N.V., Nikonova T.V., Kononenko I.V., Shestakova M.V. MODERN UNDERSTANDING OF LATENT AUTOIMMUNE DIABETES OF ADULTS
Е.А. Балахоннова СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	275	Balakhonova E.A. MUSCULOSKELETAL DISORDERS IN DIABETES MELLITUS
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
Е.А. Сечко, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова, Д.Н. Лаптев САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С СИНДРОМОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ТИПА А	284	Sechko E.A., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Laptev D.N. DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH TYPE A INSULIN RESISTANCE

ПРОФИЛЬ ОСТРОВКОВЫХ АУТОАНТИТЕЛ И ОСТАТОЧНАЯ ФУНКЦИЯ β -КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА МАНИФЕСТАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ

© Е.М. Романенкова*, Ю.М. Зуфарова, Д.Ю. Сорокин, И.А. Еремина, Е.А. Сечко, Л.В. Никанкина, В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Д.Н. Лаптев

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое заболевание, сопровождающееся деструкцией β -клеток и прогрессирующим снижением секреции инсулина в результате аутоиммунного процесса. Специфические островковые аутоантитела (ААт) являются основным диагностическим маркером СД1. Клинически важным показателем в исследовании течения СД1 является уровень С-пептида, отражающий остаточную секрецию инсулина β -клетками.

ЦЕЛЬ. Исследовать частоту и уровень остаточной секреции С-пептида и персистенции островковых ААт у детей с разной длительностью заболевания в зависимости от возраста манифестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы данные уровней С-пептида и специфических островковых ААт к ZnT8 (транспортеру цинка 8), ААт к IA-2 (тирозинфосфатазе), ААт к GAD (глутаматдекарбоксилазе), IAA (ААт к инсулину) у 1333 детей с СД1. Пациенты распределены на 3 группы в зависимости от длительности (1-я — <1 года, 2-я — от 1 до 5 лет, 3-я — >5 лет) и возраста манифестации (А — допубертат и Б — пубертат) СД1.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана длительности СД1 — 1,8 [0,8; 3,9], частота серопозитивности — 76,3%, частота определяемого уровня С-пептида — 40%. С увеличением продолжительности заболевания отмечается снижение ААт+ до: 1-я группа — 74%, 2-я — 69%, 3-я — 48%. При начале СД1 в допубертатном возрасте частота ААт+ значимо ниже при любой длительности заболевания. В первый год заболевания наиболее выявляемыми ААт в обеих группах являются ZnT8A и GADA. IA-2A встречаются с той же частотой в группе подростков. Серопозитивность по IAA более характерна при диагностике СД1 в допубертатном возрасте. Неопределяемый уровень С-пептида чаще наблюдался при манифестации СД1 в допубертатном возрасте ($p < 0,05$): 1А — 13% и 1Б — 5%, 2А — 51% и 2Б — 14%, 3А — 82% и 3Б — 50%, а нормальный уровень С-пептида — у детей с началом СД1 в пубертатном возрасте ($p < 0,05$): 1А — 6% и 1Б — 44%, 2А — 2% и 2Б — 25%, 3А — 2% и 3Б — 11%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У детей наблюдается высокая частота выявления ААт — около половины детей с длительностью СД1 более 5 лет являются серопозитивными. Наиболее информативными ААт в начале СД1 являются GADA и ZnT8A. Уровень С-пептида зависит от возраста манифестации СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; дети; манифестация; С-пептид; аутоантитела

ISLET AUTOANTIBODIES AND RESIDUAL BETA-CELL FUNCTION IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES DEPENDING ON AGE OF MANIFESTATION

© Elizaveta M. Romanenkova*, Iulduz M. Zufarova, Daniil Y. Sorokin, Irina A. Eremina, Elena A. Sechko, Larisa V. Nikankina, Valentina A. Peterkova, Olga B. Bezlepkina, Dmitry N. Laptev

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Type 1 diabetes mellitus (T1D) is an autoimmune disorder that leads to pancreatic β -cells destruction and progressive decrease of insulin secretion. Specific islet autoantibodies (AABs) are the main diagnostic marker of T1D. Residual β -cell function, as measured by C-peptide, has repeatedly been demonstrated to be clinically important.

AIM: To study the frequency and levels of residual C-peptide secretion and persistence of pancreatic AABs in children with T1D with different duration and age of manifestation of the disease.

MATERIALS AND METHODS: The levels of C-peptide and AABs to ZnT8 (zinc transporter 8), AABs to IA-2 (Insulinoma Antigen 2), AABs to GAD (Glutamate Decarboxylase), IAA (insulin autoantibodies) were measured. Patients were divided into 3 groups depending on the duration of T1D (1st — <1 year, 2nd — from 1 to 5 years, 3rd — >5 years) and age of manifestation (A — prepubertal and B — puberty).

RESULTS: The median duration of T1D was 1.8 [0,8;3,9], 76.3% out of 1333 patients were seropositive, 40% had residual levels of C-peptide. With disease duration there were a decrease in AABs+: 1st group 74%, 2nd group 69%, and 3rd group 48%. In all groups, percentage of patients with positive levels of one or more AABs was significantly higher in children with T1D manifestation at puberty. GADA and ZnT8A were more common in the first year of the disease. IA-2A were observed with the same frequency in the group of adolescents. IAA were more common in patients at prepubertal age. An undetectable level of C-peptide was observed significantly higher in children with T1D manifestation in prepubertal age ($p < 0,05$): 1A —

13% and 1B — 5%, 2A — 51% and 2B — 14%, 3A — 82% and 3B — 50%, reference range of C-peptide was observed in adolescents ($p < 0,05$): 1A — 6% and 1B — 44%, 2A — 2% and 2b — 25%, 3A — 2% and 3B — 11%.

CONCLUSION: AAbs+ is relatively common in children with T1D and about half of them are seropositive in more than 5 years after manifestation. GADA and ZnT8A have high specificity for patients with new-onset T1D. C-peptide secretion depends on the age of the disease manifestation.

KEYWORDS: type 1 diabetes; children; manifestation; C-peptide; autoantibodies

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое заболевание, при котором генетическая предрасположенность в сочетании с эпигенетическими факторами приводит к аутоиммунному поражению β -клеток островков поджелудочной железы с последующей их деструкцией и прогрессирующим снижением секреции инсулина.

Если ранее предполагалось, что аутоиммунный процесс приводит к быстрой гибели всего пула β -клеток, то последние исследования показывают, что остаточная масса β -клеток может сохраняться на протяжении длительного времени после манифестации заболевания, а длительность остаточной функции β -клеток, определяемая по уровню секретируемого в эквивалентных с инсулином количествах С-пептида, связана с возрастом манифестации [1, 2]. Согласно данным ряда авторов, определяемые уровни С-пептида фиксируются и через 40 лет и более после диагностики заболевания [3], однако степень остаточной функции β -клеток может определяться возрастом диагностики СД1 [4]. Остаточная секреция С-пептида имеет самостоятельную клиническую значимость, так как связана с меньшим риском развития острых и хронических осложнений [5, 6], что определяет индивидуальный прогноз для пациента. Уровень С-пептида также может рассматриваться как один из вспомогательных дифференциально-диагностических критериев.

Специфические островковые аутоантитела панкреатические аутоантитела (ААт), являются основным диагностическим маркером СД1, который может быть использован для дифференциальной диагностики с другими клинически схожими формами СД. Несмотря на то что частота выявления ААт при СД1 снижается с увеличением длительности заболевания, практически половина пациентов с СД1 имеют положительный уровень ряда ААт при длительности заболевания более 50 лет [7]. В то же время до 30% пациентов с СД1 могут быть серонегативными [8], и наоборот, положительный уровень данных ААт может наблюдаться при иных формах СД [9].

Наблюдаемая гетерогенность остаточной функции β -клеток, частоты и преобладания специфических островковых ААт определяет необходимость описания данных показателей в различных с клинической точки зрения категориях пациентов с СД1.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать частоту и уровень остаточной секреции С-пептида и персистирования островковых ААт у детей с разной длительностью СД1 в зависимости от возраста манифестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование выполнено в детском отделении сахарного диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены пациенты, проходившие стационарное обследование с января 2016 г. по июль 2021 г.

Исследуемые популяции

Критерии включения:

1. СД1, установленный на основании общепринятых критериев диагностики [10, 11];
2. возраст от 6 мес до 18 лет.

Проанализированы клинико-лабораторные данные 1333 детей с СД1, которым проводилось исследование уровня С-пептида и специфических островковых ААт к транспортеру цинка 8 (ZnT8A), ААт к тирозинфосфатазе (IA-2A), ААт к глутаматдекарбоксилазе (GADA), ААт к инсулину (IAA). Пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от длительности СД1: 1-я группа — длительность менее 1 года, 2-я — от 1 года до 5 лет, 3-я — более 5 лет.

Анализ в подгруппах

3 группы пациентов разделены на подгруппы по стадии полового созревания на момент манифестации СД1: допубертат (А) и пубертат (2–5-я стадии полового развития по Таннеру) (Б).

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное исследование.

Методы

Общеклинические данные включали показатели возраста диагностики СД1, возраст на момент обследования пациентов.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определялся методом жидкостной ионообменной хроматографии на анализаторе BioRad D10 (BioRad, США). Уровень С-пептида оценивался методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000 фирмы Roche Diagnostics (Швейцария). Референсные значения С-пептида — 1,1–4,4 нг/мл. Уровень С-пептида менее 0,01 нг/мл оценивался как неопределяемый, от 0,01 до 0,5 нг/мл — как остаточный, 0,5–1,1 нг/мл — сохраненный, более 1,1 нг/мл — нормальный.

Стимулированная секреция С-пептида оценивалась в ходе пробы со стандартным жидким завтраком: уровень С-пептида исследовался через 60 и 120 мин после приема специализированного питания Clinutren Junior, Nestlé Health Science (1 ккал/мл; 65% углеводов, 20% жиров и 15% белка) из расчета 6 мл препарата на 1 кг веса, но не более 360 мл.

Иммунологическое исследование: количественное определение IAA проводилось с помощью иммуноферментных наборов Anti-Insulin ELISA производства фирмы ORGC Diagnostika GmbH, GADA и IA-2A — иммуноферментных наборов Medizym фирмы Medipan MGBH, ZnT8A — иммуноферментных наборов Zinc Transporter 8 Autoantibody Human ELISA фирмы BioVendor. Результаты считались положительными при значениях ZnT8A — >15 у.е./мл, IA-2A — >20 у.е./мл, GADA — >10 у.е./мл, IAA — >20 у.е./мл.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Обработка и анализ статистических данных проводились в программах Statistica 8.0 (StatSoft, США), MS Excel 2010 (Microsoft, США). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Различия между количественными признаками в зависимых выборках оценивалось с помощью критерия Вилкоксона, в независимых выборках — с помощью критерия Манна–Уитни. В случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Различия между количественными признаками, распределение которых не отличалось от нормального, в зависимых выборках оценивалось с помощью Т-критерия Стьюдента для зависимых групп, в независимых выборках — с помощью Т-критерия Стьюдента для независимых групп.

Качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и/или частот (%). Различия между качественными признаками оценивалось с помощью двустороннего критерия Хи-квадрат. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10 нами рассчитывался критерий

Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №17 от 23.10.2019). Родители пациентов дали добровольное согласие на их участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 1333 ребенка (642 мальчика и 691 девочка) с СД1.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Особенности иммунологического статуса детей в зависимости от возраста манифестации и длительности СД1

Медиана длительности заболевания в общей группе всех пациентов составила 1,8 года [0,8; 3,9]. Среди них серопозитивность (ААТ⁺), то есть положительный результат по одному или более виду ААт, встречалась у 1017 пациентов (76,3%), в то время как у 316 детей (23,7%) ААт не выявлялись.

Среди пациентов с длительностью СД1 менее 1 года частота серопозитивного статуса встречалась у 74%, что предсказуемо выше, чем в группах с большей длительностью заболевания. С увеличением продолжительности заболевания отмечается тенденция к снижению количества ААТ⁺ пациентов в группах: при длительности от 1 года до 5 лет — 69%, при длительности СД1 более 5 лет — 48%.

Серопозитивность по одному или более виду ААт в группах 1А и 1Б встречается в 71 и 80% случаев ($p = 0,024$) соответственно. При анализе данных в 2А и 2Б группах получены статистически значимые различия — 64 и 76% соответственно ($p < 0,001$). В группах 3А и 3Б также получены статистически значимые различия — 49 и 54% соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа, включенных в исследование. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3]

Показатели	Длительность СД1					
	Группа 1 (<1 года)		Группа 2 (1; 5 лет)		Группа 3 (>5 лет)	
	Возраст манифестации СД1					
	А Допубертат n=245	Б Пубертат n=182	А Допубертат n=383	Б Пубертат n=319	А Допубертат n=143	Б Пубертат n=61
Возраст, лет	4,5 [2,8; 6,5]	13,1 [10,9; 15]	7,2 [5,2; 9,1]	13,8 [12,3; 15,6]	11,7 [9,4; 14,1]	16,6 [15,3; 17,3]
Длительность диабета, лет	0,5 [0,4; 0,8]	0,6 [0,3; 0,8]	2,2 [1,5; 3,2]	2,2 [1,4; 3,1]	6,3 [6; 7,4]	6,1 [5,5; 7,3]
Возраст манифестации, лет	4,1 [2,2; 6]	12,3 [10,2; 14,5]	4,8 [2,8; 6,5]	11,5 [9,8; 13,1]	4,2 [2,5; 6,9]	9,6 [9,1; 10,7]
Соотношение полов, м/ж	128/117	81/101	197/186	147/172	68/75	21/40
HbA _{1c} , %	7,2 [6,4; 8,6]	7,2 [6,4; 8,6]	7,3 [6,6; 8,2]	7,8 [6,8; 9,3]	8,2 [7,5; 8,9]	8,4 [7,3; 10,1]

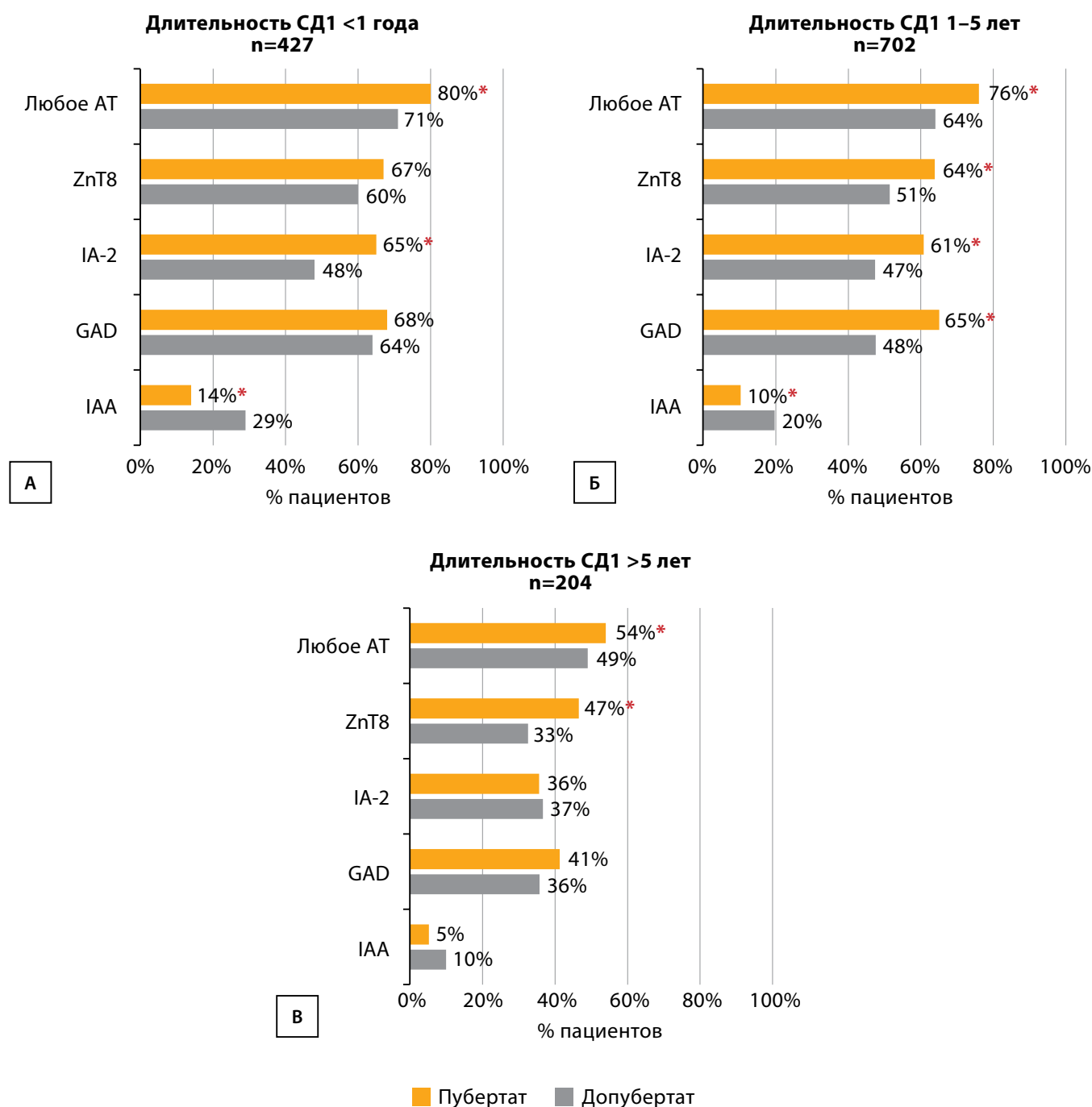


Рисунок 1. ААт* в зависимости от возраста манифестации и длительности сахарного диабета 1 типа.

Примечание. А — при длительности СД1 менее 1 года; Б — при длительности СД1 от 1 года до 5 лет; В — при длительности СД1 более 5 лет. IAA — аутоантитела к инсулину, IA-2A — аутоантитела к тирозинфосфатазе, GADA — аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе, ZnT8A — аутоантитела к транспортеру цинка 8, * — $p < 0,05$.

Частота положительного уровня ZnT8A в 1А и 1Б группах статистически значимо не различалась — 60 и 67% ($p=0,154$), тогда как в группах 2Б и 3Б положительный уровень ZnT8A встречался статистически значимо чаще — 64 и 47% против 51 и 33% в группах 2А и 3А соответственно.

Исследование IA-2A в группах 1 и 2 показало наличие статистически значимых различий в частоте положительного уровня IA-2A в зависимости от стадии полового развития — в группах 1А и 1Б — 48 и 65% ($p < 0,001$), в группах 2А и 2Б — 47 и 61% ($p=0,027$). В группе 3А и 3Б статистически значимой разницы не было получено ($p=0,163$).

В группах 1А и 1Б, 3А и 3Б при оценке GADA статистически значимых различий не получено — 64% против 68% ($p=0,634$) и 36% против 41% ($p=0,053$) соответственно, в то время как в группе 2Б положительный уровень данного вида ААт встречался статистически значимо чаще — 64% в сравнении с группой 2А 48% ($p=0,025$).

При анализе IAA положительный уровень статистически значимо чаще встречался у пациентов в группах 1 и 2, которые манифестировали в допубертатном возрасте: 1А — 29%, 1Б — 14% ($p=0,026$), 2А — 20%, 2Б — 10% ($p=0,048$), в то время как в группе детей с длительностью заболевания более 5 лет статистически значимой разницы не получено: 3А — 10%, 3Б — 5% ($p=0,313$) (рис. 1).

Уровень С-пептида в зависимости от возраста манифестации и длительности СД1 у детей

При анализе функции β -клеток определяемая секреция С-пептида отмечалась у 40% пациентов (533 ребенка) (медиана длительности заболевания 1,8 года [0,8; 3,9]).

Неопределяемый уровень С-пептида ($<0,01$ нг/мл) статистически значимо чаще во всех группах (1–3) отмечался у детей с манифестацией СД1 в допубертатном возрасте: при длительности СД1 менее 1 года — 13 и 5% ($p=0,039$), при длительности СД1 от 1 до 5 лет — 51 и 14% ($p<0,001$), при длительности СД1 более 5 лет — 82 и 50% ($p=0,001$) (рис. 2А).

Остаточная секреция С-пептида ($>0,01$ – $0,5$ нг/мл) при манифестации СД в допубертатном возрасте значимо чаще отмечалась у детей при длительности СД1 менее 1 года — 52% против 17% ($p<0,001$), при длительности СД1 от 1 года до 5 лет достоверных различий не получено: 2А — 35%, 2Б — 36% ($p=0,861$). При длительности СД1 более 5 лет статистически значимо чаще остаточная

секреция выявлялась у пациентов с манифестацией заболевания в пубертатном возрасте: 3А — 14%, 3Б — 30% ($p=0,039$) (рис. 2Б).

Сохранная секреция С-пептида ($>0,5$ – $1,1$ нг/мл) значимо чаще отмечалась у пациентов с манифестацией заболевания в пубертатном возрасте при длительности СД1 от 1 до 5 лет: 2А — 12%, 2Б — 25% ($p=0,001$). Тогда как в группах с длительностью СД1 менее 1 года и более 5 лет статистически значимых различий не получено: 1А — 29%, 1Б — 34% ($p=0,43$); 3А — 2%, 3Б — 9% ($p=0,102$) (рис. 2Б).

Нормальный уровень С-пептида ($>1,1$ нг/мл) также значимо чаще отмечался у детей с манифестацией СД1 в пубертатном возрасте во всех группах: 1А — 6%, 1Б — 44% ($p<0,001$); 2А — 2%, 2Б — 25% ($p<0,001$); 3А — 2%, 3Б — 11% ($p=0,033$) (рис. 2Г).

У пациентов с определяемым базальным уровнем С-пептида ($>0,01$ нг/мл) исследованы стимулированные уровни С-пептида в ходе пробы со стандартным жидким завтраком. Уровень С-пептида был выше у детей

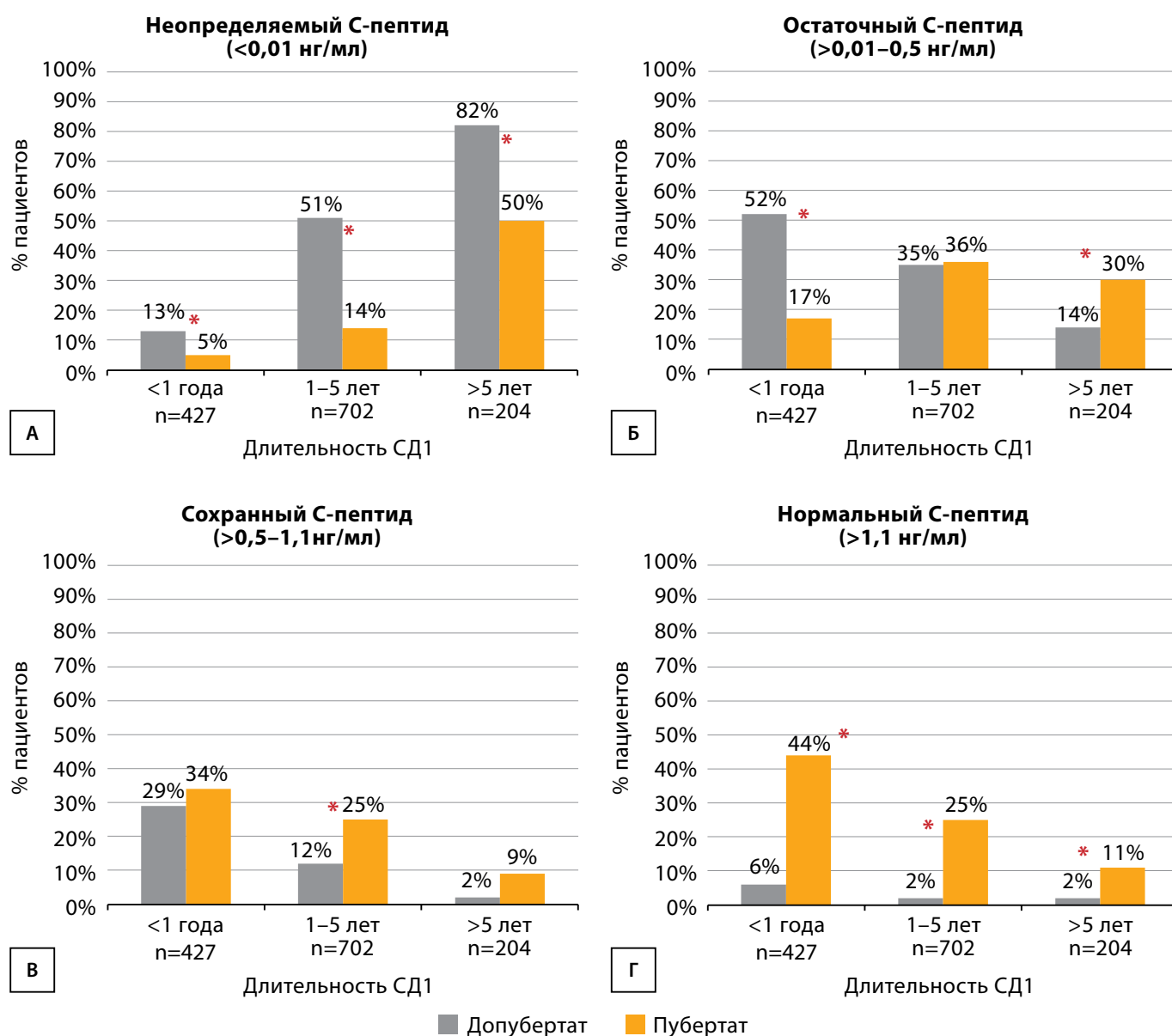


Рисунок 2. Уровень секреции С-пептида в зависимости от возраста манифестации и длительности сахарного диабета 1 типа.

Примечание. А — неопределяемый уровень С-пептида ($<0,01$ нг/мл); Б — остаточный уровень С-пептида ($>0,01$ – $0,5$ нг/мл); В — сохранный уровень С-пептида ($>0,5$ – $1,1$ нг/мл); Г — нормальный уровень С-пептида ($>1,1$ нг/мл). * — $p<0,05$.

СД — сахарный диабет.

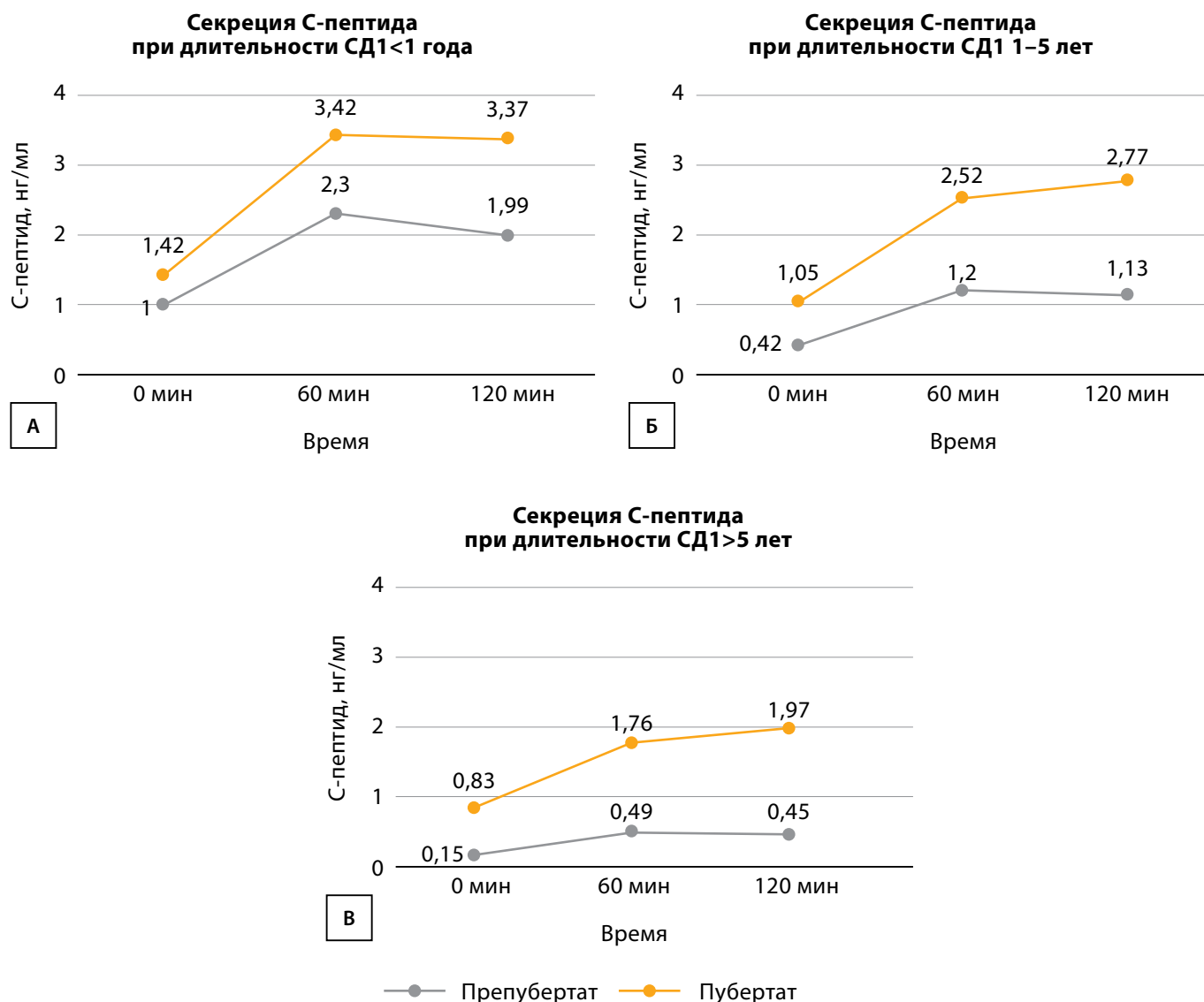


Рисунок 3. Стимулированная секреция С-пептида в ходе пробы со стандартным жидким завтраком.

Примечание. А — группа пациентов с длительностью СД1 менее 1 года, Б — группа пациентов с длительностью СД1 от 1 до 5 лет, В — группа пациентов с длительностью СД1 более 5 лет.
СД — сахарный диабет.

с манифестацией СД1 в пубертатном возрасте вне зависимости от длительности СД (рис. 3).

У детей с длительностью СД1 менее 1 года (рис. 3А) в обеих группах ожидаемо выше секреция С-пептида как натощак (группа 1А — 1,0 нг/мл [0,34; 1,0], группа 1Б — 1,42 нг/мл [0,89; 2,13]; $p=0,000$), так и на фоне стимуляции через 60 мин (группа 1А — 2,3 нг/мл [0,9; 2,9], группа 1Б — 3,42 нг/мл [2,5; 4,6]; $p=0,006$) и 120 минут (группа 1А — 1,99 нг/мл [1,0; 2,5], группа 1Б — 3,37 нг/мл [2,0; 5,1]; $p=0,001$).

Во второй группе (рис. 3Б) медиана секреции натощак в группе 2А составила 0,42 нг/мл [0,15; 0,75], в группе 2Б — 1,05 нг/мл [0,7; 1,81] ($p=0,001$), медиана секреции через 60 минут в группе 2А — 1,2 нг/мл [0,35; 2,47], группе 2Б — 2,52 нг/мл [1,5; 4,4] ($p=0,001$), через 120 минут в группе 2А — 1,13 нг/мл [0,3; 3,22], группе 2Б — 2,77 нг/мл [1,36; 3,88] ($p=0,001$).

По данным нашего исследования, при длительности СД1 более 5 лет (рис. 3В) у 23% пациентов также сохранялась определяемая секреция С-пептида натощак (группа 3А — 0,15 нг/мл [0,1; 0,4], группа 3Б — 0,83 нг/мл

[0,27; 1,2]; $p=0,001$) и на фоне стимуляции (через 60 минут группа 3А — 0,49 нг/мл [0,21; 0,63], группа 3Б — 1,76 нг/мл [0,2; 3,2; $p=0,001$ через 120 минут группа 3А — 0,45 нг/мл [0,19; 0,58], группа 3Б — 1,97 нг/мл [0,3; 3,4]; $p=0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Из 1333 включенных в наше исследование детей 76,3% были серопозитивны по одному или более виду ААт; в свою очередь, у 23,7% антитела не определялись. При анализе литературы процент идиопатического (не аутоиммунного) СД1 в детской популяции варьируется от 5 до 30% в зависимости от объема выборки и типов определяемых антител [8, 12, 13].

Аутоиммунитет к островковым клеткам может развиваться у детей начиная с 6 мес жизни с пиком сероконверсии к 2–3 годам и вероятным вторым пиком в период полового созревания [14]. Большие обсервационные сравнительные исследования показывают, что среди пациентов с СД1 ААт определяются чаще в детской популяции в сравнении со взрослыми пациентами [15].

Согласно литературным данным, положительный уровень ААт сохраняется более чем у 60% детей при длительности СД1 более 5 лет [16–18], а также у 29,5% пациентов с длительностью заболевания более 50 лет [1]. Так, Głowińska-Olszewska B. и соавт. [16] выявили положительный уровень хотя бы одного ААт при длительности заболевания более 5 лет у 50% пациентов с СД1 в возрасте от 0 до 18 лет, что сопоставимо с полученными нами данными — 49% детей допубертатного возраста и 54% пубертатного возраста с длительностью СД1 более 5 лет были серопозитивны хотя бы по одному из ААт. Decochez K. и соавт. [17] оценили частоту встречаемости IA-2A, GADA, ICA и IAA при длительности заболевания более 4 лет в двух группах, разделенных по возрасту манифестации СД1, — до 7 лет и старше. В данном исследовании выявлено более длительное персистирование хотя бы одного ААт в группе детей с манифестацией в старшем возрасте СД1 (в 83% случаев) по сравнению с детьми, у которых СД1 манифестировал до 7 лет (в 56,6%). В нашем исследовании отмечается аналогичная тенденция в группе пациентов с длительностью СД1 1–5 лет, однако отмечается более частое выявление ААт: в 76% в пубертатной группе и в 64% в допубертатной группе.

Umpaichitra V. и соавт. [19] оценили частоту встречаемости GADA, IA-2A и IAA у 37 детей и подростков с СД 2 типа. Было установлено, что частота IAA составила 27% ($n=10$), также у 3 из 10 пациентов с положительной сероконверсией IAA встречались GADA и IA-2A. При этом 9 из 10 пациентов с положительными IAA получали терапию инсулином. Авторами высказано предположение, что наличие положительной сероконверсии IAA у пациентов может быть обусловлено получаемой инсулинотерапией. В работе Тимофеева А.В. и соавт. [20] было показано, что у детей и подростков с впервые выявленным СД1 частота выявления IAA составляет 4,3%. В нашем исследовании уровень IAA находился в диапазоне от 5% до 14% в группе пубертатных пациентов и от 10% до 29% в группе допубертатных пациентов с постепенным уменьшением показателей частоты встречаемости по мере увеличения длительности заболевания. Более частое выявление положительного уровня IAA в нашем исследовании, вероятно, связано с получаемой инсулинотерапией пациентами и активным аутоиммунным процессом в начале заболевания с постепенным уменьшением его выраженности по мере увеличения длительности заболевания.

Zanone M.M. и соавт. [21] оценили частоту GADA, IA-2A и ICA у 63 детей с впервые выявленным СД1 (средний возраст при обследовании $7,5 \pm 4$ года) и у 91 подростка с СД1 (средний возраст при обследовании $14,7 \pm 1,6$ года, средняя продолжительность заболевания $7 \pm 3,5$ года), контрольную группу составили дети без СД1. Было установлено, что частота встречаемости GADA у подростков с СД1 составила 44%, что соответствует полученным нами данным — у 41% подростков с длительностью СД1 более 5 лет выявлены GADA. У детей с впервые выявленным СД1 GADA были выявлены в 56%, в то время как в нашем исследовании у допубертатных детей с небольшой длительностью СД1 (до года) GADA определялись чаще — в 64%. Данное различие может быть связано с тем, что в течение первых лет заболевания могут появиться ААт, которые при манифестации отсутствовали. Смежные ре-

зультаты по частоте выявления GADA у детей допубертатного возраста при разной продолжительности СД1 были получены в исследовании Cheng B.W. и соавт. [22]: у 72,6% пациентов с длительностью СД1 менее 1 года, у 53,7% с длительностью 3–6 лет, 33,3% с длительностью заболевания более 6 лет были выявлены положительные GADA против 64, 48 и 36% в соответствующих группах нашего исследования.

В недавно проведенном британском исследовании с участием 3312 человек GADA чаще выявлялись у взрослых с СД1, а IA-2A и ZnT8A у детей младше 17 лет [15]. По результатам нашей работы, у детей с манифестацией СД1 в период полового созревания процент положительных уровней GADA и ZnT8A был выше. Учитывая отсутствие статистически значимой разницы в выявлении GADA и ZnT8A в группе детей с длительностью заболевания менее 1 года, можно говорить о высокой специфичности данных видов антител в детском возрасте. При оценке IA-2A установлено, что период сероконверсии приходится на первые 5 лет после клинической манифестации заболевания с превалированием определения положительного уровня у пациентов с манифестацией СД в пубертате. В то время как у детей с манифестацией в допубертатном возрасте IA-2A встречаются реже.

Подводя итог вышеуказанным сравнениям нашей работы с зарубежными исследованиями, можно сделать выводы: положительный уровень ААт определялся чаще в группе пациентов с длительностью СД1 менее 1 года, в первые 5 лет частота выявления каждого вида ААт значительно не снижается, процент пациентов с определяемым уровнем ААт через 5 лет после манифестации остается высоким и составляет около 50% от общего числа пациентов. Во всех группах один или более вид ААт выявлялся статистически значимо чаще у пациентов с СД1, манифестировавших в период пубертата.

Измерение С-пептида является общепринятым методом количественной оценки функции β -клеток. Исследование С-пептида натошак может использоваться как рутинный диагностический метод, в свою очередь, измерение уровня стимулированного С-пептида в ходе пробы со стандартным жидким завтраком — основной критерий оценки эндогенной секреции инсулина при СД. В нашем исследовании у 40% пациентов от общего числа обследуемых сохранялась остаточная функция β -клеток, что соответствует данным больших обсервационных исследований [4, 23]. У 35% пациентов с СД1, диагностированным после 18 лет, С-пептид определяется через 10–19 лет после постановки диагноза, по сравнению с 9% людей, у которых СД1 диагностирован до 18 лет [4]. По полученным данным, у детей, заболевших СД1 в допубертатном возрасте, реже встречалась сохранная или нормальная секреция С-пептида натошак, в сравнении с детьми, которым диагноз был установлен в период пубертата. Особый интерес представляют пациенты с длительностью СД1 более 5 лет, имеющие определяемую секрецию С-пептида. В нашем исследовании в 3-й группе 23% пациентов имели определяемую базальную секрецию С-пептида. Исследование Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) показало, что у 33% детей при длительности СД менее 5 лет и у 3% при длительности заболевания от 5 до 15 лет стимулированный уровень С-пептида

был выше 0,2 нмоль/л (0,6 нг/мл) [24]. Среди наших пациентов с длительностью СД1 более 5 лет медиана стимулированного уровня С-пептида через 2 ч в группе с манифестацией в пубертате составила 1,97 нг/мл, а в допубертатном возрасте — 0,45 нг/мл.

DCCT также показало, что сохранная секреция эндогенного инсулина, оцениваемая по уровню С-пептида, улучшает клиническое течение СД1, а также приводит к снижению частоты развития острых и хронических осложнений заболевания [25]. Необходимы дальнейшие исследования с прицельным изучением групп пациентов с сохранной секрецией С-пептида, что может помочь в понимании физиологии истощения пула инсулин-продуцирующих клеток и разработке лекарственных препаратов, направленных на сохранение их функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании у детей с СД1 наблюдалась высокая частота выявления ААт, с длительностью СД1 более 5 лет около половины детей были серопозитивными — 54% случаев. В нашем исследовании GADA и ZnT8A показали высокую информативность на момент клинической манифестации СД1. Несмотря на определение 4 видов антител, доля серонегативных пациентов в нашей группе составила 23,7%, что может говорить о наличии у них идиопатического СД1 или об отрицательной серокон-

версии. Более высокие уровни С-пептида статистически значимо чаще встречались у пациентов с манифестацией в пубертате вне зависимости от длительности СД1. Несмотря на тенденцию к снижению количества пациентов с определяемым уровнем С-пептида с увеличением продолжительности заболевания, у 23% обследуемых детей выявляется сохранная функция β -клеток, что требует дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках исполнения государственного задания № 123021000040-9.

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

Участие авторов. Романенкова Е.М. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Зуфарова Ю.М. — написание текста, анализ и интерпретация данных; Сорокин Д.Ю. — написание текста, анализ и интерпретация данных; Еремина И.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, редактирование текста; Сечко Е.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, редактирование текста; Никанкина Л.В. — концепция и дизайн исследования, набор материала, редактирование текста; Лаптев Д.Н. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Keenan HA, Sun JK, Levine J, et al. Residual insulin production and pancreatic β -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*. 2010;59(11):2846-2853. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-0676>
- Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, et al. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia*. 2005;48(11):2221-2228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1949-2>
- Wang L, Lovejoy NF, Faustman DL. Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes as measured with an ultrasensitive C-peptide assay. *Diabetes Care*. 2012;35(3):465-470. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1236>
- Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, et al. Prevalence of detectable C-peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):476-481. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1952>
- Lachin JM, McGee P, Palmer JP. Impact of C-Peptide Preservation on Metabolic and Clinical Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 2014;63(2):739-748. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0881>
- Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Clinical impact of residual c-peptide secretion in type 1 diabetes on glycemia and microvascular complications [published correction appears in *Diabetes Care*. 2021 Feb 5] [published correction appears in *Diabetes Care*. 2021;44(4):1072]. *Diabetes Care*. 2021;44(2):390-398. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0567>
- Yu MG, Keenan HA, Shah HS, et al. Residual β cell function and monogenic variants in long-duration type 1 diabetes patients. *J Clin Invest*. 2019;129(8):3252-3263. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI127397>
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 145-154. [Sechko EA, Kuraeva TL, Zilberman LI, et al. Non-immune diabetes mellitus in children due to heterozygous mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY): data of 144 patients. *Diabetes mellitus*. 2022;25(2):145-154. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12819>
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(S27):7-19. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>
- Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. [Rossijskaja asociacija jendokrinologov. *Klinicheskie rekomendacii. Saharnyj diabetes 1 tipa u detej*. Moscow: Ministerstvo Zdravooohranenija Rossijskoj Federacii; 2021. (In Russ.)].
- Patel SK, Ma CS, Fourlanos S, Greenfield JR. Autoantibody-negative type 1 diabetes: A neglected subtype. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(5):295-305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.02.001>
- Vipin VP, Zaidi G, Watson K, et al. High prevalence of idiopathic (islet antibody-negative) type 1 diabetes among Indian children and adolescents [published correction appears in *Pediatr Diabetes*. 2022;23(4):527]. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(1):47-51. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13066>
- Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23):2473-2479. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6285>
- Bravis V, Kaur A, Walkey HC, et al. Relationship between islet autoantibody status and the clinical characteristics of children and adults with incident type 1 diabetes in a UK cohort. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020904. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020904>
- Głowińska-Olszewska B, Michalak J, Łuczyński W, et al. Organ-specific autoimmunity in relation to clinical characteristics in children with long-lasting type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(6):69-82. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0190>

17. Decochez K, Tits J, Coolens JL, et al. High frequency of persisting or increasing islet-specific autoantibody levels after diagnosis of type 1 diabetes presenting before 40 years of age. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 2000;23(6):838-844. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.6.838>
18. Wilmot-Roussel H, Lévy D-J, Carette C, et al. Factors associated with the presence of glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2 autoantibodies in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):244-249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.01.002>
19. Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(S1):525-530.
20. Тимофеев А.В., Горст К.А., Уваров В.Ю., и др. Диагностическая ценность применяющихся в России методов исследования антител к антигенам β-клеток. Классический иммунофлюоресцентный метод определения антител к островковым клеткам, радиоиммунный метод определения антител к глутаматдекарбоксилазе и иммуноферментные методы определения антител к тирозинфосфатазе и инсулину // *Сахарный диабет*. — 2016. Т. 19. — №4. — С. 331-340. [Timofeev AV, Gorst KA, Uvarov VY, et al. Diagnostic value of islet autoantibody assays practised in Russia. Classic immunofluorescence islet cell antibody assay, immunoradiometric glutamic acid decarboxylase antibody assay, and ELISA tyrosine phosphatase antibody and insulin antibody assays. *Diabetes mellitus*. 2016;19(4):331-340. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8032>
21. Zanone MM, Catalfamo E, Pietropaolo SL, et al. Glutamic acid decarboxylase and ICA512/IA-2 autoantibodies as disease markers and relationship to residual β-cell function and glycemic control in young type 1 diabetic patients. *Metabolism*. 2003;52(1):25-29. doi: <https://doi.org/10.1053/meta.2003.50003>
22. Cheng BW, Lo FS, Wang AM, et al. Autoantibodies against islet cell antigens in children with type 1 diabetes mellitus. *Oncotarget*. 2018;9(23):16275-16283. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24527>
23. Романенкова Е.М., Еремина И.А., Титович Е.В., и др. Уровень С-пептида и распространенность панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 155-165. [Romanenkova EM, Eremina IA, Titovich EV, et al. C-peptide levels and the prevalence of islets autoantibodies in children with type 1 diabetes mellitus with different duration of the disease. *Diabetes mellitus*. 2022;25(2):155-165. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12843>
24. Tsai EB, Sherry NA, Palmer JP, Herold KC. The rise and fall of insulin secretion in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49(2):261-270. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0100-8>
25. Hao W, Gitelman S, DiMeglio LA, et al. Fall in C-peptide during first 4 years from diagnosis of type 1 diabetes: Variable relation to age, HbA1c, and insulin dose. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1664-1670. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0360>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Романенкова Елизавета Михайловна [Elizaveta M. Romanenkova, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-8857>; Researcher ID: AAB-7186-2021; eLibrary SPIN: 6190-0118; e-mail: romanenkova@list.ru

Зуфарова Юлдуз Муроджоновна [Iulduz M. Zufarova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-0425>; Researcher ID: AGE-4004-2022; eLibrary SPIN: 7553-9512; e-mail: iulduzzufarova@gmail.com

Сорокин Даниил Юрьевич [Daniil Y. Sorokin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9815-2309>; Researcher ID: HJY-5714-2023; e-mail: daniilsorokin007@gmail.com

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

Сечко Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Sechko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-5572>; Researcher ID: S-4114-2016; Scopus Author ID: 55880018700; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3199-4998>; Researcher ID: AAL-8725-2021; Scopus Author ID: 57190192821; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: Nikankina.Larisa@endocrincentr.ru

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Романенкова Е.М., Зуфарова Ю.М., Сорокин Д.Ю., Еремина И.А., Сечко Е.А., Никанкина Л.В., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н. Профиль островковых аутоантител и остаточная функция бета-клеток в зависимости от возраста манифестации сахарного диабета 1 типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 204-212. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12955>

TO CITE THIS ARTICLE:

Romanenkova EM, Zufarova IM, Sorokin DY, Eremina IA, Sechko EA, Nikankina LV, Peterkova VA, Bezlepina OB, Laptev DN. Islet autoantibodies and residual beta-cell function in children with type 1 diabetes depending on age of manifestation. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(3):204-212. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12955>

Т-ЛИМФОЦИТЫ FOXP3+ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© И.В. Кологривова^{1*}, О.А. Кошельская¹, Т.Е. Сулова¹, О.А. Харитонов¹, О.А. Трубачева¹, Е.С. Кравченко¹, А.А. Дмитриуков^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск

ОБОСНОВАНИЕ. Одним из связующих патогенетических звеньев сахарного диабета 2 типа (СД2) и ишемической болезни сердца (ИБС) является хроническое низкоинтенсивное воспаление, которое ограничивают FoxP3+ Т-регуляторные лимфоциты.

ЦЕЛЬ. Изучить содержание FoxP3+CD25^{hi} и FoxP3+CD25^{lo} Т-лимфоцитов, субклеточной локализации FoxP3 и продукцию регуляторных цитокинов во взаимосвязи с клинико-метаболическими параметрами у пациентов с ИБС и СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное сравнительное исследование. Тяжесть атеросклероза оценивали путем расчета индекса Gensini Score по данным селективной коронароангиографии. Методом проточной цитометрии оценивали абсолютное и относительное содержание CD4+CD25^{hi}FoxP3+ и CD4+CD25^{lo}FoxP3+ Т-лимфоцитов в крови. Методом проточной цитометрии с визуализацией определяли перенос FoxP3 в ядро клеток. Методом мультиплексного анализа оценивали содержание цитокинов в сыворотке крови и надосадочной жидкости культур мононуклеарных лейкоцитов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Обследованы 57 пациентов с хронической ИБС, из них у 22 пациентов был диагностирован СД2. У пациентов с ИБС и СД2 было повышено содержание FoxP3+CD25^{lo}-клеток по сравнению с пациентами с ИБС без диабета (1,15 (0,98; 1,73) против 0,96 (0,60; 1,15)% ($p=0,046$); 1,48 (1,05; 1,97) против 1,07 (0,71; 1,42) $\times 10^7/\text{л}$ ($p=0,025$)). Пациенты с СД2 характеризовались более высоким уровнем переноса фактора FoxP3 в ядро FoxP3+CD25^{lo}-клеток (92,0 (86,4; 95,0) против 88,7 (80,0; 91,4)%, $p=0,040$) и повышением содержания хемокина CCL22 в сыворотке крови (912 (828; 1061) против 669 (585; 738) пг/мл, $p=0,022$) и надосадочной жидкости стимулированных липополисахаридом (ЛПС) культур мононуклеарных лейкоцитов (1189 (851; 1310) против 539 (437; 949) пг/мл, $p=0,038$), что коррелировало с содержанием CD4+CD25^{hi}FoxP3+ клеток ($R_s=0,587$; $p=0,044$) и индексом триглицериды/глюкоза ($R_s=0,587$; $p=0,044$). Выявленные изменения были наиболее выражены у пациентов с умеренно повышенными значениями Gensini Score (17–45 баллов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Мы впервые показали взаимосвязь между увеличением содержания FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов в периферической крови и доли FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов с ядерным расположением FoxP3 с выраженностью атеросклероза у пациентов с сочетанием ИБС и СД2. Эти данные обосновывают необходимость дальнейших исследований FoxP3+CD25^{lo}-клеток с целью подтверждения их диагностической ценности в качестве маркера воспалительного ответа в тканях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеросклероз; сахарный диабет 2 типа; FoxP3+ Т-лимфоциты; CCL22 хемокин; Gensini Score

T-LYMPHOCYTES FOXP3+ AND THEIR INTERCONNECTION WITH THE SEVERITY OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2: A PILOT STUDY

© Irina V. Kologrivova^{1*}, Olga A. Koshelskaya¹, Tatiana E. Suslova¹, Olga A. Kharitonova¹, Oksana A. Trubacheva¹, Elena S. Kravchenko¹, Alexey A. Dmitriukov^{1,2}

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

BACKGROUND: One of the common pathogenic links of diabetes mellitus type 2 (T2DM) and coronary artery disease (CAD) is chronic low-grade inflammation, restricted by FoxP3+ T-regulatory lymphocytes.

AIM: To investigate the numbers of FoxP3+CD25^{hi} and FoxP3+CD25^{lo} T-lymphocytes, the subcellular localization of FoxP3 in them, and the production of the main cytokines in relation to clinical and metabolic parameters in patients with association of CAD and T2DM.

MATERIALS AND METHODS: An observational single-center single-stage comparative study was conducted. The severity of atherosclerosis was assessed by calculating the Gensini Score index after coronary angiography. Absolute numbers and frequencies of CD4+CD25^{hi}FoxP3+ and CD4+CD25^{lo}FoxP3+ T-lymphocytes were assessed in peripheral blood by flow cytometry. Imaging flow cytometry was used to determine the degree of FoxP3 translocation to the cell's nucleus.

Concentration of cytokines in blood serum and supernatants of mononuclear leukocytes' cultures was determined by the multiplex analysis.

RESULTS: We recruited 57 patients with chronic CAD. Of these, T2DM was diagnosed in 22 patients. In patients with CAD and T2DM, the absolute numbers and frequencies of FoxP3+CD25^{lo} cells were increased compared to patients with CAD without diabetes (1.15 (0.98; 1.73) vs. 0.96 (0.60; 1.15)% ($p=0.046$); 1.48 (1.05; 1.97) vs. 1.07 (0.71; 1.42) $\times 10^7/L$ ($p=0.025$)). Patients with T2DM also had a higher level of translocation of FoxP3 to the nucleus of FoxP3+CD25^{lo} cells (92.0 (86.4; 95.0) vs. 88.7 (80.0; 91.4)%, $p=0.040$) and increased concentration of the chemokine CCL22 both in blood serum (912 (828; 1061) vs. 669 (585; 738) pg/mL, $p=0.022$) and supernatants of LPS-stimulated mononuclear leukocyte cultures (1189 (851; 1310) vs. 539 (437; 949) pg/mL, $p=0.038$), which correlated with the presence of CD4+CD25^{hi}FoxP3+ cells ($R_s=0.587$; $p=0.044$) and the triglyceride/glucose index ($R_s=0.587$; $p=0.044$). The identified changes were most pronounced in patients with moderately elevated values on the Gensini Score (17–45 points).

CONCLUSION: We are the first to show association between the numbers of FoxP3+CD25^{lo}-lymphocytes in peripheral blood and an increase in the nuclear translocation of FoxP3 in them with the severity of atherosclerosis in patients with association of CAD and T2DM. These data justify the necessity of the further investigation of the diagnostic significance of FoxP3+CD25^{lo}-cells as biomarkers of tissue inflammation.

KEYWORDS: atherosclerosis; diabetes mellitus type 2; FoxP3+ T-lymphocytes; CCL22 chemokine; Gensini Score

ОБОСНОВАНИЕ

Атеросклероз представляет собой хроническое заболевание, сопровождающееся накоплением липидов и воспалением в стенке сосуда. Развитие атеросклероза и сахарного диабета (СД) взаимосвязано на клеточном, молекулярном и эпигенетическом уровнях. При этом для пациентов с СД характерно осложненное и быстро прогрессирующее течение атеросклероза [1]. Пациентам с недостаточным контролем гликемии свойственен более высокий риск развития сосудистых событий, чем для тех, у которых целевой уровень гликемии был достигнут [2].

Как известно, хроническое низкоинтенсивное воспаление является общей патофизиологической особенностью и атеросклероза, и СД 2 типа (СД2) [1]. Учитывая, что ряд терапевтических подходов, направленных на подавление воспаления, показал свою эффективность в снижении кардиоваскулярного риска у пациентов с СД и без него [3], важным является понимание закономерностей развития воспаления при атеросклерозе и их взаимосвязи с метаболическим статусом больных.

Интерес представляют Т-регуляторные (Treg) лимфоциты, которые за счет различных межклеточных взаимодействий, секреторной активности и метаболического репрограммирования способны ограничивать воспаление и развитие атеросклероза [4]. По мере прогрессирования атеросклероза происходит накопление Treg-лимфоцитов в бляшке, где они регулируют сложные межклеточные взаимоотношения, включая подавление активности провоспалительных Т-клеточных субпопуляций, переключение фенотипа макрофагов, снижение эффективности презентации антигена, стимуляцию пролиферации гладкомышечных клеток и увеличение продукции коллагена [5].

В соответствии с данными проведенного метаанализа пациенты с СД2 характеризовались снижением содержания CD4+CD25+Foxp3+Treg-лимфоцитов, что еще более усугублялось при наличии макро- и микрососудистых осложнений [6]. Однако в проанализированных работах изучалось только относительное содержание Treg-лимфоцитов, без подсчета их абсолютного количества.

FoxP3 является основным транскрипционным фактором Treg-лимфоцитов и необходим для их созрева-

вания и проявления иммуносупрессорной функции. Было показано, что его локализация внутри клетки может различаться, а перенос в ядро является неотъемлемым атрибутом нормальной активности Treg [7]. В настоящее время сведения о влиянии нарушений метаболизма на уровень переноса FoxP3 в ядро клеток у пациентов с сочетанием атеросклероза и СД2 отсутствуют.

В последнее время появляется все больше сведений о популяции FoxP3+ Т-лимфоцитов, которые практически не несут на своей мембране молекулы CD25, или они присутствуют лишь в малом количестве (FoxP3+CD25^{lo}CD4+ Т-лимфоциты) [7, 8]. Число данных клеток было повышено у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как СД 1 типа (СД1) и системная красная волчанка [8]. Выдвигается предположение, что FoxP3+CD25^{lo} Т-клетки могут представлять собой новый клеточный маркер недавнего аутоиммунного или цитокин-опосредованного воспалительного ответа в тканях.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования стало изучение содержания FoxP3+CD25^{hi} и FoxP3+CD25^{lo} Т-лимфоцитов, доли клеток с внутриядерной локализацией FoxP3 и продукции основных регуляторных цитокинов во взаимосвязи с клинико-метаболическими параметрами у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и СД2 в сравнении с пациентами с ИБС без СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование выполнено в НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск.

Время исследования. В исследование вошли пациенты, обследованные с 03.2021 по 05.2022.

Изучаемые популяции

Для оценки свойств FoxP3+ Т-лимфоцитов были сформированы две выборки пациентов: основная группа и группа сравнения.

Основная группа формировалась с учетом следующих критериев.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте 40–70 лет;
- хроническая ИБС со стабильной стенокардией II–III ФК;
- показания для проведения селективной коронароангиографии;
- СД2.

Критерии исключения:

- любое острое сердечно-сосудистое осложнение или аортокоронарное шунтирование, перенесенные менее 6 мес назад;
- любое острое воспалительное заболевание, перенесенное менее 1 мес назад;
- тяжелая сопутствующая патология или онкологическое заболевание;
- инсулиноотерапия;
- СД1;
- отказ от участия в исследовании.

Группа сравнения формировалась с учетом следующих критериев:

- мужчины и женщины в возрасте 40–70 лет;
- хроническая ИБС со стабильной стенокардией II–III ФК;
- показания для проведения селективной коронароангиографии.

Критерии исключения:

- СД1 и СД2;
- любое острое сердечно-сосудистое осложнение или аортокоронарное шунтирование, перенесенные менее 6 мес назад;
- любое острое воспалительное заболевание, перенесенное менее 1 мес назад;
- тяжелая сопутствующая патология или онкологическое заболевание;
- отказ от участия в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборки формировалась путем сплошного включения наблюдений.

Дизайн исследования

Исследование являлось наблюдательным одноцентровым одномоментным сравнительным.

Методы

Диагноз СД2 устанавливался в соответствии с критериями современной классификации СД [9]. Всем пациентам проводилась ангиография на ангиографическом комплексе Artis one и Digitron-3NAC компьютерной системе (Siemens Shenzhen Magnetic Resonance Ltd., Shenzhen, China). Тяжесть коронарного атеросклероза оценивали путем расчета индекса Gensini Score.

Взятие венозной крови проводили утром натощак и через 2 ч после стандартной пищевой нагрузки. Мононуклеарные лейкоциты получали из крови с гепарином методом центрифугирования на градиенте плотности (Histopaque 1077, Sigma Aldrich, США). Для оценки содержания FoxP3+ Т-лимфоцитов клетки окрашивали моноклональными антителами, мечеными флуорохромами: анти-CD4-FITC, анти-CD25-APC, анти-FoxP3-PE (Becton Dickinson, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Пробы анализировали на проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с помощью

программного обеспечения CellQuestPro (BD Biosciences, США). Оценку количества клеток с переносом FoxP3 в ядро проводили методом проточной цитометрии с визуализацией (прибор Amnis FlowSight (Luminex, США)) с добавлением в панель моноклональных антител, связанных с красителями, 7-аминоактиномицина D (7-AAD) для окрашивания ядра. Результаты выражали в виде доли положительно окрашенных клеток от искомой популяции клеток в процентах. Рассчитывали абсолютное количество клеток в периферической крови по данным общего анализа крови.

Мононуклеарные лейкоциты периферической крови инкубировали на полной среде RPMI (Sigma, США) в концентрации 10^6 клеток на 1 мл среды при 37 °C и 5% CO₂. Оценивали спонтанную и стимулированную липополисахаридом (ЛПС) (10 мкг/мл; Sigma, США) секрецию цитокинов. Надосадочную жидкость клеточных культур собирали через 24 ч. Определение содержания цитокинов и хемокинов в сыворотке крови и надосадочной жидкости клеточных культур проведено с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ. Мультиплексный анализ проводился на приборе FLEXMAP 3D (Luminex Corporation, США) с использованием набора MILLIPLEX map Human Cytokine/Chemokine Panel I для определения 38 аналитов в соответствии с рекомендациями производителя и программного обеспечения MILLIPLEX Analyst 5.1 (MERCK, Millipore, Milliplex; США).

Концентрацию глюкозы определяли гексокиназным методом. Иммунотурбидиметрическим методом определяли процентное содержание гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови (DiaSys, Германия). В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание инсулина (AccuBind, США). Исследовали липидный спектр крови (содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), соотношение ХС-ЛНП/ХС-ЛВП) (наборы ЗАО «Диакон-ДС», Россия). Определяли степень инсулинорезистентности путем расчета индекса НОМА (Homeostasis model assessment; глюкоза натощак × инсулин натощак / 22,5) и расчета соотношения ТГ/глюкоза (Ln (ТГ (мг/дл) × глюкоза натощак (мг/дл)/2) [10].

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Для проверки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Результаты представляли в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]). Оценку статистической значимости различий количественных показателей в независимых группах пациентов проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Частоты встречаемости в независимых группах пациентов сравнивали по χ^2 -критерию Пирсона или по точному критерию Фишера. Для оценки взаимосвязи признаков использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (Rs). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен на заседании комитета по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 210 от 18.02.2021) и составлен в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 57 пациентов с документированной хронической ИБС, в том числе 22 пациента с СД2, и 35 пациентов без СД, которые составили группу сравнения. На первом этапе у 37 пациентов мы проводили исследование содержания FoxP3+-клеток и продукции цитокинов. На втором этапе исследования у 34 пациентов был проведен анализ транслокации фактора транскрипции FoxP3 в ядро. Характеристика пациентов представлена в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов для анализа содержания FoxP3+-клеток и продукции цитокинов

Параметры	Пациенты с сочетанием ИБС и СД2 (n=17)	Пациенты с ИБС без СД (n=20)	p
Пол (муж/жен), n (%)	3/14 (17,6/82,4)	12/8 (60,0/40,0)	0,018
Возраст, лет	65,0 [62,0; 68,0]	64,0 [58,0; 66,0]	0,220
Продолжительность ИБС, лет	5,0 [3,0; 10,5]	4,0 [2,0; 8,0]	0,305
Продолжительность СД2, лет	9,5 [3,0; 12,0]	-	-
АГ, n (%)	17 (100)	20 (100)	0,999
Продолжительность АГ, лет	18,0 [10,5; 35,0]	15,0 [5,0; 21,0]	0,182
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	134,0 [115; 140]	123,0 [112; 134]	0,257
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	70,0 [64,0; 78,0]	77,0 [65,0; 80,0]	0,257
Курение, n (%)	2 (11,7)	7 (35,0)	0,137
ИМТ, кг/м ²	31,6 [29,7; 34,6]	29,4 [26,2; 31,1]	0,022
Окружность талии, см	103,8 [97,5; 117,5]	98,0 [93,0; 106]	0,142
Gensini Score, баллы	26,5 [15,0; 56,5]	16,8 [2,5; 38,0]	0,311
Статины, n (%)	14 (82,4)	16 (80)	0,998

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Клиническая характеристика групп пациентов для анализа транслокации фактора FoxP3 в ядро

Параметры	Пациенты с сочетанием ИБС и СД2 (n=12]	Пациенты с ИБС без СД (n=22]	p
Пол (муж/жен), n (%)	7/5 (58,3/41,7)	18/4 (81,8/18,2)	0,224
Возраст, лет	67 [61,5; 70]	61 [55; 66]	0,049
Продолжительность ИБС, лет	8 [3; 9]	3 [2; 9]	0,309
Продолжительность СД2, лет	6 [3; 10,5]	-	-
АГ, n (%)	12 (100)	21 (95,5)	0,999
Продолжительность АГ, лет	17,5 [11; 20]	16 [15; 20]	0,958
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	134 [108; 149]	128 [120; 137]	0,842
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	70 [65; 78]	77 [65; 82]	0,220
Курение, n (%)	3 (25)	11 (50)	0,266
ИМТ, кг/м ²	30,7 [26,5; 33,3]	28,0 [25,7; 32,4]	0,423
Окружность талии, см	105,0 [96,0; 113]	100,5 [93,0; 112,0]	0,749
Gensini Score, баллы	30,5 [15,0; 46,0]	30,5 [15,0; 46,0]	0,254
Статины, n (%)	10 (83,3)	19 (86,4)	0,998

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 3. Основные параметры углеводного и липидного обмена

Показатель	Пациенты с сочетанием ИБС и СД2 (n=22)	Пациенты с ИБС без СД (n=35)	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,0 [5,9; 7,9]	5,3 [4,9; 5,8]	<0,001
Глюкоза постприандиальная, ммоль/л	9,3 [8,0; 14,1]	6,1 [5,4; 7,0]	<0,001
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	5,3 [3,7; 7,5]	5,7 [2,2; 9,3]	0,966
Инсулин постприандиальный, мкМЕ/мл	15,2 [9,8; 26,1]	15,4 [8,8; 39,4]	0,830
Индекс НОМА	1,6 [1,1; 2,2]	1,3 [0,6; 2,1]	0,332
Гликированный HbA _{1c} , %	7,1 [6,5; 8,3]	6,1 [5,7; 6,5]	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	4,1 [3,1; 5,0]	4,1 [3,2; 5,3]	0,678
Триацилглицериды, ммоль/л	1,7 [1,2; 2,0]	1,4 [1,1; 2,2]	0,332
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,4 [1,4; 2,9]	2,4 [1,8; 3,2]	0,489
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,0 [0,9; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	0,801
ХС-ЛНП/ХС-ЛВП	1,8 [1,5; 2,9]	2,2 [1,5; 3,1]	0,430
ТГ/ХС-ЛВП	1,6 [1,3; 1,9]	1,4 [1,0; 2,1]	0,575
Индекс ТГ/глюкоза	4,0 [3,9; 4,1]	3,8 [3,6; 4,0]	0,017

Примечание. НОМА - Homeostasis Model Assessment; ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет.

Все пациенты находились на регулярной кардиоактивной терапии, приближающейся к оптимальной. Уровень артериального давления (АД) на фоне проводимого лечения не превышал 140/90 мм рт.ст. Существенных межгрупповых различий в использовании основных групп кардиоактивных препаратов не обнаружено. Сахароснижающая терапия у пациентов с СД2 включала бигуаниды (86,4%), препараты сульфонилмочевин (63,6%) и глиптины (13,6%).

В исследуемых на содержание в крови FoxP3+-клеток независимых группах пациентов количественные соотношения мужчин и женщин были несопоставимы: среди пациентов с СД2 было 3 мужчин и 14 женщин, а среди пациентов с ИБС без СД2 — 12 мужчин и 8 женщин (табл. 1), причем женщины характеризовались большим индексом массы тела (ИМТ). В группах пациентов, у которых мы исследовали перенос фактора FoxP3 в ядро, пациенты с СД2 были несколько старше, чем пациенты без диабета (табл. 2). Наблюдаемые различия соответствуют закономерностям, наблюдаемым в популяции в целом [10], поэтому при дальнейшем анализе мы провели коррекцию показателя FoxP3+-лимфоциты на имеющиеся межгрупповые различия по полу, возрасту и ИМТ.

Группа пациентов с СД2 характеризовалась более высокими значениями индекса ТГ/глюкоза, косвенно отражающего уровень инсулинорезистентности, по сравнению с группой пациентов с ИБС без СД (табл. 3).

Мы выявили повышение абсолютного содержания лимфоцитов в группе с сочетанием ИБС и СД2 (табл. 4). Группа пациентов с ИБС и СД2 характеризовалась более высоким абсолютным содержанием общей субпопуляции FoxP3+CD4+-лимфоцитов и FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов (табл. 4). После коррекции показателей по полу и ИМТ содержание лимфоцитов оказалось сопоставимым, в то время как абсолютное содержание FoxP3+CD4+-лимфоцитов и FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов и доля FoxP3+CD25^{lo}-клеток у пациентов с СД2

были выше, чем у пациентов без СД (табл. 4). Увеличение содержания субпопуляции FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов, но не классических FoxP3+CD25^{lo} Treg-лимфоцитов у пациентов с ИБС при наличии СД2 соответствует изменениям при воспалительных аутоиммунных патологиях [8].

При изучении внутриядерной транслокации FoxP3 в группе пациентов с сочетанием ИБС и СД2 наблюдалось увеличение относительного количества FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов и абсолютного количества как FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов, так и FoxP3+CD25^{hi}-лимфоцитов с внутриядерным расположением FoxP3 по сравнению с пациентами без СД (табл. 5). После коррекции показателей по возрасту единственным параметром, по которому различались пациенты с наличием и отсутствием СД2, оказалась доля FoxP3+CD25^{lo}-клеток с FoxP3, расположенным в ядре (табл. 5). Таким образом, мы впервые показали не только увеличение содержания данных клеток, но и изменение их функционального потенциала по сравнению с пациентами без СД.

Пациенты с сочетанием ИБС и СД2 характеризовались увеличением сывороточного содержания хемокина CCL22 (C-C Motif Chemokine Ligand 22) и TNF-α, а также увеличением содержания CCL22 в надосадочной жидкости суточных культур мононуклеарных лейкоцитов, стимулированных ЛПС (рис. 1), что свидетельствует о вкладе клеток периферической крови в изменение системной концентрации данного хемокина.

В общей группе пациентов с ИБС мы выявили взаимосвязь средней силы между концентрацией CCL22 в надосадочной жидкости суточных культур мононуклеарных лейкоцитов, стимулированных ЛПС, и значениями индекса ТГ/глюкоза ($R_s=0,620$; $p=0,024$), а также между относительным количеством FoxP3+CD25^{hi}-лимфоцитов в периферической крови и сывороточной концентрацией CCL22 ($R_s=0,587$; $p=0,044$).

Только у пациентов без СД имелась тенденция к взаимосвязи Gensini Score с относительным количеством

Таблица 4. Содержание FoxP3+ Т-лимфоцитов в периферической крови

Показатели	Пациенты с сочетанием ИБС и СД2 (n=15)	Пациенты с ИБС без СД (n=20)	p
Лимфоциты, %	38,2 [34,4; 41,2]	33,7 [26,3; 45,1]	0,118
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,6 [2,4; 2,8]	2,2 [1,7; 2,5]	0,005
FoxP3+CD4+, %	3,38 [2,27; 4,23]	2,28 [1,86; 3,67]	0,107
FoxP3+CD4+, $\times 10^7/\text{л}$	4,82 [3,27; 5,73]	2,93 [1,80; 4,90]	0,020
FoxP3+CD25 ^{hi} , %	1,69 [1,18; 2,25]	1,39 [0,95; 2,56]	0,382
FoxP3+CD25 ^{hi} , $\times 10^7/\text{л}$	2,80 [1,93; 3,28]	1,87 [1,16; 2,62]	0,179
FoxP3+CD25 ^{lo} , %	1,66 [1,34; 2,46]	1,18 [0,81; 1,51]	0,080
FoxP3+CD25 ^{lo} , $\times 10^7/\text{л}$	1,24 [0,90; 1,77]	0,84 [0,65; 1,27]	0,008
Показатели после коррекции по полу и ИМТ			
Лимфоциты, %	35,5 [33,0; 36,9]	37,3 [27,1; 44,4]	0,598
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,5 [2,2; 2,7]	2,2 [2,0; 2,5]	0,133
FoxP3+CD4+, %	2,72 [1,97; 4,06]	2,27 [1,76; 2,61]	0,114
FoxP3+CD4+, $\times 10^7/\text{л}$	3,53 [2,42; 4,69]	2,24 [1,80; 3,57]	0,036
FoxP3+CD25 ^{hi} , %	1,52 [1,05; 2,30]	1,33 [0,90; 2,38]	0,419
FoxP3+CD25 ^{hi} , $\times 10^7/\text{л}$	2,21 [1,94; 3,28]	1,41 [1,09; 2,64]	0,122
FoxP3+CD25 ^{lo} , %	1,15 [0,98; 1,73]	0,96 [0,60; 1,15]	0,046
FoxP3+CD25 ^{lo} , $\times 10^7/\text{л}$	1,48 [1,05; 1,97]	1,07 [0,71; 1,42]	0,025

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; процент клеток указан от общего количества CD4+ Т-лимфоцитов.

Таблица 5. Распределение клеток по субклеточной локализации FoxP3

Показатели	Пациенты с сочетанием ИБС и СД2 (n=12)	Пациенты с ИБС без СД (n=22)	p
FoxP3+CD25 ^{hi} клетки с внутриядерной локализацией FoxP3, %	98,4 [97,8; 98,7]	97,8 [95,8; 98,2]	0,131
FoxP3+CD25 ^{hi} клетки с внутриядерной локализацией FoxP3, $\times 10^7/\text{л}$	7,1 [4,7; 9,7]	4,2 [2,6; 6,7]	0,036
FoxP3+CD25 ^{lo} клетки с внутриядерной локализацией FoxP3, %	95,9 [90,0; 97,3]	85,4 [80,6; 92,0]	0,004
FoxP3+CD25 ^{lo} клетки с внутриядерной локализацией FoxP3, $\times 10^7/\text{л}$	1,5 [0,6; 2,5]	0,8 [0,5; 1,0]	0,048
Показатели после коррекции по возрасту			
FoxP3+CD25 ^{hi} клетки с внутриядерной локализацией FoxP3, %	99,1 [97,8; 99,6]	98,0 [96,0; 99,0]	0,113
FoxP3+CD25 ^{hi} клетки с внутриядерной локализацией FoxP3, $\times 10^7/\text{л}$	5,7 [5,2; 10,6]	4,2 [3,3; 6,5]	0,175
FoxP3+CD25 ^{lo} клетки с внутриядерной локализацией FoxP3, %	92,0 [86,4; 95,0]	88,7 [80,0; 91,4]	0,040
FoxP3+CD25 ^{lo} клетки с внутриядерной локализацией FoxP3, $\times 10^7/\text{л}$	0,9 [0,7; 1,3]	0,8 [0,4; 1,1]	0,152

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; процент клеток указан от общего количества FoxP3+CD25^{hi}- и FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов, соответственно.

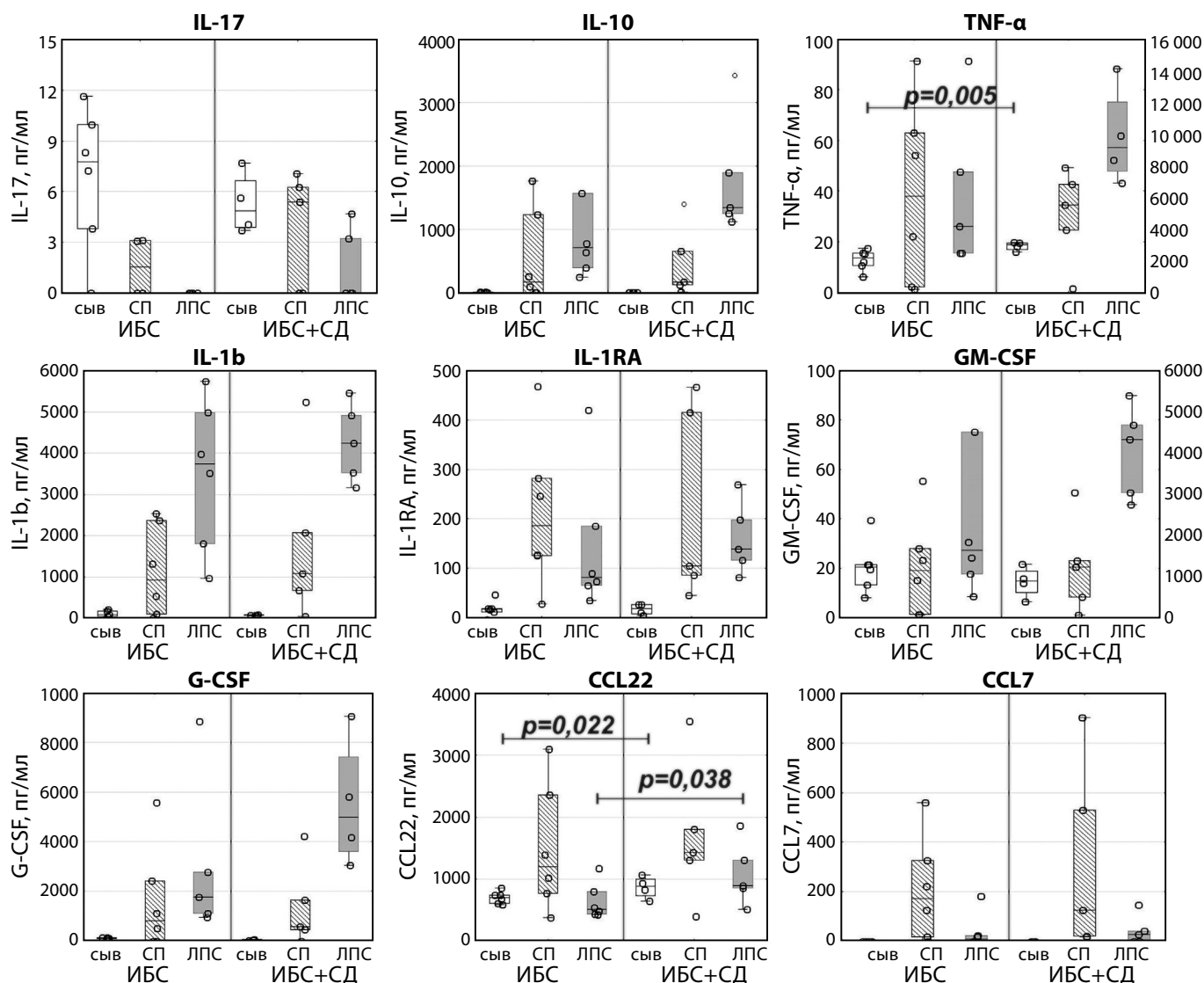


Рисунок 1. Содержание ключевых цитокинов и хемокинов в сыворотке и надосадочной жидкости суточных культур мононуклеарных лейкоцитов.

Примечание. IL-17 — интерлейкин-17, IL-10 — интерлейкин-10, TNF- α — фактор некроза опухолей α , IL-1b — интерлейкин-1b, IL-1RA — интерлейкин-1RA, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, CCL22 — C-C-хемокиновый лиганд 22, CCL7 — C-C-хемокиновый лиганд 7.

FoxP3+CD25^{hi} Treg-клеток с внутриядерным расположением FoxP3 ($R_s=-0,471$; $p=0,076$). При сочетании ИБС с СД2 наиболее сильная взаимосвязь была выявлена между Gensini Score и абсолютным количеством лимфоцитов ($R_s=0,564$; $p=0,015$), а также содержанием ХС-ЛВП ($R_s=-0,515$; $p=0,029$).

Мы разделили всю группу пациентов с ИБС на подгруппы в зависимости от величины тертилей Gensini Score: первый тертиль (Gensini Score < 17 баллов; низкие значения Gensini Score); второй тертиль (Gensini Score 17–45 баллов; средние значения Gensini Score); третий тертиль (Gensini Score > 45 баллов; высокие значения Gensini Score). Следует отметить, что тертили в нашей выборке оказались близкими к таковым в крупномасштабных исследованиях [11].

У пациентов с СД2 и без СД различались значения индекса ТГ/глюкоза (у пациентов первого тертиля) (табл. 6), тогда как межгрупповых различий метаболических показателей в зависимости от величины Gensini Score у пациентов с СД выявлено не было (табл. 6).

При анализе данных проточной цитометрии и проточной цитометрии с визуализацией оказалось, что для пациентов с ИБС и СД2 со средними значениями Gensini

Score (2-й тертиль Gensini Score) была характерна тенденция к увеличению абсолютного содержания FoxP3+CD25^{hi} и FoxP3+CD25^{lo} Т-клеток с FoxP3, расположенных в ядре, по сравнению с пациентами с низкими значениями Gensini Score, а также увеличению абсолютного содержания FoxP3+CD25^{lo} Т-лимфоцитов, содержания FoxP3+CD25^{hi} и FoxP3+CD25^{lo} Т-клеток с переносом FoxP3 в ядро и относительного содержания FoxP3+CD25^{lo} Т-клеток с переносом FoxP3 в ядро по сравнению с пациентами без СД (табл. 7). У пациентов со средними значениями Gensini Score без диабета мы выявили тенденцию к снижению относительного содержания FoxP3+CD25^{lo} Т-лимфоцитов по сравнению с пациентами с низкими значениями Gensini Score (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство сведений о функционировании FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов опирается на оценку их процентного содержания и не учитывает субпопуляцию FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов [5]. В нашем пилотном исследовании мы впервые выявили увеличение абсолютного содержания FoxP3+ Т-лимфоцитов у пациентов

Таблица 6. Параметры углеводного и липидного обмена в зависимости от величины Gensini Score у пациентов с наличием и отсутствием сахарного диабета 2 типа

Параметр	Gensini Score <17 баллов (1-й тертиль)		Gensini Score 17–45 баллов (2-й тертиль)		Gensini Score >45 баллов (3-й тертиль)	
	ИБС+СД2	ИБС	ИБС+СД2	ИБС	ИБС+СД2	ИБС
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,8 [5,7; 8,5]#	5,1 [4,8; 5,4]	7,2 [6,7; 8,1]#	5,3 [5,1; 5,8]	6,0 [5,9; 7,3]	5,7 [5,2; 6,3]
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	13,4 [8,5; 14,1]#	5,5 [5,0; 6,7]	10,2 [8,7; 14,4]#	5,9 [5,5; 6,9]	7,7 [6,6; 12,3]	6,4 [5,9; 8,6]
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	8,3 [7,3; 10,2]	9,0 [7,3; 12,2]	5,4 [4,0; 6,4]	5,4 [4,4; 6,1]	4,1 [2,9; 7,7]	2,2 [1,8; 5,6]*
Инсулин постпрандиальный, мкМЕ/мл	15,5 [15,3; 27,5]	17,1 [11,0; 41,3]	22,4 [13,0; 33,3]	13,0 [10,5; 37,5]	11,1 [5,8; 15,4]	10,1 [7,1; 27,0]
Индекс НОМА	2,6 [2,2; 4,2]	2,0 [1,6; 2,9]	1,8 [1,4; 2,1]	1,3 [1,3; 1,5]	1,2 [1,0; 1,3]	0,6 [0,5; 1,3]*
Гликированный HbA _{1c} , %	7,1 [5,6; 11,3]	6,2 [5,8; 6,9]	7,3 [6,3; 8,3]#	5,7 [5,5; 6,1]*	7,2 [6,5; 11,2]#	6,2 [6,0; 6,6]**
Общий холестерин, ммоль/л	3,8 [3,3; 5,6]	5,2 [4,3; 6,3]	4,5 [3,5; 4,7]	3,8 [3,3; 5,2]	3,3 [2,9; 5,3]	3,9 [3,1; 4,3]*
Триацилглицериды, ммоль/л	2,1 [2,0; 2,3]	1,3 [1,1; 1,3]	1,6 [1,1; 1,8]	1,4 [1,2; 1,7]	1,5 [1,0; 2,0]	1,5 [1,1; 2,1]
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,0 [1,5; 2,9]	3,2 [2,5; 4,1]	2,5 [1,8; 2,9]	2,3 [1,4; 2,7]	1,9 [1,3; 3,5]	1,9 [1,8; 2,4]*
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [1,0; 1,3]	1,0 [0,9; 1,6]	1,1 [0,9; 1,2]	1,0 [0,7; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]
ХС-ЛНП/ХС-ЛВП	1,8 [1,6; 2,2]	2,8 [1,8; 3,4]	2,1 [1,3; 3,0]	2,2 [1,3; 3,3]	1,9 [1,8; 3,0]	1,9 [1,8; 2,4]
ТГ/ХС-ЛВП	1,7 [1,3; 2,6]	1,1 [0,8; 2,9]	1,7 [0,7; 2,0]	1,3 [1,1; 1,8]	1,4 [1,3; 2,0]	1,8 [1,0; 2,1]
Индекс ТГ/глюкоза	4,0 [4,0; 4,2]#	3,8 [3,6; 4,0]	3,9 [3,8; 4,1]	3,8 [3,7; 3,9]	3,9 [3,8; 4,0]	4,0 [3,6; 4,1]

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; * — $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони по сравнению с 1-м тертилем; ** — $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони по сравнению со 2-м тертилем; # — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с ИБС без СД2 из одного и того же тертиля Gensini Score.

с сочетанием ИБС и СД2 по сравнению с пациентами с ИБС без нарушений углеводного обмена. Это было обусловлено в первую очередь увеличением содержания субпопуляции FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов, которой до настоящего времени уделялось мало внимания.

Ferreira R.C. и соавт. (2017) показали, что эти клетки обладают схожими чертами с Treg-лимфоцитами, такими как деметилирование FoxP3, конститутивная экспрессия транскрипционного фактора Helios (маркер Treg тимического происхождения) в большинстве клеток и неспособность к продукции цитокина IL-2 [8]. Отличием от конвенционных CD127^{lo}CD25^{hi}FoxP3+ Treg-лимфоцитов являлась сниженная экспрессия Treg-ассоциированных молекул (FoxP3 и CTLA-4). Из чего авторы сделали вывод о том, что эти клетки являются заключительной стадией жизненного цикла Treg-лимфоцитов. Причем хроническая стимуляция в ходе активного аутоиммунного воспаления приводит к увеличению их количества [8].

В соответствии с полученными нами данными более выраженное хроническое низкоинтенсивное воспаление при СД2, проявляющееся у обследованных пациентов с ИБС увеличением сывороточной концентрации TNF- α , ассоциируется также с увеличением абсолютного количества FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов в периферической крови и сопровождается увеличением переноса FoxP3 в их ядро. Ранее сведений об увеличении содержания данной клеточной субпопуляции у пациентов с СД2 получено не было. В то же время показано, что для пациентов с СД2 характерно снижение относительного содержания CD4+CD25+FOXP3+ Treg-лимфоцитов [12]. Другой группой исследователей было обнаружено, что содержание Treg-лимфоцитов снижается при продолжительности СД2 более 10 лет [13]. Медиана длительности СД у пациентов, вошедших в наше исследование, была менее 10 лет, но превышала 5 лет. Можно предположить, что выявленное нами увеличение количества FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов является промежуточным этапом и свидетельствует об истощении регуляторного

Таблица 7. Характеристика FoxP3+CD25^{hi}- и FoxP3+CD25^{lo}-клеток в зависимости от величины Gensini Score у пациентов с наличием и отсутствием сахарного диабета 2 типа

Параметр	Gensini Score <17 баллов (1-й тертиль)		Gensini Score 17–45 баллов (2-й тертиль)		Gensini Score >45 баллов (3-й тертиль)	
	ИБС+СД2	ИБС	ИБС+СД2	ИБС	ИБС+СД2	ИБС
FoxP3+CD4+, %	2,6 [2,4; 2,7]	2,3 [2,0; 2,7]	2,4 [1,6; 4,6]	2,1 [1,7; 2,6]	3,6 [2,8; 4,9]	1,7 [0,6; 2,7]
FoxP3+CD4+, ×10 ⁷ /л	2,4 [2,2; 3,7]	2,1 [1,8; 2,8]	3,5 [2,5; 7,3]	2,9 [2,0; 3,7]	4,1 [3,4; 5,2]	2,4 [1,0; 4,5]
FoxP3+CD25 ^{hi} , %	1,5 [1,1; 1,9]	1,3 [1,0; 1,6]	1,5 [1,0; 2,1]	2,1 [1,4; 3,1]	2,0 [1,5; 2,7]	1,2 [0,5; 1,8]
FoxP3+CD25 ^{hi} , ×10 ⁷ /л	1,9 [1,3; 3,1]	1,3 [1,0; 1,6]	2,9 [2,0; 4,0]	2,0 [1,2; 3,9]	2,1 [2,0; 3,0]	1,7 [1,0; 3,1]
FoxP3+CD25 ^{lo} , %	1,1 [1,1; 1,2]	1,3 [1,0; 1,2]	1,4 [1,0; 1,7]	0,6 [0,5; 1,1]*	1,4 [1,0; 1,9]	0,6 [0,4; 0,8]
FoxP3+CD25 ^{lo} , ×10 ⁷ /л	1,1 [1,0; 1,1]	1,3 [0,9; 1,4]	1,7 [1,4; 2,1]#	0,8 [0,6; 0,9]	1,7 [1,4; 2,4]	1,0 [0,6; 1,6]
FoxP3+CD25 ^{hi} клетки с внутриядерной локализацией FoxP3, %	98,7 [97,8; 99,9]	98,9 [98,4; 99,2]	99,6 [99,1; 99,6]	97,9 [95,8; 99,7]	98,6 [97,9; 99,3]	97,9 [97,3; 98,2]
FoxP3+CD25 ^{hi} клетки с внутриядерной локализацией FoxP3, ×10 ⁷ /л	5,0 [1,4; 5,3]	3,7 [2,8; 5,9]	7,6 [7,0; 13,5]*#	6,2 [2,2; 6,8]	5,3 [2,7; 14,1]	3,7 [3,4; 5,4]
FoxP3+CD25 ^{lo} клетки с внутриядерной локализацией FoxP3, %	82,8 [79,7; 91,5]	88,1 [84,3; 90,0]	94,7 [92,7; 95,3]#	88,7 [70,2; 91,4]	92,4 [74,5; 100]	90,2 [85,1; 92,1]
FoxP3+CD25 ^{lo} клетки с внутриядерной локализацией FoxP3, ×10 ⁷ /л	0,7 [0,6; 0,7]	1,1 [0,8; 1,2]	1,3 [1,2; 1,3]*#	0,8 [0,3; 0,9]	0,8 [0,6; 2,9]	0,5 [0,4; 1,1]

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; * — $p < 0,1$ с учетом поправки Бонферрони по сравнению с 1-м тертилем; # — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами ИБС без СД2 из одного и того же тертиля Gensini Score.

потенциала иммунной системы. Мы полагаем, что увеличение содержания FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов можно рассматривать в качестве перспективного клеточного маркера хронического низкоинтенсивного воспаления у пациентов с сочетанием ИБС и СД2.

Мы впервые показали, что выявленные изменения характерны в большей степени для пациентов именно с умеренно выраженным атеросклерозом. На начальных этапах развития атеросклероза, при низких значениях Gensini Score, содержание FoxP3+-лимфоцитов и уровень внутриядерного содержания FoxP3 в них были сопоставимыми с таковыми у пациентов без диабета. Вероятно, на данном этапе развития заболевания мобилизация и активация Т-лимфоцитов еще не проявляются в достаточной мере. Мы не выявили значимых различий и при высоких значениях Gensini Score, вероятно, в связи с тем, что мобилизационный резерв и способность к активации Т-регуляторного звена начинают истощаться. Для подтверждения данной гипотезы необходимо изучение клеточного состава атеро-

склеротических бляшек, что в данной группе пациентов со стабильной ИБС не представлялось возможным. Примечательно, что у пациентов с ИБС без СД имела место даже тенденция к снижению содержания FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов по мере увеличения выраженности атеросклероза, что говорит о принципиальных отличиях состояния регуляторных механизмов иммунного ответа при наличии нарушений углеводного обмена у пациентов с ИБС.

Одним из вероятных патогенетических звеньев, способствующих мобилизации FoxP3+-лимфоцитов у пациентов с СД2, может являться изменение продукции хемокина CCL22, концентрация которого была увеличена в сыворотке и надосадочной жидкости ЛПС-стимулированных культур лейкоцитов при наличии СД. Известно, что CCL22 является основным хемоаттрактантом FoxP3+ Трег-лимфоцитов [14]. Уровень инсулинорезистентности может оказывать непосредственное влияние на продукцию CCL22, учитывая выявленную нами взаимосвязь между стимулированной ЛПС продукцией

CCL22 мононуклеарными лейкоцитами и индексом ТГ/глюкоза у пациентов. Показано, что низкая частота Treg-лимфоцитов ассоциировалась с дестабилизацией атеросклеротических бляшек у экспериментальных животных [15]. Можно предположить, что при СД2 наблюдается CCL22-опосредованное нарушение привлечения Treg-лимфоцитов в атерому, что в конце концов способствует дефициту Treg в стенке сосуда, увеличению воспаления и прогрессированию атеросклероза [6]. Данное предположение также находится на уровне гипотезы и требует подтверждения в будущих исследованиях.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются небольшой объем выборки пациентов и его наблюдательный одномоментный дизайн. Проведение данного пилотного исследования позволило подтвердить необходимость изучения субпопуляций FoxP3+CD25^{hi}-лимфоцитов и FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов в большей группе больных. Кроме того, проведение проспективного исследования в дальнейшем позволило бы сделать заключение о возможности определения FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов в качестве биомаркера, ассоциированного с благоприятным или неблагоприятным прогнозом у пациентов.

Направления дальнейших исследований

Полученные результаты о различном содержании FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов у пациентов с СД2 в зависимости от величины Gensini Score не исключают того, что тактика лечения пациентов при наличии СД2 на разных этапах развития атеросклероза может различаться. Известно, что ряд сахароснижающих препаратов могут оказывать влияние на работу иммунной системы. Подавляющее большинство пациентов с СД2 в нашем исследовании получали сахароснижающую терапию, включая метформин (86,4% пациентов). Имеющиеся данные о наличии у метформина иммуномодулирующих эффектов являются противоречивыми. В ряде исследований было обнаружено его стимулирующее влияние на экспрессию FoxP3 [16], в то время как у онкологических пациентов назначение метформина, напротив, приводило к снижению содержания FoxP3+ Т-лимфоцитов в опухоли [17]. Целесообразно

проведение дополнительных исследований, направленных на изучение влияния бигуанидов на свойства FoxP3+ Т-лимфоцитов у пациентов с сочетанием ИБС и СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с сочетанием ИБС и СД2 характеризуются увеличением относительного и абсолютного содержания FoxP3+CD25^{lo}-лимфоцитов в периферической крови и повышением внутриядерного содержания FoxP3 в них, что наиболее выражено у пациентов с умеренным атеросклерозом (Gensini Score 17–45 баллов). Выявленные изменения взаимосвязаны с повышением продукции хемокина CCL22 и степенью инсулинорезистентности и не исключают в дальнейшем возможность разработки различных подходов к терапии пациентов с ИБС и СД2 в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза и содержания FoxP3+CD25^{lo}-клеток.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования №122020300043-1.

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

Участие авторов. Кологривова И.В. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Кошельская О.А. — концепция, анализ данных, редактирование рукописи; Суслова Т.Е. — концепция, дизайн исследования, редактирование рукописи; Харитонов О.А. — получение клинических данных, внесение в рукопись правок; Трубачева О.А. — получение лабораторных данных, внесение в рукопись правок; Кравченко Е.С. — получение лабораторных данных, внесение в рукопись правок; Дмитриуков А.А. — получение лабораторных данных, внесение в рукопись правок; Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Марголис Н.Ю., специалисту по биомедицинской статистике, за помощь в обработке данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1835. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
- Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen. *Circulation*. 2012;126(23):2739-2748. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556>
- Foks AC, Lichtman AH, Kuiper J. Treating atherosclerosis with regulatory T Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):280-287. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303568>
- Ou Hx, Guo Bb, Liu Q, et al. Regulatory T Cells as a new therapeutic target for atherosclerosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(8):1249-1258. doi: <https://doi.org/10.1038/aps.2017.140>
- Qiao Y, Shen J, He L, et al. Changes of regulatory T Cells and of proinflammatory and immunosuppressive cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2016;2016(23):1-19. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3694957>
- Magg T, Mannert J, Ellwart JW, et al. Subcellular localization of FOXP3 in human regulatory and nonregulatory T Cells. *Eur J Immunol*. 2012;42(6):1627-1638. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.201141838>
- Ferreira RC, Simons HZ, Thompson WS, et al. Cells with Treg-specific FOXP3 demethylation but low CD25 are prevalent in autoimmunity. *J Autoimmun*. 2017;84(23):75-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.009>
- 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>

10. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, et al. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia*. 2019;62(10):1761-1772. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4939-5>
11. Wang K-Y, Zheng Y-Y, Wu T-T, et al. Predictive value of gensini score in the long-term outcomes of patients with coronary artery disease who underwent PCI. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8(10):1761-1772. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.778615>
12. Zi C, He L, Yao H, et al. Changes of Th17 cells, regulatory T cells, Treg/Th17, IL-17 and IL-10 in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2022;76(2):263-272. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03043-6>
13. Guzmán-Flores JM, Ramírez-Emiliano J, Pérez-Vázquez V, López-Briones S. Th17 and regulatory T cells in patients with different time of progression of type 2 diabetes mellitus. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(1):29-36. doi: <https://doi.org/10.5114/ceji.2020.94670>
14. Toulza F, Nosaka K, Tanaka Y, et al. Human T-lymphotropic virus type 1-induced CC chemokine ligand 22 maintains a high frequency of functional Foxp3+ regulatory T Cells. *J Immunol*. 2010;185(1):183-189. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903846>
15. Handke J, Kummer L, Weigand MA, Larmann J. Modulation of peripheral CD4+CD25+Foxp3+regulatory T cells ameliorates surgical stress-induced atherosclerotic plaque progression in ApoE-deficient mice. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8(2):263-272. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.682458>
16. Frenkel JDH, Ackart DF, Todd AK, et al. Metformin enhances protection in guinea pigs chronically infected with Mycobacterium tuberculosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):16257. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73212-y>
17. Amin D, Richa T, Mollaei M, et al. Metformin effects on FOXP3+ and CD8+ T cell infiltrates of head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2020;130(9):E490-E498. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.28336>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кологривова Ирина Вячеславовна**, к.м.н. [Irina V. Kologrivova, MD, PhD]; адрес: Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А [address: 111A Kievskaya street, 634012, Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4537-0008>; Researcher ID: G-3047-2014; Scopus Author ID: 56072496100; eLibrary SPIN: 6987-2021; e-mail: kiv@cardio-tomsk.ru

Кошельская Ольга Анатольевна, д.м.н., профессор [Olga A. Koshelskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6679-1269>; Researcher ID: M-4339-2016; Scopus Author ID: 6507133262; eLibrary SPIN: 3093-4903; e-mail: koshel@live.ru

Суслова Татьяна Евгеньевна, к.м.н. [Tatiana E. Suslova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9645-6720>; Researcher ID: M-4339-2016; Scopus Author ID: 7003396715; eLibrary SPIN: 9588-9414; e-mail: tes@cardio-tomsk.ru

Харитонов Ольга Анатольевна [Olga A. Kharitonova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2818-5882>; Researcher ID: GXN-0625-2022; Scopus Author ID: 57208859569; eLibrary SPIN: 7925-8145; e-mail: hoa@cardio-tomsk.ru

Трубачева Оксана Александровна, к.м.н. [Oksana A. Trubacheva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1253-3352>; Researcher ID: R-6245-2016; Scopus Author ID: 56072599700; eLibrary SPIN: 2570-0511; e-mail: OATrubacheva@cardio-tomsk.ru

Кравченко Елена Сергеевна [Elena S. Kravchenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1235-9956>; Researcher ID: L-7723-2016; Scopus Author ID: 56583748500; eLibrary SPIN: 9385-8321; e-mail: nikonovaes@gmail.com

Дмитрюков Алексей Александрович [Alexey A. Dmitriukov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6924-966X>; Researcher ID: HGE-4159-2022; e-mail: aldmn9k@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Кологривова И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е., Харитонов О.А., Трубачева О.А., Кравченко Е.С., Дмитрюков А.А. Т-лимфоциты FoxP3+ и их взаимосвязь с выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа: пилотное исследование // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 213-223. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12980>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kologrivova IV, Suslova TE, Koshelskaya OA, Kharitonova OA, Trubacheva OA, Kravchenko ES, Dmitriukov AA. T-lymphocytes FoxP3+ and their interconnection with the severity of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2: a pilot study. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(3):213-223. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12980>

РОЛЬ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ СУТОЧНЫХ РИТМОВ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

© Ю.В. Нелаева¹, О.Д. Рымар², И.М. Петров¹, А.А. Нелаева¹, А.Е. Южакова^{3*}

¹Тюменский Государственный медицинский университет, Тюмень

²НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск

³Многопрофильный консультативно-диагностический центр, Тюмень

ОБОСНОВАНИЕ. В медицинских источниках литературы встречаются данные о взаимосвязи нарушений работы циркадианных ритмов (десинхроноза) с развитием сахарного диабета 2 типа (СД2). Десинхроноз циркадианных ритмов гликемии может быть спровоцирован как внешними факторами (воздействием избыточного искусственного освещения в вечернее время, нарушением режима питания, «сна-бодрствования»), так и внутренними, от индивидуальной организации суточных ритмов (хронотипа). В связи с чем возникает интерес к наиболее детальному изучению влияния индивидуальных особенностей организации суточных ритмов на риск развития СД2.

ЦЕЛЬ. Охарактеризовать индивидуальную организацию суточных ритмов у лиц без нарушений углеводного обмена (НУО), с предиабетом и СД2, с наличием ожирения и индексом массы тела (ИМТ) 30,0–34,9 кг/м².

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективно произведен анализ опросников Хорна–Остберга у лиц с ожирением без НУО (n=40), с предиабетом (n=40) и СД2 (n=40). Результаты теста Хорна–Остберга сопоставлялись с анамнестическими, антропометрическими, лабораторными параметрами, дневниками питания, суточными ритмами интегральных физиологических показателей углеводного и энергетического обмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Все участники исследования (n=120) были идентичны по возрасту — 56,7 [52,2; 58,6] года, ИМТ — 31,3 [30,7; 33,9] кг/м², окружности талии у женщин — 96,54±1,35 см, у мужчин — 98,75±2,61 см. Распределение по полу в группах было одинаковым: 73% женщин и 27% мужчин. Лица с утренним хронотипом составили 24% (29 человек), промежуточным — 63% (75 человек) и вечерним — 13% (16 человек). В группах были отмечены позднее время первого завтрака (без НУО 9:45 ч, предиабет 9:31 ч и с СД2 10:00 ч), а у 20% участников — его пропуск (p<0,05). Большой объем суточной энергетической ценности был смещен на вторую половину дня (p<0,05). Во всех группах наблюдался поздний отход ко сну: без НУО — 22.50–00.29 ч, с предиабетом — 22.30–00.29 ч и СД2 — 22.45–00.29 ч с увеличением продолжительности сна в группе предиабета (08.14, 09.00 и 08.38 ч соответственно). Во всех группах утренний и вечерний хронотипы имели взаимосвязи с амплитудой суточного ритма гликемии (r=–0,7; p=0,002 и r=–0,6; p=0,035), базальной температуры тела (r=0,4; p=0,046 и r=–0,5; p<0,0001) и суточной энергетической ценностью (r=–0,6; p=0,041 и r=–0,6; p=0,05), отличаясь лишь силой взаимосвязи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, лица с утренним и промежуточным типами, организующие режимы дня и питания, не соответствующие индивидуальным характеристикам данных хронотипов, могут, наряду с людьми вечернего хронотипа, стать уязвимыми в контексте развития СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: циркадианные ритмы; хронотип; ожирение; предиабет; сахарный диабет 2 типа

THE ROLE OF INDIVIDUAL ORGANIZATION OF CIRCADIAN RHYTHMS IN THE FORMATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

© Yulia V. Nelaeva¹, Oksana D. Ryamar², Ivan M. Petrov¹, Alsu A. Nelaeva¹, Anna E. Yuzhakova^{3*}

¹Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tyumen, Russia

²Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

³Multiprofile Consultative and Diagnostic Center, Tyumen, Russia

BACKGROUND: In medical literature sources, there are data on the relationship of disorders of circadian rhythms (desynchronosis) with the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Desynchronosis of circadian rhythms of glycemia can be triggered both by external factors (exposure to excessive artificial lighting in the evening, violation of the diet, «sleep-wake»), and internal — from the individual organization of circadian rhythms (chronotype). In this connection, there is an interest in the most detailed study of the influence of individual characteristics of the organization of circadian rhythms on the risk of developing T2DM.

AIM: To characterize the individual organization of circadian rhythms in persons without carbohydrate metabolism disorders, with prediabetes and T2DM with obesity and BMI = 30.0–34.9 kg/m².

MATERIALS AND METHODS: The Horn-Ostberg questionnaires were analyzed retrospectively in individuals with visceral obesity without carbohydrate metabolism disorders (n=40), with prediabetes (n=40) and T2DM (n=40). The results of the Horn-Ostberg test were compared with anamnestic anthropometric, laboratory parameters, nutrition diaries, daily rhythms of integral physiological indicators of carbohydrate and energy metabolism.

RESULTS: All study participants (n=120) were identical age 56,7 [52,2; 58,6] years, BMI 31.3 [30.7; 33.9] kg/m², waist circumference (OW) in women 96.54 ± 1.35 cm in men 98.75 ± 2.61 cm Sex distribution: 73% women and 27% men. Persons with morning chronotype made up 24% (29 people), intermediate 63% (75 people) and evening 13% (16 people). In the groups, the late time for the first breakfast was noted (without carbohydrate metabolism disorders 9:45h, prediabetes 9:31 and T2DM 10:00h), and 20% of the participants missed it (p<0.05). A larger amount of daily energy value was shifted to the afternoon (p<0.05). Late bedtime was observed in all groups: without carbohydrate metabolism disorders 22.50–00.29h, with prediabetes 22.30–00.29h and T2DM 22.45–00.29h with an increase in sleep duration in the prediabetes group (08.14h, 09.00h and 08.38h, respectively). In all groups, morning and evening chronotypes had correlations with the amplitude of the daily rhythm of glycemia (r=–0.7, p=0.002 and r=–0.6, p=0.035), basal body temperature (r=0.4, p=0.046 and r=–0.5, p<0.0001) and daily energy value (r=–0.6, p=0.041 and r=–0.6, p=0.05), differing only in the strength of the relationship.

CONCLUSION: Thus, people with the morning and intermediate types of the morning chronotype, who organize a daily routine and nutrition that do not correspond to the individual characteristics of this given chronotype, can, along with people of the evening chronotype, become vulnerable in the context of the development of type 2 diabetes.

KEYWORDS: circadian rhythms; chronotype; obesity; prediabetes; type 2 diabetes mellitus

ОБОСНОВАНИЕ

В медицинских источниках литературы все чаще встречаются данные о взаимосвязи нарушений работы циркадианных ритмов с развитием сахарного диабета 2 типа (СД2) [1, 2]. Рассогласование (десинхроноз) циркадианного ритма гликемии может быть спровоцировано современным «стилем жизни» с использованием избыточного источника искусственного света в вечернее время и/или недостаточным естественным освещением в течение дня, а также нарушением режима питания, «сна-бодрствования» [3, 4]. Возникновение внутренней десинхронизации зависит не только от внешних факторов, но и от индивидуальной организации суточных ритмов (хронотипа) [5–7]. Ориентировочная частота распределения хронотипов составляет: 15% — утренний тип, 20% — вечерний и 65% — промежуточный [2, 8]. При этом процент распределения может варьироваться в зависимости от возрастного жизненного периода, широты проживания [8]. Для утреннего хронотипа характерны раннее пробуждение (04:00–06:00), хорошая работоспособность до обеда и ранний отход ко сну (20:00–22:00). Люди промежуточного типа обычно просыпаются на 1–2 ч позже утреннего, проявляют активность весь день, а засыпают около 23:00. Лицам с вечерним типом свойственны поздний подъем (08:00–10:00 и позже) и низкая работоспособность до 12:00 [8]. Следовательно, возможность организма к адаптации зависит от индивидуальных различий между хронотипами и цикличности «сон-бодрствование» [6]. К сожалению, природный цикл «сон-бодрствование» изменился под действием «светового загрязнения» и произвольного выбора людей своей «социальной ниши», которая может не соответствовать хронотипу и способствовать рассогласованию внутренних ритмов с внешними, что ведет к развитию патологии [7]. В ряде публикаций сообщается, что с большей вероятностью лица с вечерним хронотипом подвержены развитию ожирения, предиабета и СД2 [9]. А лиц с промежуточным хронотипом за счет лучшей адаптации во временном пространстве относят к наименее уязвимым [5, 6]. В связи с этим возникает интерес к наиболее детальному изучению влияния индивидуальных особенностей организации суточных ритмов основных трех хронотипов (утреннего, промежуточного, вечернего) на риск развития нарушений углеводного обмена (НУО).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Охарактеризовать индивидуальную организацию суточных ритмов у лиц без НУО, с предиабетом и СД2 с наличием ожирения и индексом массы тела (ИМТ) 30,0–34,9 кг/м².

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. г. Тюмень, ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр», Тюмень, Россия.

Время исследования. 15.10.2021–28.02.2022 гг.

Изучаемые популяции

Изучались 3 группы.

1. С ожирением, без НУО.
2. С ожирением и с наличием предиабета (нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе, их сочетание).
3. С ожирением и с наличием СД2.

Критерии включения: возраст 50–65 лет, окружность талии (ОТ) у женщин более 80 см и у мужчин более 94 см, ожирение 1-й степени, длительность предиабета и СД2 не более 5 лет.

Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, острый и перенесенный инфаркт миокарда, ранние НУО, СД 1 типа, вирусные гепатиты, артериальная гипертензия 2–3 степени, ожирение 2–3 степени.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Произвольный.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное неконтролируемое.

Методы

Анализ роли индивидуальной организации суточных ритмов в формировании НУО был проведен в качестве продолжения исследования, описанного в более ранних публикациях [10, 11]. Произведен анализ опросника Хорна–Остберга (n=120) (у лиц с ожирением без НУО, с предиабетом и СД2), который используется для

определения индивидуальной организации суточных ритмов (хронотипов). Тест состоит из 19 уточняющих вопросов, позволяющих понять индивидуальные предпочтения активности и сна тестируемого, определить организацию физиологических функций организма и его способность к адаптации [12]. Так, по количеству набранных баллов в тесте Хорна–Остберга выделяют 3 основных хронотипа: 59–86 баллов — утренний, 42–58 — промежуточный, 16–41 — вечерний. Результаты теста Хорна–Остберга сопоставлялись с анамнестическими данными участников исследования, дневниками питания (с суточной энергетической ценностью рациона; величиной основного обмена (ВОО), вычисленной по формуле Харриса–Бенедикта; кратностью и временем приема пищи, ч/мин), антропометрическими (вес, кг; рост, см; ОТ, см), лабораторными параметрами (уровни лептина, нг/мл; инсулина, пмоль/л; гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), %), а также суточными ритмами гликемии и базальной температуры тела (БТТ), которые с точки зрения хронофизиологии относятся к интегральным физиологическим показателям углеводного и энергетического обмена [10, 11]. Для исследования циркадианных ритмов гликемии применялся глюкометр («Сателлит Экспресс», Россия), соответствующий требованиям Национального стандарта РФ ГОСТ Р ИСО 15197-2015 в части п. 6.3 «Точность системы», БТТ — ртутный термометр AMRUS (TVY-120, США). Измерения осуществлялись в установленное время в течение 1-х суток (08:00, 11:00, 14:00, 17:00, 20:00, 23:00, 03:00, 08:00). Для оценки хроноструктуры гликемии и БТТ использовались параметры: MESOR (Midline Estimating Statistic of Rhythm — статистическая средняя ритма), амплитуда (максимальная величина отклонения показателя в обе стороны от MESOR) и акрофаза (момент времени максимального значения показателей в периоде). Оценка циркадианных ритмов изучаемых параметров для каждого пациента производилась с помощью математической модели косинор-анализа. Внутри групп определяли средние значения и доверительные интервалы. Между группами средние значения сопоставлялись с помощью теста Бингема. В хрономедицине MESOR, амплитуда и акрофаза гликемии и БТТ относятся к «золотому стандарту» оценки энергетического обмена и функционирования эндокринной системы [3, 10, 13, 14]. Биохимические показатели были взяты в пробирку для сыворотки с разделительным гелем, гормональные показатели — в пробирки с ЭДТА. Кровь была центрифугирована в течение 15 минут после взятия и передана в работу. Биохимические показатели крови и уровень инсулина определялись в день взятия крови. Образцы крови для определения уровня лептина подлежали временной заморозке при температуре -80°C . Исследование иммунореактивного инсулина и лептина в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа на аппарате BIOSEN C-line (Германия).

Статистический анализ

Математическая обработка данных осуществлялась в программе SPSS 22.0, Excel 2016. Данные в работе представлены в виде абсолютных чисел, средних значений и доверительного интервала, медианы и 25-го; 75-го про-

центилей, для сравнения выборок использовался дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена, однофакторного дисперсионного анализа (Oneway ANOVA-test). Для выявления факторов — предикторов развития НУО использовали многофакторный пошаговый регрессионный анализ (с проведением логарифмирования для параметров, отличных от нормального распределения). Определение чувствительности:

$$\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО})\times 100\%;$$

специфичности:

$$\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП})\times 100\%$$

и предсказующей точности:

$$(\text{ИП}+\text{ИО})/N\times 100\%,$$

где ИП — истинно положительные результаты; ЛО — ложноотрицательные; ИО — истинно отрицательные; ЛП — ложноположительные; N — число наблюдений. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» на основании анализа представленной документации, а также оценки квалификации исследователя и возможностей базы проведения исследования принял положительное решение относительно возможности проведения данного клинического исследования (протокол №101, 13.09.2021 г.). Исследование проводилось после заполнения всеми обследованными информированных согласий на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования ($n=120$): 73% — женщины, 27% — мужчины имели возраст 56,7 [52,2; 58,6] года, ожирение 1-й степени ($\text{ИМТ } 31,3$ [30,7; 33,9] $\text{кг}/\text{м}^2$), ОТ у женщин — $96,54\pm 1,35$, у мужчин — $98,75\pm 2,61$ см, уровень инсулина в группе без НУО — 63,9 [52,6; 82,9] пмоль/л, с предиабетом — 90,2 [84,7; 96,4] пмоль/л и СД2 — 149,0 [132,7; 158,8] пмоль/л, уровень лептина — 11,84 [8,64; 15,06], 15,78 [13,09; 18,46] и 9,14 [7,84; 10,46] нг/мл соответственно, уровень гликированного гемоглобина — 5,57 [5,42; 5,72], 6,07 [5,90; 6,24] и 6,9 [5,7; 7,2]% соответственно, суточную энергетическую ценность рациона — 4792 [4386; 5198], 2522 [1982; 3062] и 2232 [1911; 2553] ккал соответственно, ВОО — 1713,59 [1314,59; 2112,59], 2005,33 [1700,83; 2309,83] и 1656,44 [1458,94; 1853,94]% соответственно. В исследуемых группах MESOR гликемии составил $4,91\pm 0,09$, $5,35\pm 0,10$ и $6,86\pm 0,21$ ммоль/л, амплитуда суточного ритма — 0,95 [0,37; 1,54], 0,50 [0,08; 0,97] и 0,73 [0,05; 0,80], акрофаза — -359 [-316; -30], -310 [-235; -30] и -230 [-190; -300] $^{\circ}$ соответственно. MESOR БТТ — $36,07\pm 0,04$, $36,16\pm 0,06$ и $36,41\pm 0,02$, амплитуда суточного ритма — 0,43 [0,21; 0,66], 0,36 [0,23; 0,53] и 0,10 [0,02; 0,26], акрофаза — 230 [-205; -269], -275 [-229; -295] и -225 [-130; -275] $^{\circ}$. По результатам теста Хорна–Остберга, лица с утренним хронотипом составили 24% (29 человек), промежуточным — 63% (75 человек) и вечерним — 13% (16 человек), что соответствует другим источникам литературы [15]. Распределение соответствующих

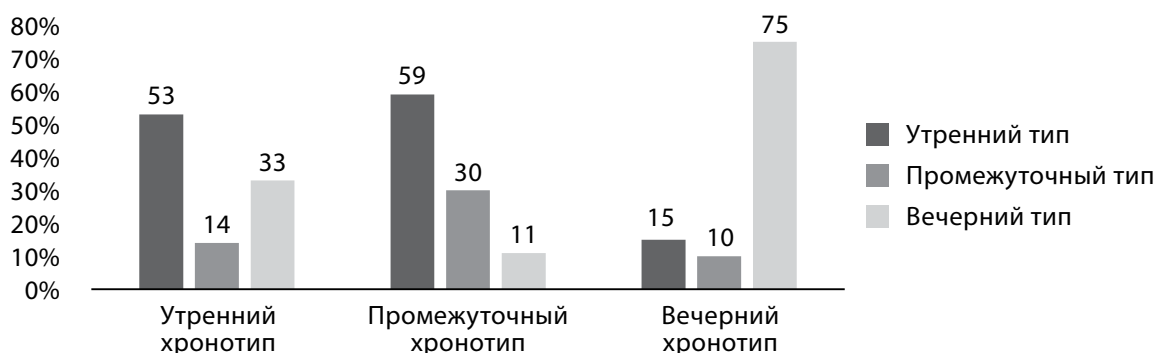


Рисунок 1. Доля лиц с утренним, промежуточным и вечерним типами, ассоциирующих себя и свой ритм жизни с данным хронотипом.

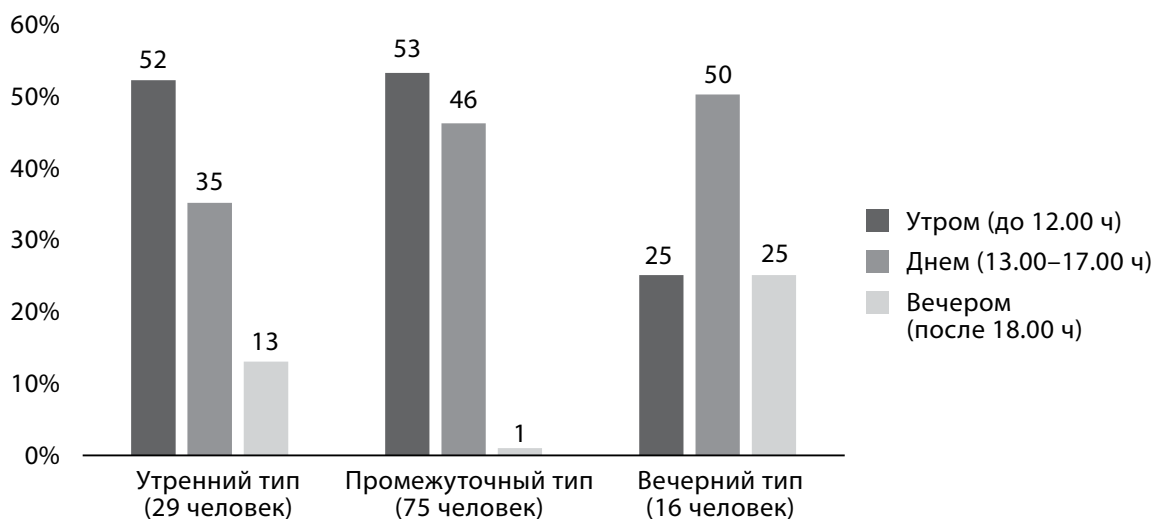


Рисунок 2. Временные интервалы наилучшего самочувствия участников исследования с различными хронотипами.

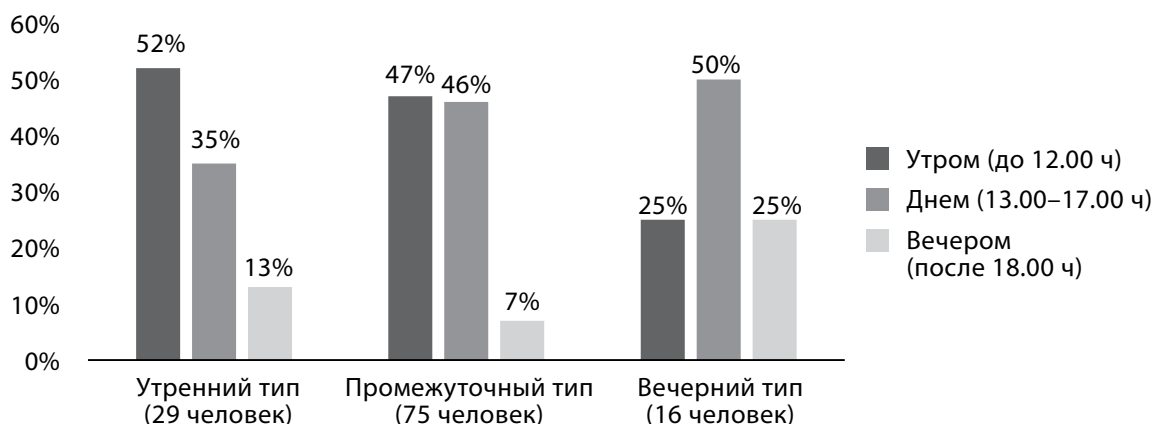


Рисунок 3. Временные интервалы наилучшей работоспособности у участников исследования с различными хронотипами.

хронотипов во всех группах было одинаковым: без НУО 22, 64 и 14%, с предиабетом — 23, 63 и 14%, с СД2 — 26, 62 и 12% соответственно. Интересно, что 47% лиц с утренним, 70% с промежуточным и 25% с вечерним типом не ассоциировали себя с соответствующими хронотипами. Так, при заполнении теста Хорна–Остберга в графе «К какому хронотипу Вы себя относите» 14% пациентов с утренним хронотипом отнесли себя к промежуточному, а 33% — к вечернему типу; 59% пациентов с промежуточным хронотипом отнесли себя к утреннему, а 11% — к вечернему типу; 15% пациентов с вечерним хронотипом ассоциировали себя с утренним

и 10% — с промежуточным типом (рис. 1). Лишь 52% лиц с утренним хронотипом наилучшее самочувствие испытывали до 12.00 часов дня, и только 25% пациентов с вечерним хронотипом отмечали время после 18.00 ч как период наилучшего самочувствия (рис. 2). Такая же тенденция прослеживалась и при характеристике временных интервалов наилучшей работоспособности (рис. 3). По результатам теста только 33% лиц с утренним хронотипом самостоятельно пробуждались без будильника и испытывали бодрость в первые 30 минут после сна. Хороший аппетит после пробуждения был у 34% лиц с утренним, 58% — с промежуточным и 21% —

Таблица 1. Характеристика пробуждения участников исследования по результатам теста Хорна–Остберга

Хронотип/изучаемые параметры	Утренний хронотип (29 человек)	Промежуточный хронотип (75 человек)	Вечерний хронотип (16 человек)
Самостоятельное пробуждение без будильника, %	33	38	25
Чувство бодрости в первые 30 минут после пробуждения, %	33	78	50
Хороший аппетит после пробуждения, %	34	58	21

Данные представлены в виде абсолютных значений, уровень статистической значимости $p < 0,05$.

с вечерним хронотипом (табл. 1). Фактическое время пробуждения было смещено на более поздние часы относительно интервалов, характерных для каждого хронотипа: 10% лиц с утренним и 50% с вечерним хронотипом пробуждались в интервале с 08:00 до 09:00 ч (рис. 4). Время завтрака сдвигалось на более поздние часы (без НУО $9.45 \pm 0,15$, с предиабетом $9.31 \pm 0,15$ и СД2 $10.00 \pm 0,15$), а у 20% участников приводило к его пропу-

ску ($p < 0,05$) (рис. 5). Большой объем суточной энергетической ценности был смещен на вторую половину дня ($p < 0,01$) (рис. 6). Фактическое время отхода ко сну также не всегда соответствовало индивидуальной организации суточных ритмов, так, 30% пациентов с утренним хронотипом ложились спать в интервале 23.00–24.00 ч, 35% лиц с промежуточным хронотипом — после 23.00 ч, что больше характерно для лиц с вечерним

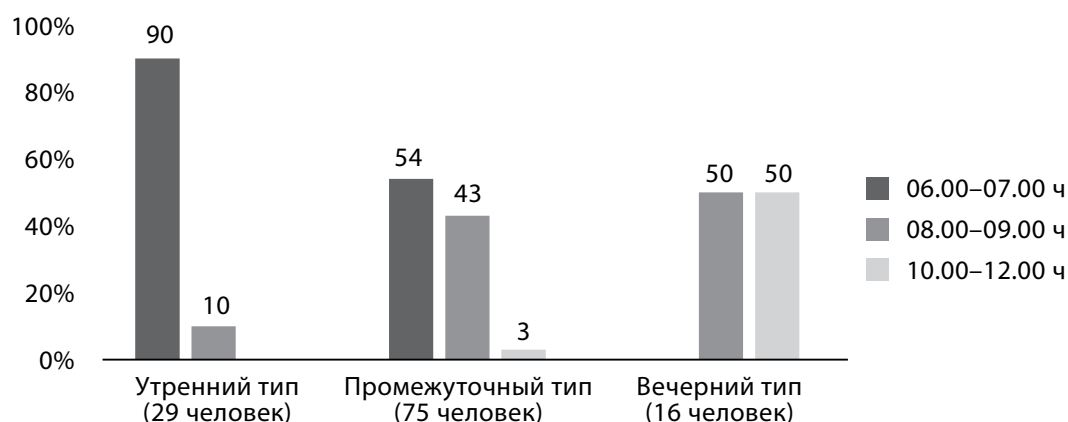


Рисунок 4. Фактическое время пробуждения участников исследования в зависимости от хронотипа.

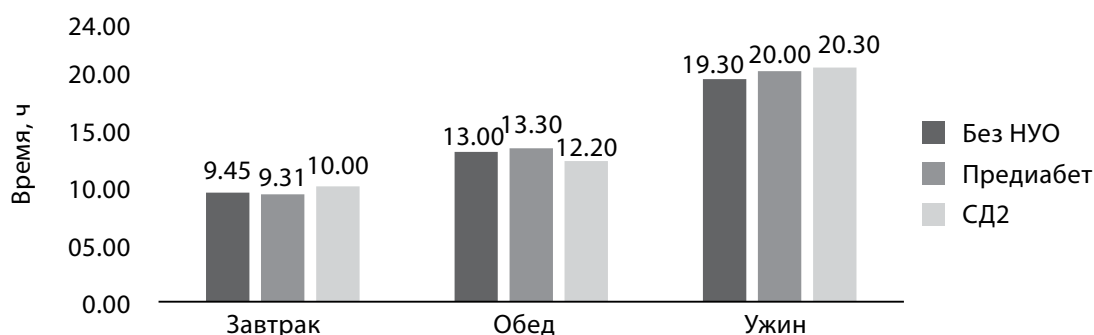


Рисунок 5. Фактическое время приема пищи в исследуемых группах.

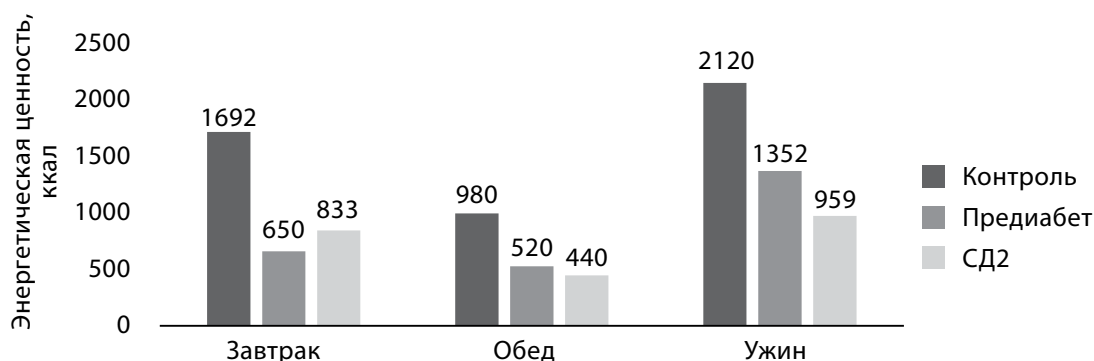


Рисунок 6. Распределение суточной энергетической ценности между основными приемами пищи.

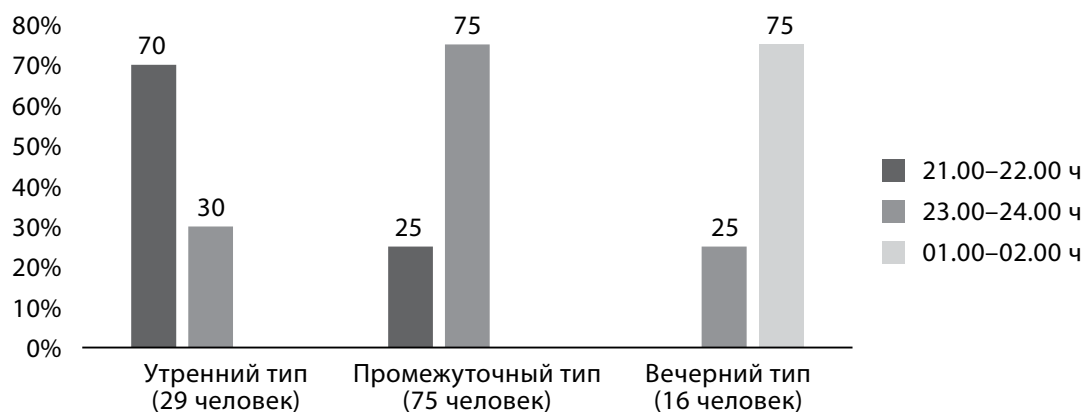


Рисунок 7. Фактическое время отхода ко сну участников исследования в зависимости от хронотипа.

хронотипом (рис. 7). В целом, несмотря на различную принадлежность к хронотипам, во всех группах наблюдался поздний отход ко сну: без НУО — 22.50–00.29 ч, с предиабетом — 22.30–00.29 ч и СД2 — 22.45–00.29 ч с увеличением продолжительности сна в группе предиабета — 08.14, 09.00 и 08.38 ч соответственно.

Исследуемые лица всех групп, вне зависимости от наличия и выраженности НУО, имели взаимосвязь амплитуды суточного ритма гликемии, БТТ и суточной энергетической ценности с количеством баллов опросника Хорна–Остберга, соответствующую трем хронотипам (табл. 2, рис. 8). В группе с предиабетом между БТТ и HbA_{1c} установлена взаимосвязь с количеством баллов, соответствующих вечернему ($r=0,8$; $p=0,004$)

и промежуточному ($r=0,5$; $p=0,001$) хронотипам. Аналогичная ситуация для данных хронотипов прослеживалась в силе взаимосвязи ВОО и суточной амплитуды БТТ ($r=-0,6$; $p=0,001$ и $r=-0,8$; $p=0,009$ соответственно).

В группе с СД2 выявлена взаимосвязь HbA_{1c} ($r=0,7$; $p<0,007$), инсулина ($r=-0,4$; $p<0,0009$), а также ОТ у женщин ($r=0,5$; $p<0,001$) и мужчин ($r=0,4$; $p<0,01$), суточной энергетической ценности ($r=0,4$; $p=0,0001$ и $r=0,7$; $p=0,019$) с количеством баллов, характерным для промежуточного и вечернего хронотипов, а также статистически значимая корреляция уровня лептина и среднесуточного уровня гликемии у лиц с количеством баллов, соответствующим вечернему ($r=-0,8$; $p=0,007$) и утреннему ($r=-0,6$; $p=0,002$) хронотипам (рис. 9). Взаимосвязь амплитуды суточного

Таблица 2. Взаимосвязь исследуемых параметров с количеством баллов опросника Хорна–Остберга

	Вечерний хронотип (16 человек)	Промежуточный хронотип (75 человек)	Утренний хронотип (29 человек)
24 ч амплитуда гликемии	$r=-0,6$; $p=0,035$	$r=-0,4$; $p=0,004$	$r=-0,7$; $p=0,002$
24 ч амплитуда БТТ	$r=-0,5$; $p<0,0001$	$r=0,5$; $p=0,05$	$r=0,4$; $p=0,046$
Суточная энергетическая ценность	$r=-0,6$; $p=0,05$		$r=-0,6$; $p=0,041$

Примечание. БТТ — базальная температура тела.

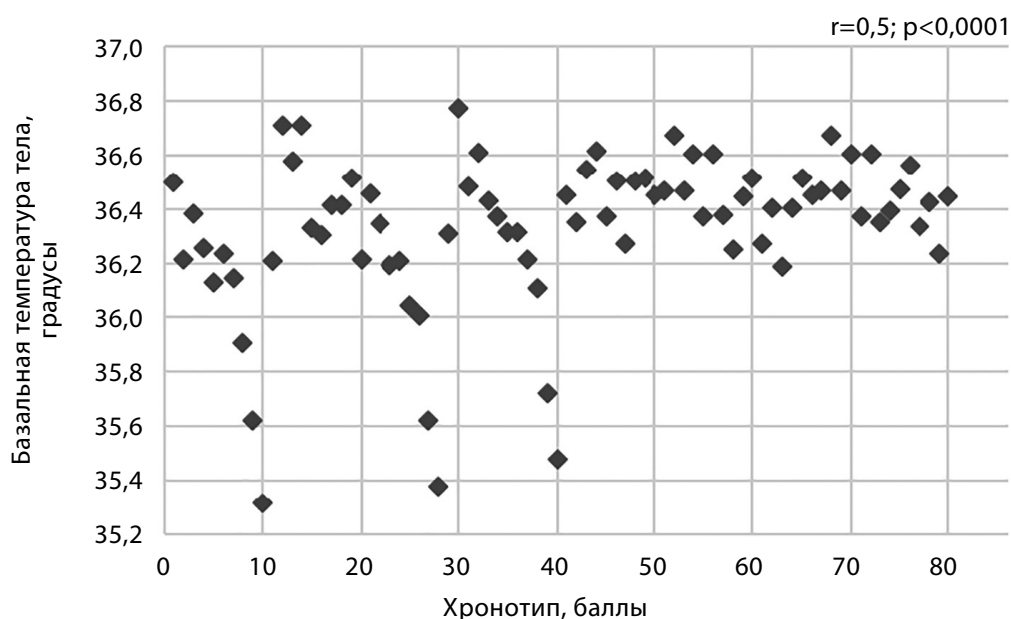


Рисунок 8. Взаимосвязь количества баллов по опроснику Хорна–Остберга и базальной температуры тела в группах ($n=120$).

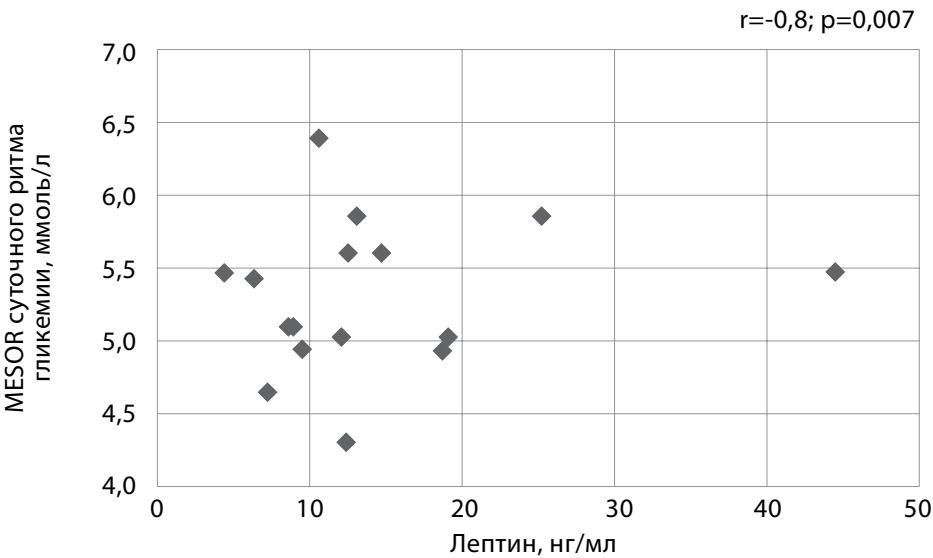


Рисунок 9. Взаимосвязь лептина и MESOR суточного ритма гликемии у лиц с вечерним хронотипом (n=16).

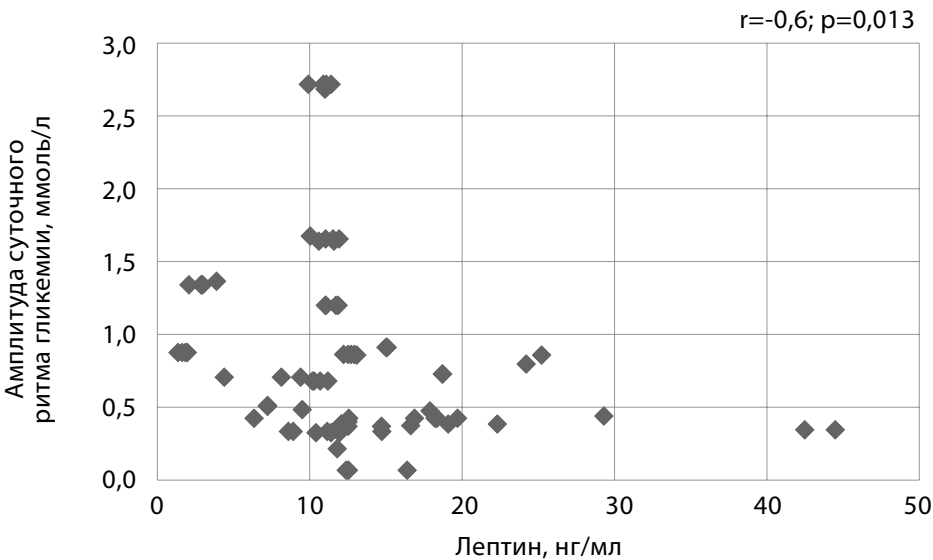


Рисунок 10. Взаимосвязь лептина и амплитуды суточного ритма гликемии у лиц с промежуточным хронотипом (n=75).

ритма гликемии и уровня лептина у лиц с количеством баллов, соответствующим промежуточному хронотипу ($r=-0,6$; $p=0,013$) (рис. 10).

Далее все участники исследования (с ожирением без НУО, предиабетом и СД2) были распределены на подгруппы: 1) с утренним хронотипом (8, 9 и 12 человек соответственно); 2) с промежуточным (26, 25

и 24 человека соответственно) и 3) с вечерним хронотипом (6, 6 и 4 человека соответственно). При таком распределении удалось увидеть, что, в зависимости от принадлежности к хронотипу и выраженности НУО, была различной сила взаимосвязей изучаемых параметров (табл. 3). Так, согласно шкале Чеддока, во всех трех группах обнаружены взаимосвязи между БТТ

Таблица 3. Взаимосвязь изучаемых параметров с количеством баллов опросника Хорна–Остберга в исследуемых группах

	Вечерний хронотип (16 человек)	Промежуточный хронотип (75 человек)	Утренний хронотип (29 человек)
Акрофаза гликемии/БТТ	$r=0,8$; $p=0,027$	$r=0,4$; $p=0,002$	$r=0,8$; $p=0,027$
MESOR БТТ/гликемия	$r=0,8$; $p=0,006$	$r=0,5$; $p=0,0001$	$r=0,7$; $p=0,026$
Акрофаза гликемии/суточная энергетическая ценность	$r=0,9$; $p=0,0001$	$r=0,6$; $p=0,0001$	$r=0,9$; $p=0,0001$

Примечание. БТТ — базальная температура тела.

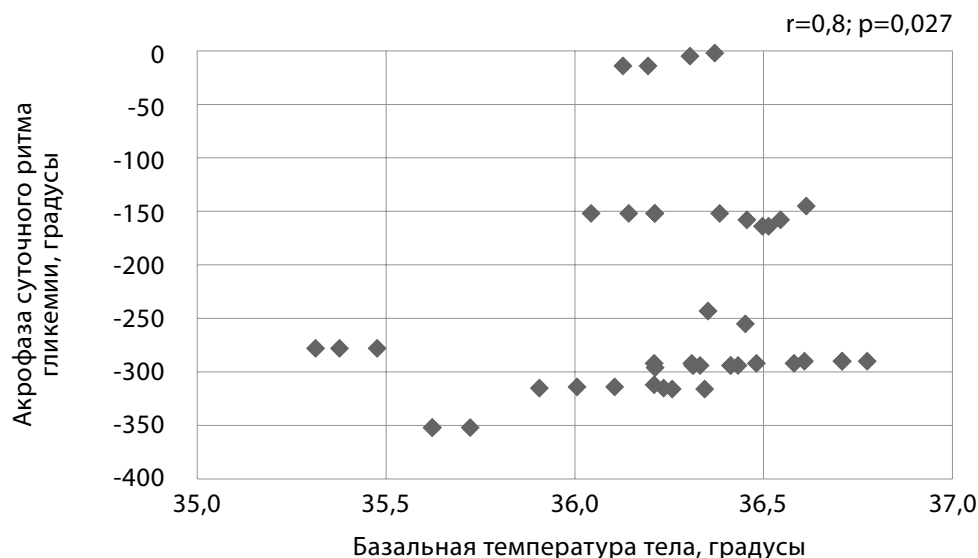


Рисунок 11. Взаимосвязь базальной температуры тела и акрофазы суточного ритма гликемии у лиц с утренним и вечерним хронотипами (n=45).

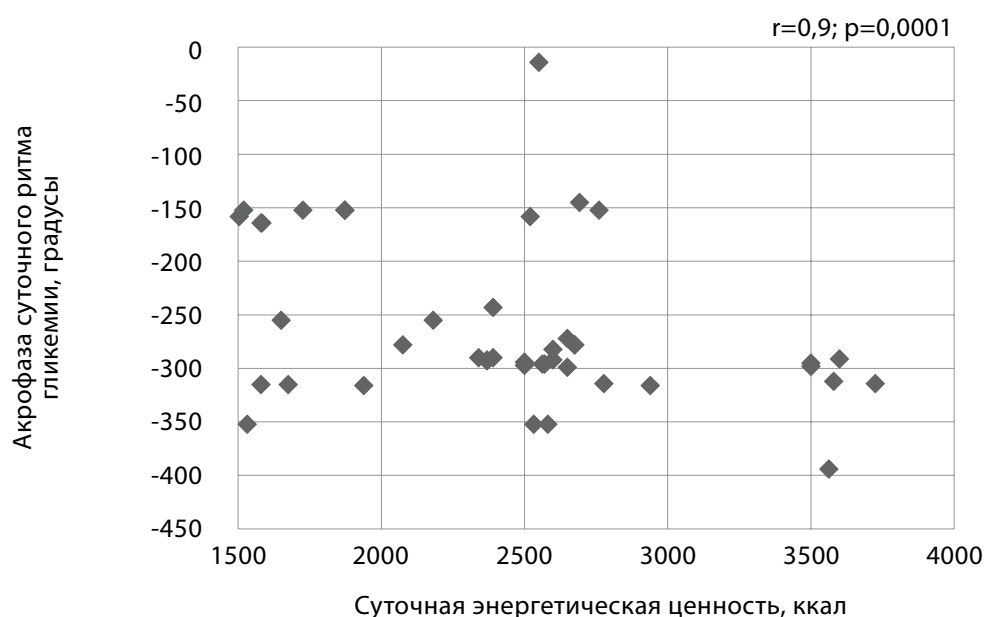


Рисунок 12. Взаимосвязь суточной энергетической ценности и акрофазы суточного ритма гликемии у лиц с утренним и вечерним хронотипами (n=45).

и акрофазой гликемии (рис. 11), среднесуточным уровнем БТТ, акрофазой гликемии и суточной энергетической ценностью (рис. 12).

Однофакторный дисперсионный анализ показал статистически значимые факторы, способные оказывать влияние на развитие НУО: время отхода ко сну 23.34 ± 0.21 ч ($p=0,001$), поздний завтрак 9.38 ± 0.11 ч и поздний ужин 20.05 ± 0.30 ч ($p=0,0001$), уровень энергетической ценности 3657 ± 473 ккал ($p=0,0001$), уровень БТТ $36,16 \pm 0,06^\circ$ ($p=0,05$). Далее мы провели множественный пошаговый регрессионный анализ, который показал, что время отхода ко сну ($R=0,805$; $R^2=0,648$; $\beta=0,298$; ANOVA $F=11,021$; $p=0,001$) и время приема пищи ($R=0,750$; $R^2=0,652$; $\beta=0,262$; ANOVA $F=18,025$; $p=0,0001$), не соответствующие индивидуальным особенностям хронотипа, действительно могут быть выделены в качестве факторов, оказывающих влияние на развитие НУО (чувствительность 89,3%, специфичность 78,8%, прогностическая значимость 81,5%).

Нежелательных явлений в ходе проводимого исследования зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Набор лиц, принявших участие в исследовании, осуществлялся в городских поликлиниках города Тюмени. Полученные данные можно экстраполировать на популяцию возрастного диапазона от 50 до 65 лет с наличием ожирения (ИМТ, соответствующим 1-й степени ожирения) и/или НУО, при условии отсутствия ночных смен в графике работы (т.к. данное исследование у данной категории людей не проводилось).

Сопоставление с другими публикациями

Согласно данным ряда авторов, Глуткина С.В. (2017), Прохоровой Э.М. (2010), Путилова А.А. (2003), утренний хронотип характеризуется ранним пробуждением (04:00–06:00 ч), хорошей работоспособностью до обеда

и ранним отходом ко сну (20:00–22:00 ч). В то время как промежуточный тип отличается пробуждением на 1–2 ч позже утреннего типа, активностью в течение всего дня и отходом ко сну около 23:00 ч. А людям вечернего типа, если позволяют условия, свойственно позднее пробуждение (08:00–10:00 ч и более), часто малая работоспособность до 12:00 ч, с возрастанием активности после 16:00 ч и продуктивной работоспособностью до 24:00–2:00 ч и позже [15]. В нашем исследовании не у всех участников временной интервал наилучшего самочувствия и работоспособности совпадал с характеристиками для каждого хронотипа ($p < 0,001$). Такая же тенденция прослеживалась и при характеристике временных интервалов наилучшей работоспособности, что, возможно, связано со снижением адаптационных возможностей организма на фоне несоблюдения режимов сна и бодрствования, вразрез эволюционно заложенным индивидуальным особенностям хронотипов [15–17]. Учитывая, что 90% из них просыпались в интервале 06:00–07:00 ч, что на 2 ч позднее, чем время, описываемое в литературе для данного хронотипа [15], можно предположить, что такой низкий процент самостоятельных пробуждений без будильника был связан либо с поздним отходом ко сну, либо с наличием среди данной группы лиц с эволюционно обусловленным другим хронотипом. При этом необходимо отметить, что среди тестируемых не было лиц со сменным/ночным графиком работы. В совокупности эти данные могут косвенно указывать на наличие десинхроноза. Следует напомнить, что для поддержания согласованности ритмов постоянно происходит корректирование фазы циркадианного ритма по отношению к внешнему режиму «день-ночь» путем воздействия источника света на сетчатку глаза. Наиболее благоприятным временем для синхронизации биологических ритмов являются утренние часы (после пробуждения). У участников нашего исследования фактическое время пробуждения было смещено на более поздние часы относительно интервалов, характерных для каждого хронотипа, что могло повлиять на смещение «подстройки» фазы циркадианного ритма. Позднее пробуждение сдвигало время завтрака и ужина на более поздние часы. Как следствие, распределение суточной энергетической ценности было смещено на вторую половину дня, что могло повлиять на уровень гликемии в группах с предиабетом и СД2 [18]. Таким образом, по результатам теста Хорна–Остберга, не всем лицам удавалось соответствовать режиму сна и бодрствования, характерному для каждого отдельно взятого хронотипа, что может быть обусловлено современным «ритмом жизни», навязывающим временную организацию активности и отдыха без учета индивидуальных потребностей организма. Данное несоответствие влечет за собой не только перманентное нарушение режимов сна и бодрствования, но и отражается на пищевом поведении (поздний завтрак или его пропуск, поздний ужин), что играет роль в усилении эффекта инсулинорезистентности (ИР) с прогрессированием НУО [5, 6, 19], что удалось выявить с помощью проведенного корреляционного анализа. Так, учитывая гормональную активность жировой ткани и роль лептина как хрономодулятора суточной вариации уровня глюкозы крови, зависящей от времени потребления пищи [19–20], не вызывает сомнений, что полученные нами корреляции (рис. 8–12) подтверждают факт тесной связи состояния

инсулино- и лептинорезистентности с нарушением в работе циркадианых ритмов, что, в свою очередь, может способствовать прогрессированию НУО [11, 21]. Нерациональное распределение суточной энергетической ценности со смещением на вторую половину дня большего объема пищи способствует развитию и прогрессированию висцерального ожирения и компрометирует гомеостаз глюкозы не только в ночные часы, но и на следующие сутки [19, 22]. Известно, что у здоровых лиц циркадианые ритмы глюкозы и инсулина имеют четкую суточную периодичность, с устойчивой базальной концентрацией в течение суток. Максимальные концентрации глюкозы и инсулина в крови отмечаются днем, а минимальная — ночью (во время сна), при этом акрофаза циркадианного ритма инсулина (с 12 до 20 ч или -180 – 300°) предшествует акрофазе суточного ритма глюкозы (с 16 до 20 ч или -230 – 300°). В вечерние часы характерно снижение толерантности к глюкозе с усилением чувствительности тканей к инсулину в период с 18.00 до 24.00 ч [23]. При смещении суточного ритма отхода ко сну, с одной стороны, происходит смещение пика секреции мелатонина и кортизола, с другой — нарастание ИР за счет влияния на 1 фазу секреции инсулина, изменения в работе печени, инкретиновой и адсорбционной возможности желудочно-кишечного тракта [24]. Таким образом, запускается циркадианное рассогласование в органах и системах, регулирующих гомеостаз глюкозы. Необходимо подчеркнуть, что сон в источниках литературы рассматривается как модулятор метаболического гомеостаза. А детерминантой развития ИР, наряду с уровнем физической активности, является продолжительность сна и пищевое поведение [22, 23]. Следовательно, возникающие и сохраняющиеся метаболические изменения при нарушении продолжительности сна могут способствовать возникновению или ухудшению течения СД2 [24]. Кроме того, по мнению K.L. Knutson и соавт., позднее время отхода ко сну также оказывает влияние на состояние ИР как у лиц с СД2, так и без него [19]. Опираясь на литературные данные, мы предположили, что наличие позднего отхода ко сну и увеличение продолжительности сна у лиц всех трех хронотипов в группах с ожирением без НУО, с предиабетом и СД2 может не только провоцировать рассогласование ритмов, но и усугублять НУО.

Полученные корреляции, с одной стороны, подтверждают данные ряда авторов (C.J. Morris (2015), P. Zimmet и соавт., 2019) о возможности изменения циркадианного ритма гликемии в условиях ИР еще до постановки диагноза СД2 [24, 25], с другой стороны, наводят на мысль, что предрасположенность к развитию НУО характерна не только для лиц с вечерним хронотипом, как предполагалось ранее [9, 15]. Учитывая силу взаимосвязей, лица с утренним хронотипом, ведущие «вечерний» образ жизни, могут, наряду с людьми вечернего хронотипа, стать уязвимыми в контексте развития НУО.

В связи с полученными корреляциями мы предположили, что несоблюдение временной организации режима сна и приема пищи, наряду с другими факторами, может оказывать влияние не только на развитие изменений в работе циркадианых ритмов, но и на нарушение гомеостаза углеводного обмена [26, 27]. Для подтверждения сказанного нами был проведен однофакторный дисперсионный анализ, который показал статистически

значимые факторы, способные оказывать влияние на развитие СД2. А множественный пошаговый регрессионный анализ установил, что время отхода ко сну ($p=0,001$) и время приема пищи ($p=0,0001$), не соответствующие индивидуальным особенностям хронотипа, действительно могут быть выделены в качестве факторов, оказывающих влияние на развитие СД2 (чувствительность 89,3%, специфичность 78,8%, прогностическая значимость 81,5%).

Клиническая значимость результатов

Врачам отделений медицинской профилактики и центров здоровья учреждений здравоохранения в рамках персонализированного подхода к терапии лиц с факторами риска развития НУО может быть рекомендовано проведение углубленного профилактического консультирования по вопросам модификации фактического питания, режимов сна и бодрствования, с учетом индивидуальных особенностей хронотипа, с целью минимизации риска развития циркадианных нарушений и СД2.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования может являться некорректное заполнение участниками дневников питания, теста Хорна–Остберга. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для анализа ассоциации и влияния хронотипов на развитие НУО.

Направления дальнейших исследований

Целесообразно дальнейшее исследование индивидуальной организации суточных ритмов в формировании НУО на более крупной выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание, что адаптация организма определяет риск развития заболеваний, игнорирование индивидуальных особенностей суточного ритма в орга-

низации режима питания и ритма «сон-бодрствование» делает возможной предрасположенность к развитию НУО не только у лиц с вечерним хронотипом. Рационально организованный режим сна и бодрствования, а также питания, с учетом индивидуальных особенностей хронотипа, может не только обеспечить лучшую приспособленность организма к современному ритму жизни, но и быть применен как инструмент профилактики НУО. Полученные данные вызывают особый интерес и после более детального изучения на большей популяции могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику отделений профилактики и специализированных центров здоровья.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом и инструментальном обеспечении ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава России.

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

Участие авторов. Нелаева Ю.В. — дизайн исследования, концепция, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Южакова А.Е. — получение и интерпретация результатов, написание статьи; Нелаева А.А. — концепция, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Петров И.М. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Рымар О.Д. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д.м.н. Д.Г. Губину, профессору кафедры биологии ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава России за консультирование в вопросах интерпретации полученных результатов с точки зрения хронобиологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Анисимов В.Н. Роль циркадианных ритмов и часовых генов в старении и развитии ассоциированной с возрастом патологии / Под ред. Анисимова В.Н., Губаревой Е.А., Панченко А.В. В кн.: *Хронобиология и хрономедицина*. — М.: РУДН; 2018. — С. 207–219. [Anisimov VN. Rol cirkadiannykh ritmov i chasoviykh genov v starenii i razvitiy asociirovannoi s vozrastom patologii. Ed. by Anisimov VN, Gubareva EA, Panchenko AV. In *Hronobiologiya i hronomedicina*. Moscow: RUDN; 2018. P. 207–219. (In Russ.)].
2. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, et al. Biological rhythm and chronotype: New perspectives in health. *Biomolecules*. 2021;11(4):487. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11040487>
3. *Хронобиология и хрономедицина: монография* / Под ред. Чибисова С.М., Рапопорта С.И., Благодравова М.Л. — М.: РУДН; 2018. — 828 с. [*Hronobiologiya i hronomedicina: monografiya* Ed. by Chibisov SM, Rapoport SI, Blagoravova ML. Moscow: RUDN; 2018. 828 p. (In Russ.)].
4. Комаров Ф.И. Факторы внешней среды как возможная причина десинхронизации / Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорта С.И., Бреус Т.К., Чибисова С.М. В кн.: *Хронобиология и хрономедицина*. — М.: РУДН; 2018. — 80 с. [Komarov FI. Faktori vneshnei sredi kak vozmojnaya prichina desinhronizatsii. Ed. by Komarov FI, Rapoport SI, Breus TK, Chibisov SM. In *Hronobiologiya i hronomedicina*. Moscow: RUDN; 2018. 80 h. (In Russ.)].
5. Lane JM, Vlasac I, Anderson SG, et al. Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank. *Nat Commun*. 2016;7(1):10889. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms10889>
6. Levandovski R, Sasso E, Hidalgo MP. Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype. *Trends Psychiatry Psychother*. 2013;35(1):3–11. doi: <https://doi.org/10.1590/S2237-60892013000100002>
7. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г., и др. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 112–124. [Tsvetkova ES, Romantsova TI, Poluektov MG, et al. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):112–124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12279>
8. Глуткин С.В., Чернышева Ю.Н., Зинчук В.В., и др. Физиологическая характеристика лиц с различными хронотипами // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2017. — Т. 16. — №2. — С. 48–58. [Glutkin SV, Chernisheva YuN, Zinchuk VV, et al. Fiziologicheskaya harakteristika lic s razlichnymi hronotipami. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi medicinskoi akademii*. 2017;16(2):48–58. (In Russ.)].

9. Струева Н.В., Мельниченко Г.А., Полуэктов М.Г., и др. Особенности сна у больных с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2014. — Т. 11. — №3. — С. 23–30. [Strueva NV, Melnichenko GA, Poluektov MG, et al. Sleep in obese patients. *Obesity and metabolism*. 2014;11(3):23–30. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2014323-30>
10. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Нелаева Ю.В., Губин Д.Г. Использование амплитудно-фазовых параметров циркадианных ритмов в качестве диагностических маркеров нарушений углеводного обмена // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 83–91. [Yuzhakova AE, Nelaeva AA, Nelaeva YuV, Gubin DG. Using amplitude-phase parameters of circadian rhythms as diagnostic markers of carbohydrate metabolism disorders. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):83–91. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12781>
11. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В., Медведева И.В. Факторы риска нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии // *Вопросы питания*. — 2020. — Т. 89. — №6. — С. 23–30. [Yuzhakova AE, Nelaeva AA, Hasanova YuV, Medvedeva I.V. Risk factors for carbohydrate metabolism disorders from a chronobiological position. *Voprosy pitaniya*. 2020;89(6):23–30. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10075>
12. *Время — деньги* / Под ред. Хорна Д., Остберга О. — М.: Эксмо; 2004. — 352 с. [Vremya — dengi. Ed. by Horn D, Ostberg O. Moscow: Eksmo; 2004. 352 p. (In Russ.)].
13. Губин Д.Г. Хронодиагностика и хронотерапия — основа персонализированной медицины // *Тюменский медицинский журнал*. — 2019. — Т. 21. — №1. — С. 20–40. [Gubin DG. Chronodiagnosics and chronotherapy — frontiers for personalized clinical medicine. *Tyumen Med J*. 2019;21(1):20–40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36361/2307-4698-2019-21-1-20-40>
14. Knutson KL, Wu D, Patel SR, et al. Association between sleep timing, obesity, diabetes: The Hispanic Community Health Study/ Study of Latinos (HCHS/SOL) cohort study. *Sleep*. 2017;40(4):15–24. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx014>
15. Прохорова Э.М. Биологические ритмы и здоровье // *Сервис plus*. — 2010. — №3. — С. 20–26. [Prohorova EM. Biologicheskie ritmi i zdorove. *Servis plus*. 2010;(3):20–26. (In Russ.)].
16. «Совы», «жаворонки» и другие люди. О влиянии наших внутренних часов на здоровье и характер / Под ред. Путилова А.А. — Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2003. — 608 с. [«Sovi» «javoronki» i drugie lyudi. O vliyaniy nashih vnutrennih chasov na zdorove i harakter. Ed. by Putilov A.A. Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe izdatelstvo; 2003. 608 p. (In Russ.)].
17. Kalmbach DA, Schneider LD, Cheung J, et al. Genetic basis of chronotype in humans: insights from three landmark GWAS. *Sleep*. 2017;40(2):20–40. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw048>
18. McHill AW, Wright KP. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease. *Obes Rev*. 2017;18(2):15–24. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12503>
19. Rocha LS da, de Matos RJ, de Souza JA, et al. Daytime increase in caloric intake without change in total 24-h caloric intake can increase adiposity but not total bodyweight in rats with inverted feeding pattern. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017;42(9):931–940. doi: <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0536>
20. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В. Роль жировой ткани в поддержании гомеостаза углеводного обмена // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т. 1. — №5. — С. 12–16. [Yuzhakova AE, Nelaeva AA, Hasanova YuV. Rol jirovoi tkani v podderzhanii gomeostaza uglevodnogo obmena. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;1(5):12–16. (In Russ.)].
21. Смирнова О.М. Эффективность сна как детерминанта чувствительности к инсулину / Сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии». — М.; 2021. — С. 118. [Smirnova OM. Effektivnost sna kak determinanta chuvstvitelnosti k insulinu / Sbornik tezisov IV (XXVII) Nacionalnogo kongressa endokrinologov «Innovacionnie tehnologii v endokrinologii». Moscow; 2021. P. 118. (In Russ.)].
22. *Биоритмы гормонов. Монография для врачей* / Под ред. Дедова И.И., Дедова И.В. — М.: Изд-во Медицина; 1992. [Bioritmi hormonov. Monografiya dlya vrachei. Ed. by Dedov I, Dedov I.V. Moscow: Izd-vo Medicina; 1992. (In Russ.)].
23. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А. Сон и нарушения метаболизма // *ПМЖ*. — 2017. — №22. — С. 1641–1645. [Misnikova IV, Kovaleva YuA. Son i narusheniya metabolizma. *PMJ*. 2017;22:1641–1645. (In Russ.)].
24. Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N, et al. The circadian syndrome: is the metabolic syndrome and much more! *J Intern Med*. 2019;286(2):181–191. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12924>
25. Morris CJ, Yang JN, Garcia JL, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(17):181–191. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1418955112>
26. Валова А.Я., Сетко Н.П., Булычева Е.В., Сетко И.М. Особенности режима дня современных гимназистов начальной школы и при переходе к предметному обучению // *Оренбургский медицинский вестник*. — 2017. — Т. V. — №2 (18). — С. 63–67. [Valova AY, Setko NP, Bulicheva EV, Setko IM. Osobennosti rejima dnya sovremennih gimnazistov nachalnoi shkoli i pri perehode k predmetnomu obucheniyu. *Orenburgskii medicinskii vestnik*. 2017;(2(18)):63–67. (In Russ.)].
27. Дракина С.А., Перевощикова Н.К. Значимость биологических ритмов в построении режима дня // *Мать и Дитя в Кузбассе*. — 2021. — Т. 2. — №85. — С. 12–19. [Drakina SA, Perevoschikova NK. Znachimost biologicheskikh ritmov v postroenii rejima dnya. *Mat' i Ditja v Kuzbasse*. 2021;2(85):12–19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2686-7338-2021-10017>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Южакова Анна Евгеньевна [Anna E. Yuzhakova, MD]**; адрес: Россия, 625000, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 117 [address: 117 Melnikaita street, 625000 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-6885>; e-mail: agamzina@yandex.ru

Нелаева Юлия Валерьевна, к.м.н. [Yulia V. Nelaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9885-8029>; Scopus Author ID: 660841; eLibrary SPIN-код: 1243-2550; e-mail: khasanova76@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н. [Oksana D. Rymar, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>; Researcher ID: P-9647-2017; Scopus Author ID: 24339174300; e-mail: orymar23@gmail.com

Петров Иван Михайлович, д.м.н. [Ivan M. Petrov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7766-1745>; Scopus Author ID: 7101601614; Researcher ID: D-7613-2015; e-mail: priem@tyumsmu.ru

Нелаева Алсу Асатовна, д.м.н., профессор [Alsu A. Nelaeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-2538>; Scopus Author ID: 726697; eLibrary SPIN-код: 3005-6200; e-mail: alsu.nelayeva@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Нелаева Ю.В., Рымар О.Д., Петров И.М., Нелаева А.А., Южакова А.Е. Роль индивидуальной организации суточных ритмов в формировании нарушений углеводного обмена // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 224–235. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12909>

TO CITE THIS ARTICLE:

Nelaeva YV, Rymar OD, Petrov IM, Nelaeva AA, Yuzhakova AE. The role of individual organization of circadian rhythms in the formation of carbohydrate metabolism disorders. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(3):224-235. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12909>

ОЦЕНКА СКОРОСТИ ВИЗУАЛЬНОЙ И СЛУХОВОЙ РЕАКЦИИ У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

© Melisa Bilaloglu*, Ahmet Ergun, Feride P. Altay, Ozlem T. Iyidir, Erhan Kiziltan

Баскентский университет, Анкара, Турция

ЦЕЛЬ. Оценить повреждение периферических нервов у пациентов с сахарным диабетом (СД) и выявить различия в скорости реакции и восприятия в зависимости от возрастных групп, длительности СД 2 типа (СД2), уровней глюкозы в плазме натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также сравнить их с таковыми у здоровых людей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось в Клинике эндокринологии Баскентского университета и в Поликлинике метаболических заболеваний. Всего в исследование были включены 64 пациента с диагнозом СД2 и 64 здоровых лиц из контрольной группы. Были проведены finger-tapping тест, тесты на визуальную и слуховую реакцию соответственно. Регистрировались уровни глюкозы в плазме натощак и HbA_{1c} , а также оценивалась длительность заболевания. Анализ полученных данных проводился с использованием SPSS версии 25. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Было отмечено, что участники контрольной группы в возрасте от 18 до 34 лет показали более быструю реакцию во всех тестах ($p = 0,01$), но различия в скорости реакции в обеих группах уменьшались с увеличением возраста. Выявлены положительные корреляционные связи между длительностью СД2 и результатами визуального и слухового тестов ($r = 0,69$, $p < 0,05$; $r = 0,52$, $p < 0,05$ соответственно). Также отмечена положительная корреляция между уровнем HbA_{1c} (%) и результатами теста визуальной реакции ($r = 0,97$, $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По мере увеличения уровня HbA_{1c} и длительности СД2 у пациентов скорость реакции и навыки восприятия снижались. Наблюдалось быстрое снижение когнитивных функций, особенно на ранних стадиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: снижение когнитивных функций; окислительный стресс; нейропатия; время реакции; сахарный диабет 2 типа

DETECTION OF VISUAL-AUDITORY REACTION RATES IN INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Melisa Bilaloglu*, Ahmet Ergun, Feride P. Altay, Ozlem T. Iyidir, Erhan Kiziltan

Baskent University, Ankara, Turkey

AIM: The primary purpose of our study was to understand the damage in the peripheral nerves of patients with diabetes and to determine the change in patients' reaction rates and perceptions by the age groups, duration of diabetes, fasting plasma glucose and HbA_{1c} values, and compare these with those of the healthy individuals.

METHODS: This study was carried out at the Baskent University Hospital Endocrinology and Metabolic Diseases Outpatient Clinic. A total of 64 patients diagnosed with type 2 diabetes and 64 healthy controls were included in the study. Finger tapping, visual, and auditory reaction time tests were performed on the subjects, respectively. The subjects' fasting plasma glucose and HbA_{1c} levels, and the duration of their diabetes were recorded. Analyses were performed using the SPSS version 25. Differences were considered statistically significant when the p-value is < 0.05 .

RESULTS: It was observed that the participants in the control group between the ages of 18-34 showed a faster reaction in all tests ($p = 0.01$), but the difference in reaction rates in both groups decreased as the age increased. There were positive correlations between the duration of type 2 diabetes and the visual and auditory examination results ($r = 0.69$, $p < 0.05$, $r = 0.52$, $p < 0.05$, respectively). There was also a positive correlation between the HbA_{1c} (%) and the visual ($r = 0.97$, $p < 0.05$) examination results.

CONCLUSIONS: As the patients' HbA_{1c} levels and the time spent with type 2 diabetes increased, their reaction rate and perception skills decreased. Especially in the early stages of the disease, cognitive decline was observed to be rapid. It is thought that early diabetic control is significant.

KEYWORDS: cognitive decline; oxidative stress; nerve damage; reaction times; type 2 diabetes mellitus

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that may cause many complications. The incidence of diabetes, which was around 108 million in 1980 increased 4-fold by 2014 and continues to increase [1]. The risk of type 2 diabetes increases with the aging population, and it becomes impor-

tant to investigate serious health problems such as cognitive decline and forgetfulness in patients [2]. There are studies showing that cognitive disorders may develop in type 2 diabetes [3]. Vascular complications of hyperglycemia are considered one of the important causes of cognitive disorders in diabetes patients. Recurrent hypoglycemic episodes and abnormal plasma glucose levels have been associated with

cognitive impairment from the early stages of diabetes and progressively accelerated destruction in type 2 diabetes patients [4]. It has been reported that type 2 diabetes increases the risk of dementia by 50% [5]. Individuals with diabetes have not only cognitive dysfunctions but also brain structure anomalies, which include decreased gray matter volume in the frontal lobe and smaller postcentral gyrus [6]. Reaction time is described as the time elapsed from a non-anticipated stimuli to the onset of a reaction and is affected by the person's age, education level, health conditions, and biological rhythms [7, 8]. Diabetes-induced cognitive impairments can affect people's reaction times and cause delayed reactions [9].

The aim of this study was to examine the damage caused by the abnormal plasma glucose in the peripheral nerves in patients with diabetes and to determine the change in the patients' reaction rates by the age groups, duration of diabetes, fasting plasma glucose and HbA_{1c} values, and compare it with the healthy controls.

MATERIALS AND METHODS

Design

This observational case-control study was carried out at the Baskent University Hospital Endocrinology and Metabolic Diseases Outpatient Clinic between April and September 2021.

Sampling Method

The study population was healthy and with type 2 diabetes individuals in the Baskent University Hospital Endocrinology and Metabolic Diseases Outpatient Clinic. The sample consisted of 128 people between 18–64 age, 64 of whom were patients and 64 were controls, selected by the simple sampling methodology and volunteered for the study.

Inclusion and Exclusion Criteria

Right-handed individuals were included in the study since the left hemisphere is the dominant hemisphere. The exclusion criteria of the study were the use of alcohol-drug or similar substances, the use of any medication that may affect neurological functions, having color blindness, retinopathy, neurological disease, cancer, depression, a recent history of surgery, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and advanced osteoarthritis.

Data Collection

Since participation in the study was on a voluntary basis, participants were asked to read and sign the informed consent form for scientific research if they consented to participate in the study. Finger tapping, visual and auditory reaction tests were applied to the participants, respectively. Afterward, blood values were taken from the system (HbA_{1c} and fasting plasma glucose) and recorded.

Finger Tapping Test (FTT)

The finger tapping test (FTT) has long been used in neurophysiology to examine motor functions in the upper extremity. The finger tap test is used not only to study Alzheimer's, Korsakoff's syndrome, or Parkinson's disease but also to analyze the connection between motor functions and lateralization in healthy individuals. The FTT records the time dif-

ference between consecutive pulses and stores this data on the computer's hard drive. The software for this test has been developed in such a way that it can be applied to personal computers without the need for additional hardware. The time set during the test is between 10–15 seconds to refrain from creating a negative effect on the subjects. The FTT can be applied in such a way that the participants can stand at a distance of about 50 cm from the computer and easily move their wrists. Afterward, a designated key on the computer keyboard should be pressed and pulled as quickly as possible within the specified time interval [10].

Visual Test

In the visual reaction test, the participant is asked to press the designated button when she sees only the red-colored box among the boxes that appear in random colors and times. The intervals between the data and whether the participants answered correctly are recorded in the computer system.

Auditory Test

In the auditory reaction test, the participant is asked to press a predetermined key whenever a sound is heard from the computer.

Fasting Plasma Glucose (FPG)

The fasting plasma glucose values of the participants were measured in the morning hours when the patients were hungry, by specialist nurses in the Baskent University Ankara Hospital Laboratory with the "Hexokinase/G-6-PDH" method (Architect ci8200, Abbott) according to the instructions.

Afterward, FPG values were obtained from Baskent Hospital Nucleus v23 (Monad, Ankara, Turkey) system records and were noted. Since plasma glucose values and regular measurement are important in diabetic individuals, these were included in our analysis.

HbA_{1c} Values

HbA_{1c} values were also recorded from Baskent Hospital Nucleus v.23 (Monad, Ankara, Turkey) system records, as it is a reliable marker showing the average plasma glucose concentration in the last 4 to 8 weeks.

Variables

The common variables considered in this study were sex, age, FPG, and HbA_{1c} values. Participants were classified according to their gender, age groups, FPG, and HbA_{1c} values. Age and HbA_{1c} classification was made by dividing the patients into 3 age groups, 18–34, 35–49, and 50–64 years. The fasting plasma glucose values of the participants were expressed as millimole/liter (mmol/L), and the HbA_{1c} values were expressed as percent (%).

Fasting plasma glucose values, which were determined according to laboratory diagnostic criteria, were classified as above and below 6.1 mmol/L. HbA_{1c} values, on the other hand, were classified as equal to the reference value of 7%, and greater than or less than 7%. The duration of diabetes was determined only for the patients. In line with the literature indicating cognitive deterioration begins in the first 9 years of diabetes, the patients were divided into 2 groups, those with diabetes for less than 10 years and 10 years and

more. While determining the duration of diabetes, the year in which the patients were diagnosed in the clinic was taken as a basis, and recorded.

Statistical Analysis

The power analysis G*Power software was used to calculate the minimum sample size required for the study. The Kolmogorov-Smirnov test was applied to analyze the distribution of the data. In order to compare the patient and control groups in terms of audio-visual and finger-tapping tests according to age, "One-Way Analysis of Variance" was applied when parametric test assumptions were met, and the "Kruskal Wallis Test" was applied if not. The relationship between the test averages of the patients and FPG, HbA_{1c}, and disease duration was evaluated by Spearman correlation analysis. Statistical analysis was performed in version 25 of the SPSS program. Differences were considered to be statistically significant if p values were <0.05.

Ethics Approval And Consent to Participate

This study was approved by the Baskent University Medical and Health Sciences Research Board and Ethics Committee. (Project no: KA21/245, decree number: 21/96, decree date: 26.05.2021).

RESULTS

This study was conducted with 64 patients aged between 18–64 years, and 64 healthy control individuals. The mean age of the participants was 47.7 ± 13.7 years for the patients and 40.7 ± 14.5 years for the control group. Likewise, while the mean FPG values of the patients were 8.9 ± 4.2 mmol/L, this value was 6 ± 3.7 mmol/L in the control group. The demographic, biochemical, and clinical data of the study group are summarized in Table 1.

The age ($p=0.23$) and sex ($p=0.266$) distributions were similar among the patient groups and controls. The mean FPG values was found to be significantly higher in diabetics than in the control group ($p=0.01$). Similarly, HbA_{1c} values were significantly higher in diabetics than in the control for each age group ($p=0.002$, 0.03 , 0.007 , respectively) (Table 1).

As shown in Table 2, when patients and the control group aged 18–34 years were compared, it was determined that the control group was faster in FTT ($p=0.01$), visual ($p=0.03$), and auditory reaction tests ($p=0.01$). While there were no statistically significant differences in terms of the mean FTT and auditory test reaction rate values of the participants aged 35–49 years between the control and patient groups ($p>0.05$), it was determined that the patients reacted more slowly in the visual test than the controls ($p=0.02$). It was observed that there were no statistically significant differences in the mean values of FTT, visual and auditory test reaction speeds of the participants aged 50–64 between the patient and control groups ($p>0.05$). When the relationship between gender and reaction rates of the patients was analyzed no statistically significant result was found ($p>0.05$).

The correlation analysis between variables is shown in Table 3. There was no correlation between FPG values and reaction rates. When the HbA_{1c} levels and diabetes duration were correlated with other parameters such as reaction test speeds, HbA_{1c} levels were positively correlated with visual test ($r=0.97$, $p<0.05$) and diabetes duration was positively correlated with visual ($r=0.69$, $p<0.05$) and auditory tests ($r=0.52$, $p<0.05$).

DISCUSSION

The main result of our study was that when the patients and control group of the same age were compared, the control group between the ages of 18–34 years had a faster reaction and the difference between the groups became

Table 1. Demographic, clinical and biochemical parameters of participants in the study

		Type 2 diabetes (n=64)	Control (n=64)	p
Age (years)		47.7 ± 13.7	40.7 ± 14.5	0.23
FPG (mmol/L)		8.9 ± 4.2	6 ± 3.7	0.01*
Sex (n, %)	F	32 (50%)	39 (60.9%)	1.08
	M	32 (50%)	25 (39.1%)	0.99
		Type 2 diabetes	Control	
HbA _{1c} (%)	18–34	(n=18)	(n=25)	
		7.3 ± 1.2	5.3 ± 0.1	0.002*
	35–49	(n=21)	(n=17)	
		6.8 ± 1.1	5.7 ± 0.2	0.03*
	50–64	(n=25)	(n=22)	
		7.3 ± 0.5	5.8 ± 0.2	0.007*
Type 2 diabetes	(<10)	39 (60.9%)	NA	NA
Duration (years)	(≥10)	25 (39.1%)		
(n, %)				

Data were given as mean $\pm$ SD or percentage

p — Type 2 diabetes vs. controls; HbA_{1c} — Glycosylated hemoglobin; FPG — Fasting plasma glucose; F — Female; M — Male

* — p values <0.05 were considered to be statistically significant

Table 2. Comparison of reaction rates of type 2 diabetes and control groups with age variable

		Type 2 diabetes (n=18)	Control (n=25)	p
		$\bar{X} + SD$		
18–34	FTT (ms)	292.19±47.51	150.85±6.41	0.01*
	Visual Test (ms)	708.03±85.39	498.69±16.44	0.03*
	Auditory Test (ms)	670.99±60.43	513.9±9.71	0.01*
		Type 2 diabetes (n=21)	Control (n=17)	p
		$\bar{X} + SD$		
35–49	FTT (ms)	467.62±49.60	376.31±54.66	0.25
	Visual Test (ms)	981.88±81.55	757.43±91.63	0.02*
	Auditory Test (ms)	741.11±54.51	657.26±44.89	0.29
		Type 2 diabetes (n=25)	Control (n=22)	p
		$\bar{X} + SD$		
50–64	FTT (ms)	625.92±52.80	573.74±58.05	0.57
	Visual Test (ms)	1413±144.21	1038.48±67.82	0.06
	Auditory Test (ms)	971.51±83.00	879.28±52.86	0.83

FTT — Finger tapping test

Kruskal-Wallis H

p — The difference in reaction rates by age groups

* — p<0.05 were considered to be statistically significant

Table 3. Correlation between variables

Variables	Type 2 diabetes Duration (years)	HbA _{1c} (%)	FPG (mmol/L)	FTT (ms)	Visual Test (ms)	Auditory Test (ms)
Type 2 diabetes Duration (years)	1.00	0.14	0.03	0.03	0.69*	0.52*
HbA _{1c} (%)		1.00	0.04	0.07	0.97*	0.10
FPG (mmol/L)			1.00	0.01	0.02	-0.04
FTT (ms)				1.00	0.54	0.61
Visual test (ms)					1.00	0.81
Auditory test (ms)						1.00

FTT — Finger tapping test; HbA_{1c} — Glycosylated hemoglobin; FPG — Fasting plasma glucose

* — <0.05

statistically insignificant as the age increased. It was determined that the participants in the control group between the ages of 35–49 years had faster reactions in the visual reaction test and there were no significant differences between the groups in other tests. We think that the reason for the significant difference in the visual reaction test is that this test measures not only speed but also perception (the subject's perception of the red box and pressing the button). When visual and auditory stimuli were analyzed, it is seen that the visual stimulus reaches the brain in 20–40 ms, while this time is specified as 8–10 ms for the auditory stimulus. This difference may be due to the number of synapses in the visual pathway [11]. The analysis we conducted between the control group and type 2 diabetes patients in our study suggested that, contrary to our expectations, diabetes may begin to affect cognitive functions at an earlier age. In the study by Richerson et al. [12] in which they compared reaction times with type 2 diabetes and control groups, it was stated that reaction rates slow down from young healthy adults to mature

people with diabetes. It is known that patients with type 2 diabetes exhibit a weaker cognitive performance than healthy individuals of the same age [6]. The results of our study are in line with the literature. It has been suggested that the postprandial muscle protein synthetic response may be impaired in people with insulin resistance, leading to a faster loss of muscle mass, especially in elderly patients. When diabetic and normoglycemic people in the same age group were compared, it was observed that muscle loss was greater in diabetics [13]. Similarly, in another study, it was reported that between two groups with an equal duration of diabetes but different onset ages, individuals diagnosed at a younger age had a higher perception threshold and higher risk of developing neuropathy [14]. There are other studies stating that neurotransmitter synthesis is negatively affected depending on the amount of glucose going to the brain and that the reactions are slowed down in diabetics compared to healthy individuals [15]. In addition to the disease, the age factor also affects the reaction speed and perception capacity. Der and

Deary [16] studied the relationship between reaction rates and 30, 50, and 69-year-olds, and they found the reactions of the people in the younger were significantly faster than those in the older age group. Pierson and Montoye [17] showed that movement capacity and age are related to each other, and the fastest data were recorded in the 20s, and the reactions slowed down as the age increased. Likewise, our research results showed that the reaction rates gradually decrease in diabetics with age. We thought that the main factor behind the higher reaction rate of the 18–34 age group compared to other age groups was that while the perception capacity and physical activity were better at these ages, attention, and concentration decreased with increasing age. It has been stated that the decrease in cognitive performance caused by diabetes develops slowly starting from the early stages of the disease and the underlying mechanism is mostly oxidative stress resulting from hyperglycemia [6]. Thus, it is thought that regular control of plasma glucose in patients, the establishment of a controlled diabetes course, and planning the time spent with diabetes after diagnosis with the most appropriate treatment option can prevent problems that may arise in the future.

Another factor that may affect the reaction rates of the patients in our study is the duration of diabetes. Based on the data showing that neuropathy developed within 9 years after diagnosis, we classified the patients as having diabetes for less than or more than 10 years and as a result, the reaction times of patients with diabetes over 10 years in visual and auditory reaction tests were found to be significantly longer than the other group. Similar to our findings, in a study by Maid and Sureshkumar [18] examining the effect of diabetes duration on cognitive performance, the reaction rates of those with diabetes for more than 5 years were found to be significantly lower than those in the other group. It could be thought that this may be due to chronic hyperglycemia, AGE (advanced glycation end products) formations, polyol pathway activation, more than expected cytokine release, protein kinase C activation, and increased oxidative stress.

Another important finding in our study is the relationship between the patients' HbA_{1c} and FPG levels and reaction rates. In contrast, according to the study by Raizes et al. [19], it was observed that even if they were not diabetic (FPG <6.1 mmol/L), the reaction rates decreased as the plasma glucose values increased in the subjects. The reason for this difference may be that fasting plasma glucose is a variable marker and we ignored that anti-diabetic use. Additionally, the relationship between HbA_{1c} and visual reaction rates was examined, and a positive correlation was found. Although we ignored anti-diabetic use, patients had higher HbA_{1c} values for each age group compared to the control. Irregularity of HbA_{1c} values in young patients may result from the diagnosis that had just been determined, not coming to medical examinations regularly, and carelessness. Diabetes self-monitoring, adherence to examinations, and self-care skills among young people are lower than among the elderly, according to Xie et al. [20]. This was serious for us because we think that the neurological effects of diabetes could start early and progress rapidly if not given due attention. Since diabetes is mostly diagnosed before the age of 50, cognitive decline due to diabetes may also be seen at a relatively younger age [21]. It has been shown

in studies that diabetes may begin 4–7 years before it is diagnosed [22]. Hyperglycemia that is not diagnosed and treated at the preclinical stage is likely to cause irreversible microvascular changes in the brain [21]. The brain uses glucose as the primary fuel, so the regularity of plasma glucose is essential in maintaining the function and health of the brain. In the study by Muhil et al. [23], the effect of HbA_{1c} on cognitive performance was examined and prolonged reaction rates were found in subjects without glycemic control ($HbA_{1c} > 7\%$) compared to subjects with glycemic control ($HbA_{1c} < 7\%$). According to the study by Khode et al. [24], it was observed the effects of various variables on cognitive performance in patients with type 2 DM and no significant relationship was found between reaction rates and HbA_{1c} levels. Similar to our findings, Muhil et al. showed that poor glycemic control reduced the reaction rate. The results obtained were as we expected since the HbA_{1c} finding in plasma glucose is a reliable method, and it made us think that poorly managed glycemic control could decrease cognitive performance. However, our findings conflict with the result of Khode et al. We thought that the reason for the contradiction because we ignored anti-diabetic use while Khode et al. were involved.

In our study, no significant difference was found between the sexes of the patients and their finger tapping, visual and auditory reaction test rates, while Jain et al. [25] and Silverman [26] stated that men react faster than women. Besides, it was also reported that the reaction times of both women and men to auditory stimuli were shorter than the reaction times to visual stimuli in the same study. We concluded that this was due to the fact that the pathway of auditory stimuli in the brain is shorter than that of visual stimuli.

This difference might be due to the fact that we worked with fewer volunteers compared to the studies in the literature and that the physical condition of the women was not taken as a basis for the inclusion criteria.

There are similar studies on this subject that have been done by examining fewer factors. However, our study is important and unique since we can measure the reaction rate with a practical test, have the opportunity to study with more people than most of the literature, examine age, gender, HbA_{1c} and fasting plasma glucose values together and compare them with healthy individuals.

Limitations of the research

There are several limitations of our study. First of all, the socioeconomic and education levels, physical activity habits, and anti-diabetic use of the subjects participating in our study were not questioned and not included in our study. One of the weaknesses of our study is that we did not include these factors that affect reaction rates in the analysis. It is possible to add these factors, which we did not include in our research, to future studies and to obtain more comprehensive results. Our research can be used as a reference for future research on the subject.

CONCLUSION

In conclusion, it is important to know how to deal with the effects of diabetes. Researchers have predicted that the number of people who will be diagnosed with type 2

diabetes in the future will reach 693 million in 2017–2045, by increasing over 50% [27]. As a result of our analysis, it was found that increasing age and HbA_{1c} values were associated with prolonged reaction times in diabetics. Since the reaction times of the patients were also prolonged compared to the control group, providing glycemic control of the patients before the diagnosis is of great importance for the course of the disease. It is seen and recommended that the implementation of an individual treatment plan, starting from the early stages of the disease, providing and maintaining glycemic control, incorporating physical activity into the patient's life have critical importance in preventing cognitive problems that may occur in the future.

This research was conducted to determine the extent of the cognitive effects of diabetes and might be considered a preliminary study. New research can be conducted with

a larger sample group, including variables such as physical activity status, education level, and anti-diabetic drug use.

OTHER INFORMATION

Conflicts of Interest. No conflict of interest has been declared by the authors.

The source of financing. This study was supported by the Baskent University Research Fund.

Participation of Authors. Melisa Bilaloğlu, carried out all the experiment and wrote the manuscript. Ahmet Ergün, helped supervise the project. Feride Pinar Altay and Özlem Turhan İyidir assisted in collecting data. Erhan Kızıltan is the person who developed the test and has shown how to apply it. 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.

REFERENCES

- Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol.* 2018;104:525-534. doi: <https://doi.org/10.1002/JLB.5VMR0118-021RR>
- Mayeda ER, Whitmer RA, Yaffe K. Diabetes and cognition. *Clin Geriatr Med.* 2015;31:101-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.08.021>
- Liu T, Lee JE, Wang J, et al. Cognitive dysfunction in persons with type 2 diabetes mellitus: A concept analysis. *Clin Nurs Res.* 2020;29:339-351. doi: <https://doi.org/10.1177/1054773819862973>
- Yang J, Xu H, Li J, et al. The association between undiagnosed diabetes and cognitive function: findings from the China health and retirement longitudinal study. *BMC Endocr Disord.* 2022;22:1-10. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01055-x>
- Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1353:60-71. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12807>
- Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, et al. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: Guidance for daily care. *Lancet Neurol.* 2015;14:329-340. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70249-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70249-2)
- Sant'Ana J, Franchini E, da Silva V, et al. Effect of fatigue on reaction time, response time, performance time, and kick impact in taekwondo roundhouse kick. *Sport Biomech.* 2017;16:201-209. doi: <https://doi.org/10.1080/14763141.2016.1217347>
- Badau D, Baydil B, Badau A. Differences among three measures of reaction time based on hand laterality in individual sports. *Sports.* 2018;6:5-7. doi: <https://doi.org/10.3390/sports6020045>
- Khode V, Ruikar K. Detection of cognitive impairment in Type 2 diabetes mellitus by choice auditory and visual reaction times during acute mental stress: A case-control study. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2020;10:1. doi: <https://doi.org/10.5455/njppp.2020.10.05190202028062020>
- Aydin L, Kızıltan E, Gundogan NU, et al. Polyphasic Temporal Behavior of Finger-Tapping Performance: A Measure of Motor Skills and Fatigue. *J Mot Behav.* 2016;48:72-78. doi: <https://doi.org/10.1080/00222895.2015.1040111>
- Solanki J, Joshi N, Shah C, et al. A study of correlation between auditory and visual reaction time in healthy adults. *Int J Med Public Heal.* 2012;2:36-38. doi: <https://doi.org/10.5530/ijmedph.2.2.8>
- Richerson SJ, Robinson CJ, Shum J. A comparative study of reaction times between type II diabetics and non-diabetics. *Biomed Eng Online.* 2005;4:1-8. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-925X-4-12>
- Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:585-592. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.02.000>
- Al-Saeed AH, Constantino MI, Molyneaux L, et al. An inverse relationship between age of type 2 diabetes onset and complication risk and mortality: The impact of youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39:823-829. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0991>
- Sanchez-Marin FJ, Padilla-Medina JA. Simple reaction times and performance in the detection of visual stimuli of patients with diabetes. *Comput Biol Med.* 2010;40:591-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2010.04.003>
- Der G, Deary IJ. The relationship between intelligence and reaction time varies with age: Results from three representative narrow-age age cohorts at 30, 50 and 69 years. *Intelligence.* 2017;64:89-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intell.2017.08.001>
- Pierson WR, Montoye HJ. Movement time, reaction time, and age. *J Gerontol.* 1958;13:418-21. doi: <https://doi.org/10.1093/geronj/13.4.418>
- Maid R, Sureshkumar T. A study to evaluate the reaction time according to the duration of diabetes. *Indian J Physiother Occup Ther — An Int J.* 2019;13:94. doi: <https://doi.org/10.5958/0973-5674.2019.00099.6>
- Raizes M, Elkana O, Franko M, et al. Higher fasting plasma glucose levels, within the normal range, are associated with decreased processing speed in high functioning young elderly. *J Alzheimer's Dis.* 2016;49:589-592. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-150433>
- Xie Z, Liu K, Or C, et al. An examination of the socio-demographic correlates of patient adherence to self-management behaviors and the mediating roles of health attitudes and self-efficacy among patients with coexisting type 2 diabetes and hypertension. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1-13. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09274-4>
- Van Eersel MEA, Joosten H, Gansevoort RT, et al. The interaction of age and type 2 diabetes on executive function and memory in persons aged 35 years or older. *PLoS ONE.* 2013;8(12). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082991>
- Harris M, Klein R, Welborn TA, et al. Onset of NIDDM Occurs at Least 4-7 Yr Before Clinical Diagnosis. *Diabetes Care.* 1992;15(7):815-819. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.15.7.815>
- Muhil M. Study of auditory, visual reaction time and glycemic control (HbA_{1c}) in chronic type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8:11-3. doi: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2014/8906.4865>
- Khode V, Sindhur J, Ramdurg S, et al. Chronoscopic reading in whole body reaction times can be a tool in detecting cognitive dysfunction in type 2 diabetics: A case control study. *JMS - J Med Soc.* 2015;29:69-73. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.4103/0972-4958.163188>
- Jain A, Bansal R, Kumar A, et al. A comparative study of visual and auditory reaction times on the basis of gender and physical activity levels of medical first year students. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5:124. doi: <https://doi.org/10.4103/2229-516x.157168>
- Silverman IW. Sex differences in simple visual reaction time: A historical meta-analysis. *Sex Roles.* 2006;54:57-68. doi: <https://doi.org/10.1007/s11199-006-8869-6>
- Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature.* 2019;576:51-60. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>

AUTHORS INFO

***Melisa Bilaloğlu**, PhD, Research Assistant; address: Baglica Campus Fatih Sultan Neighborhood Eskisehir Road 18.km TR 06790 Etimesgut Ankara, Turkey, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9994-9405>; ResearcherID: AAL-7975-2021; e-mail: bilaloglumelisa@gmail.com

Ahmet Ergün, Professor Dr., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1830-1285>; ResearcherID: AAL-6773-2021, Scopus Author ID: 56089825400; e-mail: ahmetergun927@gmail.com

Feride Pınar Altay, Dr., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6790-3031>; e-mail: fpaltay@gmail.com

Özlem Turhan İyidir, Doc. Dr., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5305-6807>; ResearcherID: K-7904-2019; Scopus Author ID: 18038717100; e-mail: oturhaniyidir@yahoo.com

Erhan Kızıltan, Professor Dr., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-3835>; ResearcherID: AAD-6090-2021; Scopus Author ID: 55768168300; e-mail: erhankiziltan@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Bilaloglu M., Ergun A., Altay F.P., İyidir O.T., Kızıltan E. Оценка скорости визуальной и слуховой реакции у лиц с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 236-242. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12997>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bilaloglu M, Ergun A., Altay FP, İyidir OT, Kızıltan E. Detection of visual-auditory reaction rates in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(3):236-242. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12997>

КЛАСТЕРЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

© И.А. Бондарь¹, О.Ю. Шабельникова²¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск²Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является гетерогенным заболеванием. Выделение различных фенотипов СД2 поможет улучшить прогнозирование метаболических нарушений, риска развития осложнений и в перспективе привести к персонализации терапии диабета.

ЦЕЛЬ. Выделить кластеры СД2 у пациентов с различной длительностью диабета с изучением частоты диабетических осложнений и медикаментозной терапии в Новосибирской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование выполнено на базе Диамобиля в период 2013–2017 гг. Кластерный анализ К-средних был проведен у 2805 больных СД2 в возрасте от 44 до 70 лет, с длительностью диабета $7,84 \pm 6,53$ года, проживающих в Новосибирской области, на основе 5 переменных: гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), возраст на момент постановки диагноза, индекс массы тела (ИМТ), уровень С-пептида, пол.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам кластерного анализа пациенты были отнесены к трем кластерам: кластер 1 был представлен 1003 пациентами (35,7%) с сохраненной функцией β -клеток (уровень С-пептида $765,18 \pm 161,9$ нмоль/л), возрастом постановки диагноза СД2 $51,72 \pm 8,29$ года и ИМТ $33,50 \pm 5,74$ кг/м²; мужской пол в этом кластере был ассоциирован с более высоким риском развития диабетической нефропатии, по сравнению с женщинами, на 27%. Кластер 2 состоял из 432 пациентов (15,4%) с повышенной функцией β -клеток (уровень С-пептида $1765,10 \pm 253,08$ нмоль/л), возраст на момент постановки диагноза у больных СД2 был больше — $52,91 \pm 7,75$ года, больные имели более высокий ИМТ ($35,64 \pm 7,21$ кг/м²) и более высокий уровень диастолического АД, раннее развитие диабетической ретинопатии, нефропатии и полинейропатии и лучший ответ на терапию метформином и комбинированную терапию метформином и сульфонилмочевинной. Кластер 3 был представлен 1370 пациентами (48,8%) со сниженной функцией β -клеток (уровень С-пептида $294,99 \pm 146,69$ нмоль/л), в этом кластере возраст на момент постановки диагноза СД2 был меньше — $49,63 \pm 8,32$ года, больные имели более низкий ИМТ ($33,09 \pm 6,36$ кг/м²) и отличались более длительным течением диабета, высоким уровнем глюкозы натощак; мужской пол был ассоциирован с более высоким риском развития диабетической нефропатии (на 26%) по сравнению с женщинами; первой линией терапии была инсулинотерапия у 52,8% больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенное исследование у больных СД2 с различной длительностью заболевания подтвердило возможность применения кластерного анализа для выделения фенотипов СД2 в российской популяции с использованием пяти переменных (HbA_{1c} , возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, уровень С-пептида, пол). Высокая частота раннего развития диабетической полинейропатии, нефропатии и ретинопатии была выявлена в кластере с повышенной функцией β -клеток, а мужской пол являлся дополнительным фактором риска диабетической нефропатии и полинейропатии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; кластеры; фенотип; осложнения диабета; инсулинорезистентность; уровень С-пептида

TYPE 2 DIABETES CLUSTERS IN THE NOVOSIBIRSK REGION

© Irina A. Bondar¹, Olesya Y. Shabelnikova²¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia²Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a heterogeneous disease. Determination of different T2DM phenotypes will improve the prediction of metabolic disorders, the risk of complications and individual diabetes therapy.

AIM: To identify clusters of T2DM in patients with different duration of diabetes with a study of the frequency of diabetic complications and drug therapy in the Novosibirsk region.

MATERIALS AND METHODS: The study was carried out at Diamodul in the period 2013–2017 in the Novosibirsk region. K-means cluster analysis was performed in 2805 T2DM patients aged 44 to 75 years with a duration of diabetes of 7.84 ± 6.53 years based on 5 variables — HbA_{1c} , age at diagnosis, BMI, C-peptide, sex.

RESULTS: Cluster analysis identified three clusters: cluster 1 in 1003 patients (35.7%) with preserved β -cell function, age of T2DM diagnosis 51.72 ± 8.29 years and BMI 33.50 ± 5.74 kg/m², in men there was a 27% higher risk of developing diabetic nephropathy compared to women. Cluster 2 in 432 patients (15.4%) with increased function of β -cells, the age

of diagnosis of T2DM was older — 52.91 ± 7.75 years, patients had a higher BMI of 35.64 ± 7.21 kg/m² and more high diastolic blood pressure, earlier development of diabetic retinopathy, nephropathy and polyneuropathy, and better response to metformin therapy and combined therapy with metformin and sulfonylurea. Cluster 3 in 1370 patients (48.8%) with reduced function of β -cells, the age of diagnosing T2DM was younger — 49.63 ± 8.32 years, patients had a lower BMI of 33.09 ± 6.36 kg/m² and had longer diabetes, high fasting glucose levels, males were associated with a higher risk of developing diabetic nephropathy (by 26%) compared with women, the first line of therapy was insulin therapy in 52.8% of patients.

CONCLUSION: The conducted study in T2DM patients with different duration of diabetes confirmed the possibility of using cluster analysis to identify phenotypes of T2DM in the Russian population by five variables (HbA_{1c} , age at the time of diagnosis, BMI, C-peptide, gender). A high incidence of early development of diabetic polyneuropathy, nephropathy and retinopathy was revealed in a cluster with increased function of β -cells, male gender was risk factor for diabetic nephropathy and polyneuropathy.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; clusters; phenotype; complications of diabetes mellitus; insulin resistance; C-peptide

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является гетерогенным заболеванием, и в клинической практике могут встречаться пациенты как с преобладающим фенотипом инсулинорезистентности, но с достаточным резервом β -клеток, так и те, кому может потребоваться лечение инсулином на ранних стадиях своего заболевания. Об этом свидетельствуют многочисленные исследования, направленные на систематизацию и определение различных фенотипов СД2 для лучшего понимания и прогнозирования метаболических нарушений и развития осложнений, что в перспективе может привести к индивидуализированному лечению диабета [1]. Впервые Ahlqvist E. и соавт. на основе данных Датского регистра предложили использование кластерного анализа для выделения отдельных фенотипов СД2 [2]. Большинство последующих исследований было направлено на воспроизведение выделенных кластеров СД2 на основе пяти общих клинических переменных, которые включали гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), индекс массы тела (ИМТ), возраст на момент постановки диагноза и оценки индексов НОМА-IR и НОМА-B [3, 4]. Китайскими, американскими, японскими и рядом европейских и индийских авторов были определены и воспроизведены пять кластеров: кластер 1 — аутоиммунный диабет, кластер 2 — тяжелый диабет с дефицитом инсулина, кластер 3 — тяжелый инсулинорезистентный диабет, кластер 4 — легкий диабет, связанный с ожирением, кластер 5 — легкий диабет пожилых [5–7]. Однако только китайские исследователи включали пациентов с различной длительностью СД2 [4], в то время как большинство других исследований выполнено на пациентах с недавно выявленным диабетом [2, 5–7], что может являться ограничением данного метода для расширения возможной области применения. В Российской Федерации подобных исследований не было. А использование индексов НОМА-IR и НОМА-B при длительном СД2, особенно в группе больных, получающих инсулинотерапию, также имеет ограничения и может влиять на конечный результат при выделении кластеров. В связи с этим поиск клинических переменных, которые можно было бы использовать для выделения кластеров СД2 при различной длительности диабета независимо от инсулинотерапии, отражающих функциональное состояние β -клеток, для российской популяции является актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выделить кластеры СД2 у пациентов с различной длительностью диабета с изучением частоты диабетических осложнений и медикаментозной терапии в Новосибирской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование выполнено на базе Диамобиля ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (главный врач — Юданов А.В.).

Время исследования. Исследование выполнено в период с апреля 2013 по ноябрь 2017 гг.

Исследуемые популяции

Всего были обследованы 4022 больных СД, проживающих в Новосибирской области. Кластерный анализ К-средних проведен у 2805 больных СД2.

Критерии включения: больные СД2 в возрасте от 18 до 70 лет. Верификацию диагноза СД2 проводили в соответствии с критериями Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения по СД (1999) и Алгоритмами оказания специализированной помощи больным сахарным диабетом, 10-й выпуск, 2021 г. [8].

Критерии исключения: СД 1 типа, наличие антител к β -клеткам и/или антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GADA), беременность, другие типы диабета, наличие у пациента онкологических заболеваний, сердечной недостаточности функциональных классов 3–4 в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, хронической болезни почек 4–5 стадии, лечение кортикостероидами или эстрогенами, алкоголизм, наркомания, деменция или серьезные психические расстройства, острые воспалительные заболевания.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Кластерный анализ К-средних был проведен у 2805 больных СД2, проживающих в Новосибирской области, на основе 5 переменных — HbA_{1c} , возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, уровень С-пептида, пол. Процесс очистки данных состоял из нескольких этапов. Исключались пациенты с отсутствующей информацией.

При анализе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) исключались пациенты, у которых развитие ССЗ предшествовало началу СД2.

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное когортное одноцентровое неконтролируемое исследование с ретроспективным анализом во время выездов Диамобиля в районы Новосибирской области.

Описание медицинского вмешательства

Все лечебные и диагностические вмешательства являлись частью рутинной врачебной практики.

Методы

Больные проходили полное клинико-лабораторное обследование, которое включало осмотр эндокринологом, офтальмологом, кардиологом, неврологом. Диагностика осложнений проводилась в соответствии с Алгоритмами оказания специализированной помощи больным сахарным диабетом, 10-й выпуск, 2021 г. [8]. Для диагностики периферической нейропатии использовали шкалу признаков, составляющих так называемый нейропатический дисфункциональный счет — НДС (Neuropathy Disability Score). Проводили оценку тактильной, болевой, температурной чувствительности, каждому виду чувствительности присваивались баллы в зависимости от выявленного уровня нарушения чувствительности: нет нарушений — 0 баллов, основание пальцев — 1 балл, середина стопы — 2 балла, лодыжки — 3 балла, середина голени — 4 балла, колено — 5 баллов. Для количественной оценки вибрационной чувствительности, исследованной с помощью камертона, использовали алгоритм оценки вибрационной чувствительности: при пороге вибрационной чувствительности на 1 пальце ≥ 7 УЕ, на лодыжке ≥ 7 УЕ — 0 баллов, на 1 пальце 6–5 УЕ, на лодыжке ≥ 7 УЕ — 1 балл, на 1 пальце 0–4 УЕ, на лодыжке 6–5 УЕ — 2 балла, на 1 пальце 0–4 УЕ, на лодыжке 0–4 УЕ — 3 балла, на 1 пальце 0 УЕ, на лодыжке 0–4 УЕ — 4 балла, на 1 пальце 0 УЕ, на лодыжке 0 УЕ — 5 баллов. Количественная оценка коленных и ахилловых рефлексов производилась следующим образом: без патологии — 0 баллов, рефлекторный ответ снижен (неадекватный рефлекс) — 1 балл, рефлекторный ответ отсутствует — 2 балла. Сумма средних значений каждого вида чувствительности и сумма значений каждого из четырех рефлексов составляли шкалу НДС. Количество баллов по шкале НДС от 0 до 4 баллов свидетельствовало об отсутствии либо наличии у пациента начальных признаков периферической сенсомоторной нейропатии; НДС от 5 до 13 баллов соответствовал умеренно выраженной нейропатии, НДС ≥ 14 баллов — выраженной периферической полинейропатии, позволяющей отнести пациента к группе риска развития синдрома диабетической стопы. Во время выезда Диамобиля у пациентов осуществлялся забор биоматериала: крови на исследование HbA_{1c} и биохимических параметров (глюкоза, креатинин, холестерин общий, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), инсулин, С-пептид) и мочи на микроальбуминурию. Все биообразцы доставлялись в сертифицированную лабораторию ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая

больница». Наличие фиброза печени оценивали по коэффициенту АСТ/АЛТ. Нормальным считали значение менее 0,8, значение более 1 свидетельствовало о выраженном фиброзе печени. Биохимические исследования, уровни инсулина, С-пептида выполняли на автоматическом анализаторе Immulite 2000. Исследование HbA_{1c} проводили на автоматическом анализаторе для определения HbA_{1c} D-10 фирмы BIO-RAD методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью наборов D-10 Reorder Pack, 400 Test (производства BIO-RAD LABORATORIES).

Статистический анализ

Кластерный анализ К-средних был проведен у 2805 больных СД2 на основе 5 переменных — HbA_{1c}, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, уровень С-пептида, пол. Все данные были масштабированы до среднего значения нулевой и единичной дисперсии перед кластеризацией. Для формирования гипотезы о количестве возможных кластеров предварительно проводили иерархический анализ на случайно отобранных выборках (с небольшим количеством случаев). На основе проведенного иерархического анализа была сформирована гипотеза о 3 фенотипах, что в последующем в соответствии с алгоритмом Hartigan J.A., Wong M.A. и с учетом большого количества случаев в нашей выборке позволило применить кластерный анализ методом К-средних (K-Means Cluster Analysis).

Для описательной статистики между группами для категориальных переменных использовали χ^2 . Для количественных переменных при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD). Для оценки межгрупповых различий использовался непараметрический метод Крускала-Уоллиса. Для анализа времени развития диабетических осложнений использовали анализ Каплана-Мейера. Для оценки связи между осложнениями диабета и кластерами с учетом гендерной стратификации использовали регрессию Кокса (относительный риск (ОР) (95% доверительный интервал (ДИ)). Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Для статистической обработки использован пакет статистики SPSS 13.0.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол №52 от 19.03.2013). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основываясь на клинических характеристиках, пациентов отнесли к трем кластерам: кластер 1 был представлен 1003 пациентами (35,7%) с сохраненной функцией β -клеток (уровень С-пептида $765,18 \pm 161,9$ нмоль/л), в возрасте на момент постановки диагноза СД2 $51,72 \pm 8,29$ года и ИМТ $33,50 \pm 5,74$ кг/м². Кластер 2 состоял из 432 пациентов (15,4%) с повышенной функцией β -клеток (уровень С-пептида $1765,10 \pm 253,08$ нмоль/л), более старшего возраста на момент постановки диагноза СД2 — $52,91 \pm 7,75$ года и с высоким ИМТ — $35,64 \pm 7,21$ кг/м². Кластер 3 представлен 1370 пациентами (48,8%) со сниженной функцией β -клеток (уровень С-пептида $294,99 \pm 146,69$ нмоль/л),

более раннего возраста на момент постановки диагноза — $49,63 \pm 8,32$ года и с меньшим ИМТ — $33,09 \pm 6,36$ кг/м². Общая характеристика популяции и клинические данные обследованных больных СД2 представлены в табл. 1.

Каждый из кластеров имел свои клинические особенности. Так, кластер 2 (с повышенной функцией β -клеток) достоверно отличался большей частотой больных мужского пола (34,7% против 22,7% при кластере 1 и 19,0% при кластере 3, $p < 0,001$), меньшей длительностью диабета ($5,49 \pm 5,23$ года, $p < 0,001$), более низкими показателями глюкозы крови натощак ($8,11 \pm 2,06$ ммоль/л, $p < 0,001$) и более высоким уровнем диастолического артериального давления (ДАД) ($91,48 \pm 12,18$ мм рт. ст., $p = 0,024$). В кластере 3 (со сниженной функцией β -клеток) отмечалась наибольшая длительность диабета ($9,36 \pm 6,84$ лет, $p < 0,001$), высокий уровень глюкозы натощак ($9,18 \pm 3,16$ ммоль/л, $p < 0,001$), более низкий уровень ДАД ($89,7 \pm 12,13$ мм рт. ст., $p = 0,024$) по сравнению с кластерами 1 и 2. Кластер 1 (с сохраненной функцией β -клеток) имел промежуточные показатели. Статистически значимых различий по уровню липидов, функции печени и индексу фиброза печени в изучаемых кластерах выявлено не было (табл. 1).

При анализе частоты микрососудистых осложнений и времени до их развития отмечено, что в кластере 3 (со сниженной функцией β -клеток) была самая высокая

частота осложнений (диабетической полинейропатии — 51,2% по сравнению с кластером 1 (34,4%) и кластером 2 (14,4%); диабетической нефропатии — 48,4% по сравнению с кластером 1 (34,3%) и кластером 2 (17,3%); диабетической ретинопатии — 50,2% по сравнению с кластером 1 (34,6%) и кластером 2 (15,3%)), данные различия не достигали уровня статистической значимости и могли быть объяснены большей длительностью диабета. При анализе времени до развития микрососудистых осложнений выявлено, что значимо раньше диабетические осложнения (полинейропатия, нефропатия и ретинопатия) развивались в кластере 2 (с повышенной функцией β -клеток) по сравнению с кластерами 1 и 3: нейропатия через $5,52 \pm 5,08$ года против $6,48 \pm 5,91$ года в кластере 1 и $9,48 \pm 6,97$ года в кластере 3; нефропатия через $5,84 \pm 5,81$ года против $6,9 \pm 6,31$ года в кластере 1 и $9,52 \pm 7,04$ года в кластере 3; ретинопатия через $5,38 \pm 4,80$ года против $6,33 \pm 5,88$ года в кластере 1 и $9,25 \pm 6,76$ года в кластере 3) (табл. 2).

При анализе времени развития диабетической нефропатии, нейропатии и ретинопатии методом Каплана-Майера также было подтверждено, что при кластере 2 по сравнению с кластерами 1 и 3 раньше развиваются диабетическая нефропатия ($\chi^2 = 26,645$; $p = 0,0001$), диабетическая нейропатия ($\chi^2 = 8,489$; $p = 0,014$) и диабетическая ретинопатия ($\chi^2 = 6,833$; $p = 0,033$) (рис. 1).

Таблица 1. Характеристика больных сахарным диабетом 2 типа выделенных кластеров

Параметр N	Кластер 1 1003	Кластер 2 432	Кластер 3 1370	P
Мужчины, n (%)	228 (22,7)	150 (34,7)	260 (19,0)	<0,001
Женщины, n (%)	775 (77,3)	282 (65,3)	1110 (81,0)	
Возраст, лет	$58,4 \pm 7,06$	$58,4 \pm 6,79$	$58,97 \pm 6,75$	0,100
Длительность СД2, лет	$6,78 \pm 6,09^*$	$5,49 \pm 5,23^*$	$9,36 \pm 6,84^*$	<0,001
Возраст дебюта СД2, лет	$51,7 \pm 8,2^{9*}$	$52,9 \pm 7,75^*$	$49,6 \pm 8,32^*$	<0,001
ИМТ	$33,5 \pm 5,74^*$	$36,6 \pm 7,21^*$	$33,1 \pm 6,36^*$	<0,001
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$8,40 \pm 2,84^*$	$8,11 \pm 2,76^*$	$9,18 \pm 3,16^*$	<0,001
HbA _{1c} , %	$8,49 \pm 2,01$	$7,72 \pm 2,22$	$8,74 \pm 2,11$	0,036
САД, мм рт. ст.	$148,1 \pm 21,4$	$149,6 \pm 21,3$	$149,3 \pm 21,7$	0,344
ДАД, мм рт. ст.	$90,1 \pm 11,9^*$	$91,5 \pm 12,2^*$	$89,7 \pm 12,13^*$	0,024
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	$75,2 \pm 16,7$	$74,2 \pm 17,1$	$75,2 \pm 16,6$	0,487
Мочевая кислота, мкмоль/л	$300,5 \pm 79,3$	$295,4 \pm 81,6$	$299,6 \pm 79,3$	0,526
МАУ, мг/л	$35,1 \pm 88,1$	$37,5 \pm 113,0$	$39,8 \pm 124,1$	0,601
С-пептид, нмоль/л	$765,2 \pm 161,9^*$	$1765,1 \pm 253,1^*$	$295,0 \pm 146,7^*$	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	$5,83 \pm 1,70$	$5,94 \pm 1,49$	$5,87 \pm 1,41$	0,436
Триглицериды, ммоль/л	$2,22 \pm 1,71$	$2,29 \pm 1,84$	$2,25 \pm 1,69$	0,789
ЛПВП, ммоль/л	$1,18 \pm 0,31$	$1,20 \pm 0,34$	$1,20 \pm 0,40$	0,334
ЛПНП, ммоль/л	$3,21 \pm 0,88$	$3,32 \pm 1,03$	$3,26 \pm 1,15$	0,184
АЛТ, Ед/л	$25,1 \pm 23,4$	$25,2 \pm 18,9$	$24,6 \pm 18,4$	0,835
АСТ, Ед/л	$23,5 \pm 16,4$	$23,2 \pm 13,2$	$23,1 \pm 16,0$	0,874
Соотношение АСТ/АЛТ	$3,56 \pm 0,92$	$3,67 \pm 1,10$	$3,58 \pm 0,86$	0,119

Примечание: СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, МАУ — микроальбуминурия, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза
*статистическая значимость различий: непараметрический метод Kruskal–Wallis test.

Таблица 2. Частота осложнений и время до развития осложнения у больных сахарным диабетом 2 типа выделенных кластеров

Параметр	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	P
N	1003	432	1370	
Нейропатия, n (%)	467 (34,4)	196 (14,4)	695 (51,2)	0,052
Общий балл по шкале НДС, ед	5,65±5,67	5,67±5,70	6,20±6,10	0,177
Время до развития нейропатии, лет	6,48±5,91	5,52±5,08	9,48±6,97	<0,001
Нефропатия (ХБП), n (%)	310 (34,3)	157 (17,3)	438 (48,4)	0,123
Время до развития нефропатии, лет	6,90±6,31	5,84±5,81	9,52±7,04	<0,001
Ретинопатия, n (%)	290 (34,6)	128 (15,3)	421 (50,2)	0,628
Время до развития ретинопатии, лет	6,33±5,88	5,38±4,80	9,25±6,76	<0,001

Примечание: НДС — нейропатический дисфункциональный счет, ХБП — хроническая болезнь почек.

*статистическая значимость различий: непараметрический метод Kruskal-Wallis test.

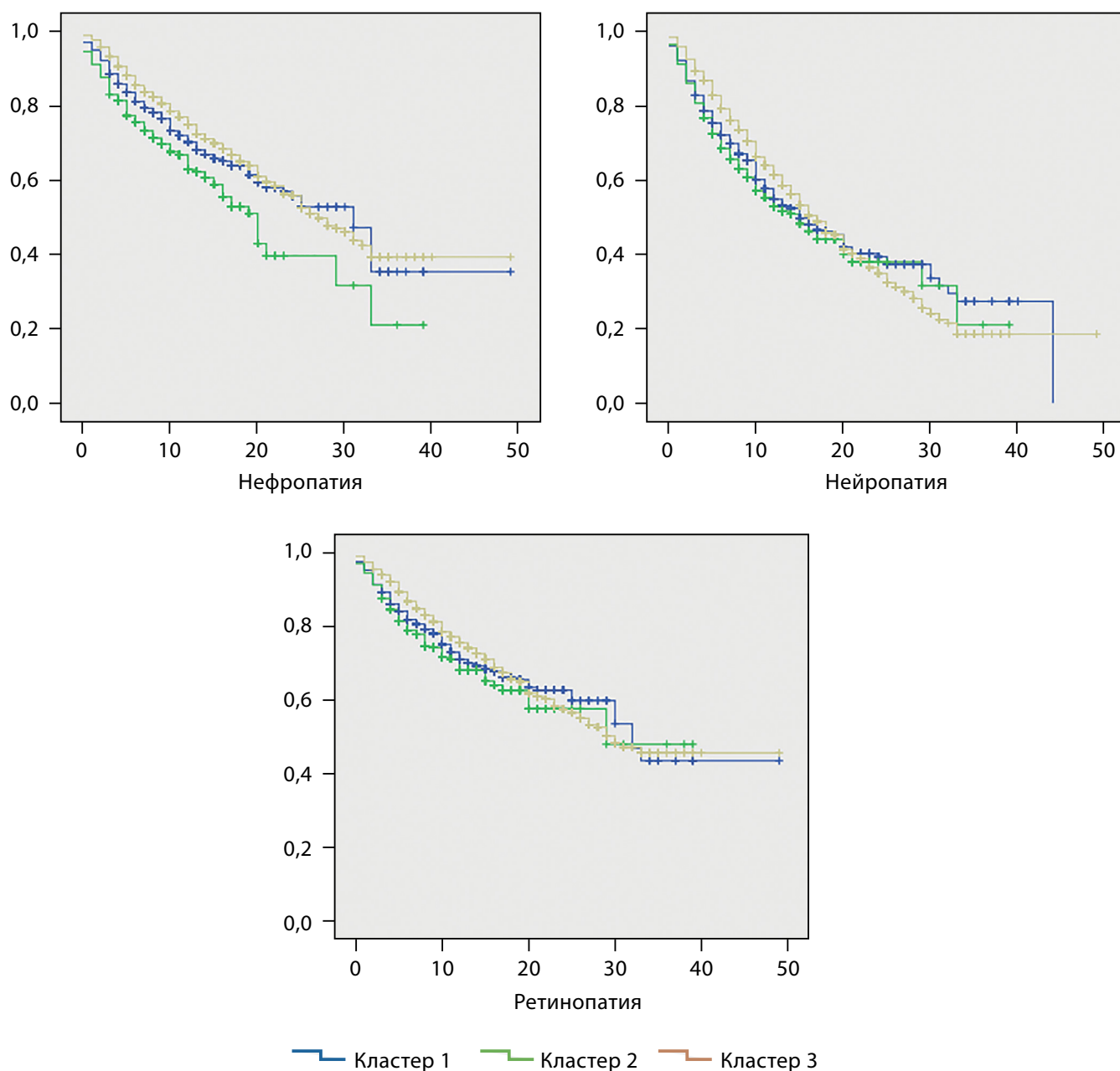


Рисунок 1. Время до развития диабетической нефропатии, нейропатии и ретинопатии при различных кластерах сахарного диабета 2 типа (кривая Каплана–Майера).

Ось X — время в годах (от момента диагностики СД до момента верификации осложнения), ось Y — доля пациентов без осложнений, где 1,0 осложнения нет.

Значимых различий частоты макрососудистых осложнений между кластерами не отмечено. Частота ишемической болезни сердца в кластере 1 регистрировалась в 19,1%, в кластере 2 — 17,6%, в кластере 3 — 19,5% случаев ($p=0,680$), инфаркт миокарда в кластере 1 был у 7,0%, в кластере 2 — у 8,3% и у 7,2% пациентов в кластере 3 ($p=0,645$), цереброваскулярные заболевания — в 6,9, 5,8 и 7,5% случаев в кластерах 1, 2 и 3 соответственно ($p=0,459$), частота хронической сердечной недостаточности в кластере 1 составила 21,8%, в кластере 2 — 18,7%, в кластере 3 — 22,9% ($p=0,188$).

Нами была изучена связь между осложнениями диабета и кластерами с учетом гендерной стратификации. Было установлено, что в кластере 1 (с сохраненной функцией β -клеток) риск развития диабетической нефропатии был ниже у женщин по сравнению с мужчинами (ОР (95% ДИ): 0,724 (0,530–0,988); $p=0,041$), а в кластере 3 (со сниженной функцией β -клеток)

риск развития диабетической нейропатии (ОР (95% ДИ): 0,735 (0,560–0,965); $p=0,026$) был ниже у женщин по сравнению с мужчинами. Риск развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, цереброваскулярной болезни и хронической сердечной недостаточности не зависел от пола при различных кластерах СД2 (табл. 3).

При сравнении ответа на сахароснижающую терапию, которую оценивали по достижению целевого уровня HbA_{1c} (менее 7,0%) в различных кластерах СД2, было отмечено, что в кластере 2 (с повышенной функцией β -клеток) значимо чаще регистрировался хороший ответ на монотерапию метформином (МФ) (17,8% по сравнению с кластером 1 (с сохраненной функцией β -клеток) — 16,2% и кластером 3 (со сниженной функцией β -клеток) — 10,4% ($p<0,0001$)); на монотерапию препаратами сульфонилмочевины (СМ) (7,9% по сравнению с кластером 1 — 6,1% и кластером 3 — 2,3% ($p<0,0001$));

Таблица 3. Риск развития осложнений в различных кластерах с учетом пола

Осложнение	Кластер 1		ОР (95%ДИ)	P
	Мужчина (n=228)	Женщина (n=775)		
Нейропатия, n (%)	119 (52,2)	348 (44,9)	0,747 (0,555–1,004)	0,052
Нефропатия, n (%)	83 (36,4)	227 (29,3)	0,724 (0,530–0,988)	0,041
Ретинопатия, n (%)	73 (32,0)	217 (28,0)	0,826 (0,600–1,136)	0,240
ИБС, n (%)	49 (21,5)	143 (18,5)	0,827 (0,574–1,190)	0,305
ИМ, n (%)	16 (7,0)	54 (7,0)	0,992 (0,556–1,770)	0,979
ЦВБ, n (%)	19 (8,3)	50 (6,5)	0,759 (0,438–1,315)	0,324
ХСН, n (%)	50 (21,9)	169 (21,8)	1,007 (0,705–1,439)	0,968

Осложнение	Кластер 2		ОР (95% ДИ)	P
	Мужчина (n=150)	Женщина (n=282)		
Нейропатия, n (%)	65 (43,3)	131 (46,5)	1,134 (0,761–1,690)	0,535
Нефропатия, n (%)	60 (40,0)	97 (34,4)	0,786 (0,523–1,184)	0,249
Ретинопатия, n (%)	41 (27,3)	87 (30,9)	1,186 (0,765–1,840)	0,446
ИБС, n (%)	27 (18,0)	49 (17,4)	0,958 (0,571–1,608)	0,871
ИМ, n (%)	10 (6,7)	26 (9,2)	1,422 (0,666–3,034)	0,361
ЦВБ, n (%)	7 (4,7)	18 (6,4)	1,393 (0,568–3,414)	0,467
ХСН, n (%)	35 (23,3)	46 (16,3)	1,561 (0,954–2,556)	0,075

Осложнение	Кластер 3		ОР (95% ДИ)	p
	Мужчина (n=260)	Женщина (n=1110)		
Нейропатия, n (%)	148 (56,9)	547 (49,3)	0,735 (0,560–0,965)	0,026
Нефропатия, n (%)	86 (33,1)	352 (31,7)	0,940 (0,705–1,253)	0,671
Ретинопатия, n (%)	82 (31,5)	339 (30,5)	0,954 (0,713–1,277)	0,754
ИБС, n (%)	61 (23,5)	206 (18,6)	0,743 (0,537–1,028)	0,072
ИМ, n (%)	23 (8,8)	75 (6,8)	0,747 (0,458–1,216)	0,239
ЦВБ, n (%)	26 (10,0)	77 (6,9)	0,671 (0,421–1,070)	0,092
ХСН, n (%)	57 (21,9)	1033 (23,2)	0,932 (0,673–1,290)	0,671

Примечание. Регрессионный анализ Кокса. ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4. Сравнение применения препаратов в различных кластерах сахарного диабета 2 типа

Препарат	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	P
N	1003	432	1370	
МФ				
хороший ответ, n (%)	162 (16,2)*	77 (17,8)*	143 (10,4)*	<0,001
плохой ответ, n (%)	105 (10,5)*	54 (12,5)*	112 (8,2)*	
СМ				
хороший ответ, n (%)	61 (6,1)*	34 (7,9)*	31 (2,3)*	<0,001
плохой ответ, n (%)	145 (14,5)*	50 (11,6)*	365 (26,6)*	
МФ+СМ				
хороший ответ, n (%)	132 (13,2)*	61 (14,1)*	85 (6,2)*	<0,001
плохой ответ, n (%)	375 (37,4)*	151 (35,0)*	508 (37,1)*	
Только инсулинотерапия, n (%)	103 (10,3)*	4 (0,9)*	723 (52,8)*	<0,001

Примечание: МФ — метформин, СМ — производные сульфонилмочевины.

*статистическая значимость различий: непараметрический метод Kruskal–Wallis test.

на комбинированную терапию МФ и СМ (14,1% по сравнению с кластером 1 — 13,2% и кластером 3 — 6,2% ($p < 0,0001$)). Частота назначения инсулина была значительно выше в кластере 3 (со сниженной функцией β -клеток) — 22,6% (в кластере 1 — 3,8%, в кластере 2 — 0,7% ($p < 0,0001$)); достоверно чаще в кластере 3 терапией первой линии была инсулинотерапия — 52,8% против 10,3% в кластере 1 и 0,9% в кластере 2 (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Клиническая характеристика обследованных нами больных согласуется с данными других эпидемиологических исследований [9] и отражает в целом популяцию больных СД2, что в определенной степени позволяет экстраполировать полученные нами результаты на целевую популяцию.

Сопоставление с другими публикациями

Проведенное исследование, включившее 2085 больных СД2 с различной длительностью заболевания, подтвердило возможность использования кластерного анализа для выделения фенотипов СД2 на российской популяции. Однако в отличие от предложенных Ahlqvist E. переменных: HbA_{1c} , ИМТ, возраст на момент постановки диагноза и оценки индексов HOMA-IR и HOMA-B [2], мы использовали HbA_{1c} , возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, уровень С-пептида, пол. Выбор в качестве переменной уровня С-пептида, а не индексов HOMA-IR и HOMA-B был продиктован особенностями включенной в исследование популяции с различной длительностью диабета и инсулинотерапией. Аналогично нашей работе Pigeure M. и соавт. при проведении кластерного анализа в когорте больных, участвовавших в исследовании ORIGIN, где пациенты получали только инсулинотерапию, использовали в качестве переменных уровень С-пептида, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, HbA_{1c} , антитела GADA. Этим авторам удалось воспроизвести 5 кластеров: кластер 1 — аутоиммунный диабет, кластер 2 — тяжелый диабет с дефицитом инсулина, кластер 3 — тяжелый инсулинорезистентный диабет, кластер 4 — легкий диабет, связанный с ожирением, кластер 5 — легкий диабет пожилых [10].

Так, как в данном исследовании исключались пациенты старше 70 лет и больные СД при наличии антител к GADA, нами были выделены три кластера: кластер 1 с сохраненной функцией β -клеток встречался в 35,7% случаев и соответствовал ранее описанному кластеру с легким диабетом и ожирением, наши данные были такими же, как в исследовании Zou X. и соавт., — 38% [4]. Кластеру с выраженной инсулинорезистентностью в нашей работе соответствовал кластер 2 с повышенной функцией β -клеток, который был у 15,4% пациентов, что было сопоставимо с данными Pigeure M. и соавт. — 13% [10]. Кластеру тяжелого инсулинодефицитного диабета соответствовал кластер 3 со сниженной функцией β -клеток, который регистрировался нами в 48,8%, что было значительно чаще, чем в исследовании Pigeure M., — 23% [10]. Этот факт можно объяснить большей длительностью диабета у наших пациентов. Таким образом, для пациентов с длительным диабетом, независимо от получаемой терапии, для стратификации и определения фенотипа в качестве одной из переменных можно использовать уровень С-пептида, что расширяет возможности данного метода в клинической практике. Два ранее описанных кластера — аутоиммунного диабета и легкого диабета пожилых [2, 10] — нами не были определены, так как эти больные исключались из исследования.

Было установлено, что кластер с повышенной функцией β -клеток, так же, как и в других исследованиях, ассоциирован с более ранним развитием нефропатии [4–7, 10, 11]. Описанная Xing L. и соавт. [11] высокая частота поражения почек при СД2 у мужчин [11] нами выявлена только в кластере с сохраненной функцией β -клеток и составила 36,4%, у женщин — 29,3%, риск развития нефропатии в этом кластере у мужчин был выше на 27% по сравнению с женщинами (ОР (95% ДИ): 0,724 (0,530–0,988); $p = 0,041$). В кластере с повышенной функцией β -клеток, так же, как и в работе немецких авторов [10], установлено более раннее развитие диабетической нейропатии. При этом в кластере со сниженной функцией β -клеток частота нейропатии была выше у мужчин — 56,9% по сравнению с женщинами — 49,3%, а риск развития нейропатии в данном кластере у мужчин был выше на 26% (ОР (95% ДИ): 0,735 (0,560–0,965); $p = 0,026$) по сравнению с женщинами. В отличие от Pigeure M. и соавт., которыми не выявлено различий в частоте развития диабетической ретинопатии при

различных кластерах, Ahlqvist E. и соавт., установили, что кластер тяжелого инсулинодефицитного диабета ассоциирован с повышенным в 1,5 раза риском диабетической ретинопатии [2, 3, 7, 10]. Мы впервые отметили более раннее развитие диабетической ретинопатии в кластере с повышенной функцией β -клеток.

Различий в частоте возникновения ССЗ при различных кластерах выявлено не было, что сопоставимо с результатами других подобных исследований [13, 14]. Однако в работе Kahkoska A. и соавт. [12], которые объединили пациентов с недавно диагностированным диабетом из трех глобальных исследований (DEVOTE, LEADER, SUSTAIN-6) и провели кластерный анализ на основе трех переменных (возраста на момент постановки диагноза, исходного уровня HbA_{1c} и ИМТ), была установлена повышенная частота сердечно-сосудистых событий в кластере с высоким HbA_{1c} и низким ИМТ [12].

При анализе медикаментозной стратегии, основанной на кластерном анализе, так же как и Dennis J.M. и соавт., которые выявили, что кластеры имеют различия в ответе на сахароснижающую терапию [13], нами выявлено, что в кластере 2 (с повышенной функцией β -клеток) достоверно чаще регистрировался хороший ответ на монотерапию МФ и комбинированную терапию МФ и СМ. Частота назначения инсулина была достоверно выше в кластере 3 (со сниженной функцией β -клеток), в котором инсулин был терапией первой линии у 52,8%. Dennis J.M. и соавт. проанализировал результаты двух проспективных исследований — ADOPT и RECORD, где сахароснижающая терапия у пациентов с впервые выявленным СД2 была представлена МФ, СМ и тиазолидиндионами. Авторами было отмечено преимущество по удержанию гликемического контроля в кластере тяжелого инсулинорезистентного диабета при использовании тиазолидиндионов и в кластере легкого диабета пожилых — препаратов СМ [13]. А исследование Pigeure M. подтвердило целесообразность раннего назначения инсулина в группе инсулинодефицитного диабета [10].

Клиническая значимость результатов

В настоящее время нет клинических рекомендаций, основанных на кластерах диабета, но наши результаты в сочетании с данными других авторов позволяют предположить, что людям с выраженной инсулинорезистентностью и повышением функции β -клеток необходимо как можно раньше диагностировать хроническую болезнь почек с целью предотвращения неблагоприятных почечных исходов. А оценка специфичных для кластера вариантов эффективной сахароснижающей терапии может помочь в выборе класса сахароснижающих препаратов при гипергликемии. Таким образом, подход, сочетающий фенотипические показатели для прогнозирования осложнений диабета и ответа на терапию, имеет большую клиническую ценность.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет несколько важных недостатков: умеренный размер выборки и включение пациентов с различной длительностью СД2, что может влиять на размер кластеров, увеличивая количество пациентов

в кластере со сниженной функцией β -клеток и уменьшая количество больных в кластере с повышенной функцией β -клеток.

Направления дальнейших исследований

В настоящее время продолжается наблюдение за включенными в исследование пациентами для анализа риска развития осложнений и исходов в зависимости от клинического фенотипа СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе 5 переменных (HbA_{1c} , возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, уровень С-пептида, пол) выделено три кластера СД2: кластер 1 представлен 1003 пациентами (35,7%) с сохраненной функцией β -клеток, кластер 2 состоял из 432 пациентов (15,4%) с повышенной функцией β -клеток, кластер 3 представлен 1370 пациентами (48,8%) со сниженной функцией β -клеток. Выявлены клинические особенности СД в каждом кластере: кластер 2 (с повышенной функцией β -клеток) достоверно отличался большей частотой больных мужского пола, меньшей длительностью диабета, более низкими показателями глюкозы крови натощак и более высоким уровнем диастолического АД. В кластере 3 (со сниженной функцией β -клеток) отмечены наибольшая длительность диабета, высокий уровень глюкозы натощак, более низкое диастолическое АД. Кластер 1 (с сохраненной функцией β -клеток) имел промежуточные клинические и лабораторные параметры. Установлено более раннее развитие диабетических микрососудистых осложнений в кластере 2 по сравнению с кластерами 1 и 3. В кластере со сниженной функцией β -клеток терапией первой линии был инсулин в 52,8%, а в кластере с повышенной функцией β -клеток значительно чаще регистрировался хороший ответ на препараты, влияющие на инсулинорезистентность: монотерапию МФ и комбинированную терапию МФ и СМ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 13-04-00520.

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

Участие авторов. Бондарь И.А. — существенный вклад в концепцию исследования, в интерпретацию результатов исследования; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Шабельникова О.Ю. — существенный вклад в концепцию исследования, в получение, анализ данных и интерпретацию результатов исследования, написание статьи.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессиональному математику Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» Лилии Валерьевне Щербаковой за помощь в проведении кластерного анализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Del Prato S. Heterogeneity of diabetes: heralding the era of precision medicine. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):659-661. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30218-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30218-9)
2. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361-369. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
3. Bennet L, Nilsson C, Mansour-Aly D, et al. Adult-onset diabetes in Middle Eastern immigrants to Sweden: Novel subgroups and diabetic complications-The All New Diabetes in Scania cohort diabetic complications and ethnicity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2021;37(6):e3419. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3419>
4. Zou X, Zhou X, Zhu Z, Ji L. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(1):9-11. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30316-4)
5. Tanabe H, Saito H, Kudo A, et al. Factors associated with risk of diabetic complications in novel cluster-based diabetes subgroups: A Japanese retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2020;9(7):2083. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9072083>
6. Anjana RM, Baskar V, Nair ATN, et al. Novel subgroups of type 2 diabetes and their association with microvascular outcomes in an Asian Indian population: a data-driven cluster analysis: the INSPIRED study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001506. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001506>
7. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, et al. German Diabetes Study Group. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):684-694. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30187-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30187-1)
8. 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>
9. 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>
10. Pigeire M, Hess S, Gomez MF, et al. Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: a report from the ORIGIN trial. *Diabetologia.* 2022;65(1):206-215. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05567-4>
11. Xing L, Peng F, Liang Q, et al. Clinical characteristics and risk of diabetic complications in data-driven clusters among type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(7):2083. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.617628>
12. Kahkoska AR, Geybels MS, Klein KR, et al. Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DEVOTE, LEADER and SUSTAIN-6 cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1537-1547. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14063>
13. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, et al. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(6):442-451. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30087-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30087-7)
14. Dennis JM. precision medicine in type 2 diabetes: Using individualized prediction models to optimize selection of treatment. *Diabetes.* 2020;69(10):2075-2085. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0002>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бондарь Ирина Аркадьевна**, д.м.н., профессор [Irina A. Bondar, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52 [address: 52 Krasniy prospect, 630091 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4641-3874>; eLibrary SPIN-код: 6633-8947; e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

Шабельникова Олеся Юрьевна, к.м.н. [Olesya Y. Shabelnikova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3906-4784>; eLibrary SPIN-код: 5941-4815; e-mail: oushab@ngs.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Кластеры сахарного диабета 2 типа в Новосибирской области // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 243-251. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12993>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondar IA, Shabelnikova OY. Type 2 diabetes clusters in the Novosibirsk region. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(3):243-251. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12993>

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

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

Преимущества лечения в Институте диабета
ГНЦ РФ 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



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

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

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

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

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



В домашних условиях пациентам проводятся:

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

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОСЛЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С COVID-19: ПРИЕМ ГЛИКЛАЗИДА МВ В СТАЦИОНАРЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС НА ПОСТГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

© Т.А. Некрасова^{1*}, Л.Г. Стронгин¹, Д.В. Беликина^{1,2}, Е.С. Малышева¹, А.А. Некрасов^{1,3}

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

²Городская клиническая больница №13, Нижний Новгород

³Городская клиническая больница №5, Нижний Новгород

ОБОСНОВАНИЕ. Роль сахароснижающих препаратов в терапии стационарного больного с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа (СД2) обычно рассматривают в контексте целевой гликемии. Помимо инсулинотерапии, при средне-тяжелом COVID-19 применяют препараты сульфонилмочевины. Преимущества имеет оригинальный гликлазид МВ, благодаря низкому риску гипогликемий и установленным кардио- и нефропротективным эффектам. Однако неясно, влияют ли подходы к лечению СД2 при госпитализации на состояние пациента в постковидном периоде.

ЦЕЛЬ. Оценить 12-месячную динамику углеводного обмена у больных СД2 после госпитализации по поводу COVID-19 с учетом характера сахароснижающей терапии и приема гликлазида МВ на стационарном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Выполнено 12-месячное проспективное исследование; наблюдались больные СД2 после госпитализации с COVID-19. В стационаре они получали: 1) оригинальный гликлазид МВ (Диабетон МВ, n=20) и 2) инсулинотерапию (контрольная группа, n=20). Исходно, через 3, 6 и 12 мес оценивались изменения сахароснижающей терапии, гликемический контроль и результаты биохимических тестов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В основной и контрольной группах наблюдалась интенсификация терапии СД2: доли лиц, не получавших сахароснижающих препаратов, в течение года уменьшились в 3,0 (p=0,001) и 2,8 (p=0,010) раза соответственно. Средние показатели гликированного гемоглобина, динамика маркеров воспаления и трансаминаз были сходными в обеих группах (p>0,050 на всех визитах). Уровни креатинина крови в группах оригинального гликлазида МВ и инсулинотерапии исходно составляли 82,9±18,67 и 120,9±45,52 мкмоль/л (p=0,010), через 3 мес — 88,0±18,77 и 104,5±17,99 мкмоль/л (p=0,024), через 6 мес — 89,3±12,17 и 97,5±9,03 мкмоль/л (p=0,072), через 12 мес — 86,7±10,50 и 93,9±16,76 мкмоль/л (p=0,160). Согласно полученным в ходе визита «3 месяца» данным, доза оригинального гликлазида МВ прямо коррелировала с улучшением почечной функции по показателю расчетной скорости клубочковой фильтрации (R=0,59; p=0,010). Кроме того, имелась близкая к порогу статистической значимости корреляция между продолжением приема гликлазида МВ на визите 3 и улучшением показателя расчетной скорости клубочковой фильтрации на визите 6 (R=0,31; p=0,076).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Постгоспитальный период у лиц COVID-19 и СД2 характеризовался склонностью к гипергликемии, интенсификацией сахароснижающей терапии. Назначение оригинального гликлазида МВ на стационарном этапе лечения больных со среднетяжелым течением COVID-19 и СД2 показало себя целесообразным и безопасным, в том числе с учетом динамики клинико-метаболических показателей в ходе длительного постгоспитального наблюдения. При продолжении приема гликлазида МВ на постгоспитальном этапе его нефропротективные свойства могут способствовать процессу нормализации почечных функций, что требует уточнения в ходе дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; COVID-19; постковидный период; гликлазид МВ

RESULTS OF A 12-MONTH FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER HOSPITALIZATION WITH COVID-19: GLICLAZIDE MR USE IN THE HOSPITAL AND METABOLIC STATUS AT THE POST-HOSPITAL STAGE

© Tatiana A. Nekrasova^{1*}, Leonid G. Strongin¹, Daria V. Belikina^{1,2}, Elena S. Malysheva¹, Alexey A. Nekrasov^{1,3}

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²City Clinical Hospital №13, Nizhny Novgorod, Russia

³City Clinical Hospital №5, Nizhny Novgorod, Russia

BACKGROUND: The role of antidiabetic drugs in inpatient with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus (T2DM) is usually considered in the context of target glycemia maintaining. Except for insulin therapy sulfonylurea may be used in moderate COVID-19. The use of original gliclazide MR has advantages due to low risk of hypoglycemia and established cardio- and nephroprotective effects. But it is not clear whether the choice of antidiabetic drugs during hospitalization may affect patient's condition in post-COVID period.

AIM: To assess the 12-month dynamics of carbohydrate metabolism in patients with T2DM after hospitalization for COVID-19 considering the character of hypoglycemic therapy in the hospital and the use of gliclazide MR



MATERIALS AND METHODS: A 12-month prospective study was performed; T2DM patients were observed after hospitalization for COVID-19. They received in hospital: 1) original gliclazide MR (Diabeton MR, n=20) and 2) insulin (control group, n=20). Changes in antidiabetic therapy, glycemic control and biochemical tests were assessed at baseline and after 3, 6, 12 months.

RESULTS: In the main and control groups the intensification of T2DM therapy was observed: the proportion of patients without hypoglycemic drugs decreased within a year by 3.0 ($p = 0.001$) and 2.8 ($p = 0.010$) times respectively. Mean HbA_{1c} values, the dynamics of inflammation markers and transaminases in both groups were similar ($p > 0.05$ at all visits). Blood creatinine was at baseline 82.9 ± 18.67 and 120.9 ± 45.52 $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0.010$), after 3 months — 88.0 ± 18.77 and $104, 5 \pm 17.99$ $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0.024$), after 6 months — 89.3 ± 12.17 and 97.5 ± 9.03 $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0.072$), after 12 months — 86.7 ± 10.50 and 93.9 ± 16.76 $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0.16$). According to the data obtained during «3 months» visit, the dose of original gliclazide MR was directly correlated with the improvement in renal function in terms of glomerular filtration rate GFR ($R = 0.59$, $p = 0.010$). In addition, there was a close-to-significance correlation between continued gliclazide MR at visit 3 and improvement in GFR at visit 6 ($R = 0.31$, $p = 0.076$).

CONCLUSION: The post-hospital period in patients with COVID-19 and T2DM was characterized by a tendency to hyperglycemia and increased need for hypoglycemic therapy. The use of original gliclazide MR by in patients with moderate COVID-19 and T2DM is appropriate and safe in terms of clinical and metabolic parameters dynamics during long-term post-hospital follow-up. When original gliclazide MR is continued during the post-hospital period its nephroprotective properties may contribute to the process of renal functions normalization which should be confirmed by further research.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; COVID-19; post-covid period; gliclazide MR*

ОБОСНОВАНИЕ

Одним из негативных последствий пандемии COVID-19 является повышенный риск развития «новых» и утяжеления ранее имевшихся коморбидных заболеваний в постковидном периоде, что в полной мере относится к патологии углеводного обмена [1]. После инфекции SARS-CoV-2 имеется угроза формирования и/или утяжеления гипергликемии, которая может носить транзиторный характер [2], либо трансформироваться во впервые выявленный сахарный диабет (СД) [3], либо быть следствием декомпенсации сопутствующего СД [2, 4].

К факторам риска развития нарушений углеводного обмена в постковидном периоде относят клинико-демографические характеристики (особенно пожилой возраст), активность воспаления, тяжесть вирусной инфекции, наличие показаний к госпитализации в отделение общей практики или интенсивной терапии [1, 4, 5]. Кроме того, определенное влияние имеет проводимое в стационаре лечение; при его оценке в контексте течения постковидного периода эксперты акцентируют внимание на использовании глюкокортикостероидов [4]. Роль сахароснижающих препаратов у стационарного больного с сочетанием COVID-19 и СД 2 типа (СД2) обычно рассматривают в аспекте поддержания целевых уровней гликемии, поскольку выраженные отклонения от них в обе стороны ухудшают ближайший и отдаленный прогноз [6–8]. Вместе с тем в литературе не хватает данных, которые могли бы проиллюстрировать, влияют ли подходы к достижению гликемического контроля на этапе госпитализации на состояние больного в постковидном периоде.

При этом имеются теоретические предпосылки, позволяющие предположить, что выбор сахароснижающего препарата для пациента с СД2 и COVID-19 может влиять не только на качество гликемического контроля, но и непосредственно на течение инфекционного процесса. Singh Tomar P.P. и соавт. провели экспериментальное исследование, в котором проанализировали способность 372 химических соединений воздействовать на вирус SARS-CoV-2 [9]. Авторы показали, что наибольший потенциал в плане ослабления и блокировки SARS-CoV-2 имеют гликлазид и мемантин. В этом плане применение гликла-

зида при СД2 и COVID-19 может иметь положительное влияние на исходы инфекционного процесса как опосредованно, за счет контроля гликемии, так и напрямую, путем воздействия на вирус SARS-CoV-2. В литературе нам не удалось найти данных, которые прояснили бы, может ли прием гликлазида в период острой коронавирусной инфекции повлиять на последующее течение и исходы заболевания, включая нарушения постковидного периода.

В стационаре больным со среднетяжелым течением COVID-19 и сопутствующим СД2 для поддержания целевых уровней гликемии чаще всего назначались либо инсулинотерапия, либо отдельные пероральные сахароснижающие средства, включая ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и препарат сульфонилмочевины с низким риском гипогликемии — гликлазид МВ [10, 11].

Принципиальная возможность приема гликлазида МВ при сочетании COVID-19 и СД2 связана с его кардио- и нефропротективными свойствами, а также быстрым сахароснижающим эффектом в сочетании с низким риском гипогликемии, что было неоднократно подтверждено экспертами [12, 13] и масштабными клиническими исследованиями [14, 15]. Например, исследование DIA-RAMADAN показало безопасность гликлазида МВ в период Рамадана в реальной клинической практике [15]: лица, которые соблюдали пост и принимали гликлазид МВ, не имели тяжелой гипогликемии и характеризовались низкой частотой симптоматической гипогликемии во время (2,2%) и до/после голодания ($\leq 0,3\%$) в условиях поддержания стабильного гликемического контроля ($-0,3\%$ гликированного гемоглобина (HbA_{1c})) и веса ($-0,5$ кг).

Эти результаты демонстрируют преимущества гликлазида МВ в «ситуации риска», когда вероятность гипогликемии повышена, что относится, в том числе, к стационарному этапу лечения больных с COVID-19 и СД2, ввиду их склонности к нарушениям питания из-за тяжести состояния и разноплановых функциональных отклонений.

Возможность использования гликлазида МВ у среднетяжелых больных с COVID-19 и СД2 в стационаре имеет значение и с точки зрения рациональной организации лечебного процесса: хотя инсулинотерапия помогает достичь целевых уровней гликемии практически в любых ситуациях, ее применение на старте и в процессе

коррекции доз препарата требует специфических навыков и частого лабораторного контроля. Это, с учетом широкого распространения нарушений углеводного обмена среди больных COVID-19, значительно увеличивает нагрузку на медицинский персонал и может способствовать ошибкам, провоцирующим дисгликемию. С учетом этих соображений, во время пандемии многие специалисты успешно применяли гликлазид МВ у стационарных больных с сочетанной патологией, что отражено в описании клинических случаев [16], исследованиях [17] и экспертных оценках [18, 19]. При этом данные о динамике клинико-метаболических показателей в условиях длительного постгоспитального наблюдения за больными СД2 с анамнезом COVID-19, получавшими гликлазид МВ на стационарном этапе лечения, остаются ограниченными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить 12-месячную динамику углеводного обмена у больных СД2 после госпитализации по поводу COVID-19 с учетом характера сахароснижающей терапии и приема гликлазида МВ на стационарном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Университетская клиника ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава РФ, Нижний Новгород, ГБУЗ НО «ГКБ №13» Нижнего Новгорода.

Время исследования. Включение пациентов в исследование происходило с мая по июль 2020 г. на базе инфекционного стационара Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава РФ. Дальнейшее динамическое наблюдение больных осуществлялось в амбулаторном порядке до июля 2021 г. включительно в медицинских учреждениях, являющихся клиническими базами ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава РФ, включая Университетскую клинику и ГБУЗ НО «ГКБ №13» Нижнего Новгорода.

Исследуемые популяции

В исследование были включены пациенты с СД2, госпитализированные в стационар с диагнозом новой коронавирусной инфекции и имевшие положительный анализ на COVID-19 по мазку из носоглотки, признаки пневмонии по результатам компьютерной томографии (КТ) (объем поражения по КТ более 5%), диагноз сопутствующего СД2, подтвержденный анамнезом и/или изменениями гликемического профиля и HbA_{1c}. Все пациенты были госпитализированы не позднее 4 нед от появления первых симптомов COVID-19.

Были выделены две группы наблюдения:

1. основная группа: пациенты с СД2, госпитализированные с COVID-19 и получавшие в стационаре оригинальный гликлазид МВ;
2. группа контроля: пациенты с СД2, госпитализированные с COVID-19 и получавшие в стационаре инсулинотерапию. Использование пероральных сахароснижающих препаратов в ходе госпитализации в этой группе являлось критерием исключения.

Среди включенных в исследование пациентов имелось 15 больных с впервые выявленным СД. В состав основной группы вошли 9 больных с данным диагнозом

(45%); в контрольной группе их количество составило 6 человек (30%).

На госпитальном этапе исследования в основную и контрольную группу были включены по 20 больных. Всем пациентам основной группы назначался оригинальный гликлазид МВ; при этом 7 из них получали его в дозировке 30 мг/сут, 11 — 60 мг/сут, 1 — 90 мг/сут и 1 — 120 мг/сут. Среди них имелось 5 человек, которым на время стационарного лечения, наряду с пероральным препаратом, был назначен базальный инсулин в небольших дозировках. Из 20 больных основной группы 10 принимали гликлазид МВ до госпитализации.

Из 20 больных с инсулинотерапией базис-болюсный вариант был применен у 10; другие режимы включали непрерывную внутривенную инфузию во время лечения в ОРИТ и коррекционное введение инсулина короткого действия. До госпитализации в контрольной группе инсулинотерапию получали 2 пациента (10%, табл. 1). При выписке всем больным было рекомендовано незамедлительно обратиться к эндокринологу по месту жительства; на амбулаторном этапе в условиях реальной клинической практики сахароснижающая терапия менялась. В результате к 3-му месяцу наблюдения инсулинотерапию продолжали 3 пациента контрольной группы (21,4%, табл. 1).

Способ формирования выборки из изучаемой популяции.

Основная и контрольная группы наблюдения были сформированы методом сплошной выборки из больных COVID-19, последовательно госпитализированных в инфекционный стационар Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава РФ на протяжении 8-недельного периода, которые имели подтвержденный в стационаре диагноз сопутствующего СД2, соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения из исследования.

Дизайн исследования

Выполнено 12-месячное проспективное исследование, в ходе которого наблюдались пациенты с СД2 после госпитализации по поводу COVID-19, получавшие в стационаре для коррекции углеводного обмена: 1) оригинальный гликлазид МВ (Диабетон МВ, первая (основная) группа, n=20) и 2) инсулинотерапию (вторая (контрольная) группа, n=20). В динамике (через 3, 6 и 12 мес) оценивались изменения сахароснижающей терапии, состояние гликемического контроля (по уровням HbA_{1c}, глюкозы в плазме натощак в день визита и по данным самоконтроля), а также результаты биохимических анализов крови. Все больные вели дневники самоконтроля; частота и точки исследования гликемии определялись в индивидуальном порядке их лечащими врачами. Наличие и уровень гипогликемии оценивали с учетом данных самоконтроля и клинической симптоматики по результатам опроса пациентов в соответствии с имеющимися рекомендациями [20].

Методы

Больные были обследованы в период госпитализации и на визитах динамического наблюдения через 3, 6 и 12 мес после выписки из стационара.

Исходно и на каждом последующем визите проводили опрос и осмотр пациента, КТ органов грудной клетки для

Таблица 1. Сахароснижающая терапия, получаемая пациентами до и на протяжении года после перенесенного COVID-19

Признак, %	Оригинальный гликлазид МВ	Инсулинотерапия	
	Гр. 1 (n=20) n, %	Гр. 2 (до COVID-19 n=20, далее n=14) n, %	p
Без сахароснижающих ЛС			
До COVID-19	9 (45,0)	12 (60,0)	0,53
3 мес	4 (20,0)	4 (28,6)	0,69
6 мес	3 (15,0)	4 (28,6)	0,41
12 мес	3 (15,0)	3 (21,4)	0,65
P _{дин}	0,001	0,010	
Метформин			
До COVID-19	8 (40,0)	4 (20,0)	0,15
3 мес	13 (65,0)	7 (50,0)	0,30
6 мес	15 (75,0)	7 (50,0)	0,16
12 мес	15 (75,0)	9 (64,3)	0,70
P _{дин}	0,001	0,044	
Гликлазид МВ			
До COVID-19	10 (50,0)	3 (15,0)	0,041
3 мес	11 (55,0)	4 (28,6)	0,17
6 мес	15 (75,0)	7 (50,0)	0,16
12 мес	16 (80,0)	7 (50,0)	0,13
P _{дин}	0,034	0,12	
Инсулинотерапия			
До COVID-19	0 (0,0)	2 (10,0)	-
3 мес	0 (0,0)	3 (21,4)	-
6 мес	0 (0,0)	2 (14,3)	-
12 мес	0 (0,0)	2 (14,3)	-
P _{дин}	-	0,39	
Другие ЛС			
До COVID-19	0 (0,0)	0 (0,0)	-
3 мес	1 (5,0)	0 (0,0)	-
6 мес	1 (5,0)	2 (14,3)	0,36
12 мес	1 (5,0)	2 (14,3)	0,36
P _{дин}	0,40	0,11	

Примечание: ЛС — лекарственные средства.

оценки остаточного поражения легких, исследовали гликемию натощак на стационарном лабораторном анализаторе, аланин- и аспартатаминотрансферазу, креатинин, С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также HbA_{1c} на приборе NycocardReader II. В ходе динамического наблюдения с помощью опроса пациентов и по дневнику самоконтроля выявляли лиц, у которых в предшествующую визиту декаду имелось хотя бы однократное снижение глюкозы в крови <3,9 ммоль/л. Также фиксировались все изменения сахароснижающей терапии, которые происходили в периоды между визитами по назначению лечащих врачей-эндокринологов в условиях реальной клинической практики.

Статистический анализ

При статистической обработке применяли пакеты программ Statistica 8.0 и MedCalc. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовали метод Манна-Уитни, качественных данных — хи-квадрат и Фишера. Для множественных сравнений качественных показателей в связанных выборках применяли Q критерий Кохрена. Сравнение количественных данных в двух связанных выборках проводилось с помощью критерия Вилкоксона. При проведении корреляционного анализа

использовали критерий Спирмена. При описании выборок применяли среднее±квадратическое отклонение (M±S). Различия при p≤0,05 считали статистически значимыми.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено ЛЭК ГБУЗ НО «ГКБ №13» Нижнего Новгорода 14 мая 2020 г. (протокол № 06/20). Все пациенты подписали информирование согласия для участия в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание выборок

Пациенты основной группы были моложе (57,8±7,37 vs 66,75±12,28 года, p=0,009), реже страдали ишемической болезнью сердца (2 (10,0%) vs 14 (70,0%), p=0,0001), имели меньшую тяжесть вирусного пневмонита по шкале SMRT-CO (2,1±1,09 vs 3,0±0,83 балла, p=0,015). Среди них не было умерших и нуждавшихся в лечении в ОРИТ, тогда как в контрольной группе за время госпитализации умерли 4 (20%) и получали лечение в условиях ОРИТ 13 (65,0%) человек. При этом группы не различались по полу (мужчин 4 (20,0%) vs 8 (40,0%)), распространенности артериальной гипертензии (15 (75,5%) vs 18 (90,0%)),

болезней легких (1 (5,0%) vs 4 (20,0%)) и другой коморбидной патологии ($p > 0,05$ по всем показателям). Лечение COVID-19 отвечало актуальным на соответствующий период времени стандартам и было сходным в обеих группах, за исключением тенденции к более частому назначению глюкокортикостероидов в группе инсулинотерапии (6 (30,0%) vs 12 (60,0%), $p = 0,06$).

Особенности лечения СД2 до госпитализации и в процессе динамического наблюдения представлены в табл. 1.

На постгоспитальном этапе в исследовании продолжали участие все больные группы оригинального гликлазида МВ и 14 пациентов группы инсулинотерапии (из 20 первоначально включенных в нее лиц 4 умерли в стационаре и 2 не были доступны для контакта после выписки).

В процессе динамического наблюдения нежелательных явлений зафиксировано не было.

Динамика сахароснижающей терапии, гликемического статуса и биохимических показателей у пациентов с сочетанной патологией в условиях 12-месячного постгоспитального наблюдения

Сравнительный анализ сахароснижающей терапии, получаемой до и на протяжении года после COVID-19, представлен в табл. 1. В обеих группах наблюдения на амбулаторном этапе отмечалось заметное увеличение числа пациентов, получавших пероральные сахароснижающие препараты, прежде всего метформин и гликлазид МВ.

Динамика некоторых показателей гликемического контроля представлена в табл. 2. Средние показатели гликемии натощак в обеих группах исходно и на большинстве динамических визитов превышали нормальные значения. В обеих группах на протяжении года сохранялась некоторая пропорция лиц, не достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$ (в основной и контрольной группах 20,0 и 42,9% соответственно, $p = 0,15$, табл. 2).

При сопоставлении значений HbA_{1c} исходно и через 12 мес наблюдения выявлялось статистически значимое

улучшение данного показателя как в основной ($p = 0,011$), так и в контрольной ($p = 0,035$) группах наблюдения. Существенных межгрупповых различий по показателям HbA_{1c} в процессе наблюдения выявлено не было.

Эпизоды гипогликемии в стационаре значительно реже возникали в группе Диабетона МВ по сравнению с группой инсулинотерапии, что было подтверждено многократными лабораторными тестами с использованием стационарного анализатора: доля лиц с выявленным снижением глюкозы до 3,9 ммоль/л и менее составила соответственно 3 (15,0%) и 10 (50%) человек ($p = 0,043$). При оценке риска гипогликемий в постковидном периоде ориентировались на данные самоконтроля в предшествующий визиту период времени. При этом в основной группе больных с эпизодами гипогликемии не выявлялось; в контроле данные нарушения имелись у 1 больного (7,1%) на инсулинотерапии.

На следующем этапе оценивалась динамика инструментальных и лабораторных показателей в обеих группах (табл. 3), которая в целом носила благоприятный односторонний характер.

По результатам корреляционного анализа полученных в ходе визита «3 месяца» данных было установлено, что доза оригинального гликлазида МВ прямо коррелировала с улучшением почечной функции по показателю расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ($R = 0,59$, $p = 0,010$) в соответствующий период времени. Кроме того, имела близкая к порогу статистической значимости корреляция между продолжением приема гликлазида МВ на визите 3 и улучшением показателя рСКФ на визите 6 ($R = 0,31$, $p = 0,076$). При проведении корреляционного анализа были использованы данные всех пациентов, получавших гликлазид МВ на момент проведения визита «3 месяца» ($n = 15$).

Также обращал на себя внимание тот факт, что в объединенной когорте пациентов с COVID-19 и сопутствующим СД2 имела слабая, но статистически значимая корреляционная взаимосвязь между показателями СРБ и HbA_{1c} ($R = 0,30$; $p = 0,034$).

Таблица 2. Динамика показателей гликемического контроля при 12-месячном наблюдении за больными сахарным диабетом 2 типа после госпитализации с COVID-19

Признак	Оригинальный гликлазид МВ	Инсулинотерапия	p
	Гр. 1 (n=20)	Гр. 2 (до COVID-19 n=20, далее n=14)	
Гликемия натощак, ммоль/л			
При поступлении	7,7±2,40	7,9±3,05	0,41
3 мес	6,5±1,83	5,6±1,74	0,21
6 мес	7,4±2,07	7,7±2,81	0,75
12 мес	7,5±2,68	7,7±2,71	0,84
Уровень HbA_{1c} , %			
При поступлении	8,0±1,69	8,8±1,90	0,44
3 мес	6,2±0,66	6,5±1,12	0,37
6 мес	6,5±0,87	7,1±2,00	0,26
12 мес	6,6±1,38	7,3±2,29	0,30
Доля больных с $HbA_{1c} < 7\%$, n (%)			
При поступлении	4 (20,0)	4 (20,0)	1,0
3 мес	16 (80,0)	7 (50,0)	0,13
6 мес	15 (75,0)	8 (57,1)	0,23
12 мес	16 (80,0)	8 (57,1)	0,15

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что на момент набора клинического материала большинство национальных и международных рекомендаций в качестве «разрешенной» в стационаре сахароснижающей терапии рассматривали препараты инсулина и ингибиторов дипептидилпептидазы 4. Возможность приема госпитализированными больными с сопутствующим СД2 других сахароснижающих препаратов считалась спорной, хотя и могла быть реализована в индивидуальном порядке. При этом в разных клиниках уже имелся положительный опыт применения гликлазида МВ у данного контингента больных [16], который, с учетом описанных выше специфических преимуществ препарата, заслуживал более широкого распространения. Именно это соображение было основным при разработке дизайна нашего исследования, в ходе которого мы пытались обобщить накопленный в клинике ФГБОУ ВО ПИМУ опыт приема оригинального гликлазида МВ госпитализированными пациентами с COVID-19 и СД2, а также обосновать саму возможность и целесообразность использования данного препарата в условиях стационара. В рамках решения этой главной задачи и проводилось динамическое наблюдение за пациентами как в период стационарного лечения [17], так и в ходе продолжительного, 12-месячного, постгоспитального этапа наблюдения (чему и посвящена настоящая работа). При этом сравнение эффективности и безопасности применения инсулина и оригинального гликлазида МВ не являлось задачей исследования, тем более что имевшие показания к инсулинотерапии лица закономерно характеризовались более тяжелыми проявлениями COVID-19 и/или СД2 на момент госпитализации.

Репрезентативность выборок

Включение участников в исследование и первоначальное обследование проводились только на базе инфекционного стационара Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава РФ, что ограничивает репрезентативность полученной выборки.

Сопоставление с другими публикациями

Во время пандемии многие специалисты успешно применяли гликлазид МВ у стационарных больных с сочетанной патологией, что отражено в описании клинических случаев [16], в нашем исследовании, продолжением которого является настоящая работа [17], в экспертных оценках [18, 19]. Однако перечисленные публикации не содержат данных о динамике клинко-метаболических показателей в условиях длительного постгоспитального наблюдения за больными СД2 с анамнезом COVID-19, получавшими гликлазид МВ на стационарном этапе лечения.

Проведенный нами сравнительный анализ сахароснижающей терапии, получаемой до и на протяжении года после COVID-19 (табл. 1), выявил наличие однонаправленных, значимых и близких по выраженности изменений в лечении, которые почти синхронно происходили в обеих группах наблюдения на протяжении 12-месячного постгоспитального периода. В период госпитализации, на фоне острой коронавирусной инфекции и декомпенсации нарушений углеводного обмена, лечение пациентов

с СД2 было существенно интенсифицировано. В начале амбулаторного периода («визит 3 месяца») доли больных, нуждавшихся в инсулинотерапии и в применении гликлазида МВ, закономерно уменьшились относительно стационарного этапа (но не относительно доковидного периода). При дальнейшем наблюдении количество получавших пероральные сахароснижающие препараты постепенно увеличивалось. В каждой из групп наблюдения доли пациентов, не получавших сахароснижающих препаратов, за время проведения исследования сократились примерно втрое. При этом их динамические изменения внутри основной и контрольной групп характеризовались высоким уровнем статистической значимости ($p \leq 0,001$ и $p \leq 0,010$ соответственно).

Интенсификация сахароснижающей терапии в течение года происходила во многом за счет назначения метформина; доли получавших данный препарат лиц значимо и примерно в одинаковой степени возросли в обеих группах наблюдения.

Аналогичные тенденции наблюдались и в отношении оригинального гликлазида МВ, с тем уточнением, что изначально его получали больше больных в основной группе. Данное обстоятельство обусловлено действовавшими на момент формирования групп стандартами лечения, которые допускали продолжение приема гликлазида МВ в случае коронавирусной инфекции, но не оговаривали возможность инициации такой терапии на фоне COVID-19. Вероятно, именно поэтому больные, имевшие опыт лечения данным препаратом, сконцентрировались в основной группе наблюдения.

Доли пациентов, получавших инсулинотерапию и пероральные препараты других классов, в обеих группах были небольшими и в динамике менялись незначительно.

Таким образом, постгоспитальный период у перенесших COVID-19 пациентов с СД2 характеризовался заметным увеличением потребности в проведении пероральной сахароснижающей терапии.

Динамика некоторых показателей гликемического контроля представлена в табл. 2.

Средние показатели гликемии натощак в обеих группах исходно и на большинстве динамических визитов превышали нормальные значения. Важно подчеркнуть, что данная тенденция прослеживалась на фоне интенсификации сахароснижающей терапии в постгоспитальном периоде, о чем уже упоминалось ранее. При этом средние уровни глюкозы крови на визитах динамического наблюдения были закономерно ниже исходных показателей в момент госпитализации, увеличение которых объяснялось, в первую очередь, наличием острого воспалительного процесса.

В обеих группах на протяжении года сохранялась заметная пропорция лиц, не достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$ (табл. 2). Однако средние значения HbA_{1c} на визитах в динамике были существенно лучше исходных, имевшихся при госпитализации, что стало очевидным уже на визите «3 месяца». Улучшение показателя HbA_{1c} в течение первых месяцев постгоспитального периода может определяться комплексом субъективных и объективных факторов. Прежде всего, можно предположить повышение мотивации пациентов, перенесших серьезное заболевание и госпитализацию, к сохранению своего здоровья в будущем, их желание предотвратить связанные с СД2

осложнения. Следует отметить, что все наблюдавшиеся в динамике пациенты выполнили данную им при выписке рекомендацию о незамедлительном обращении к эндокринологу по месту жительства. Положительное значение могла иметь индивидуальная разъяснительная работа эндокринолога-консультанта инфекционного госпиталя по лечению больных COVID-19. Кроме того, нельзя исключить и того факта, что на высокий уровень HbA_{1c} в начале госпитализации отчасти могло повлиять выраженное системное воспаление, маркером которого является СРБ. По нашим данным, в объединенной когорте пациентов с COVID-19 и сопутствующим СД2 имелась слабая, но статистически значимая корреляция между показателями СРБ и HbA_{1c} ($R=0,30$; $p=0,034$). В этой связи можно упомянуть высказанное в одной из публикаций предположение о том, что изолированное повышение HbA_{1c} у больных COVID-19 без анамнеза СД не всегда указывает на предшествующее нарушение углеводного обмена [21] и в определенной мере может быть связано с тяжестью воспалительного процесса.

Существенных межгрупповых различий по показателям гликемии и HbA_{1c} исходно и в динамике не наблюдалось.

Эпизоды гипогликемии в стационаре значительно реже возникали в группе Диабетона МВ по сравнению с группой инсулинотерапии, что было подтверждено многократными лабораторными тестами с использованием стационарного анализатора: доля лиц с выявленным снижением глюкозы до $3,9$ ммоль/л в основной группе была в $3,3$ раза ниже, чем в контроле ($p=0,043$). Выявленные различия могут объясняться большей тяжестью как COVID-19, так и СД2 у получавших инсулинотерапию больных, но также подтверждают безопасность приема оригинального гликлазида МВ при нетяжелом COVID-19 в ходе госпитализации. При оценке риска гипогликемий в постковидном периоде ориентировались на данные самоконтроля в предшествующий визиту период времени (см. «Материалы и методы»), что дает лишь очень приблизительную оценку их реальной распространенности. Тем не менее можно констатировать, что в основной группе больных с эпизодами гипогликемии не выявлялось. В контроле данные нарушения имелись у 1 больного ($7,1\%$), находившегося на инсулинотерапии.

Далее оценивалась динамика инструментальных и лабораторных показателей в обеих группах (табл. 3).

Таблица 3. Динамика инструментальных и лабораторных показателей в ходе 12-месячного наблюдения

Признак	Оригинальный гликлазид МВ		Инсулинотерапия	p
	Гр. 1 (n=20)	Гр. 2 (до COVID-19 n=20, далее n=14)		
КТ, % поражения				
При поступлении	46,4±13,8	54,0±17,3		0,20
3 мес	22,7±13,7	28,6±14,1		0,30
6 мес	7,3±6,90	14,0±10,1		0,041
12 мес	0,0±0,00	0,0±0,00		-
СРБ, мг/л				
При поступлении	105,2±92,9	80,6±64,5		0,53
3 мес	5,1±0,52	5,4±1,57		0,46
6 мес	6,1±5,34	5,0±4,84		0,60
12 мес	4,6±3,75	4,0±1,73		0,64
СОЭ, мм/ч				
При поступлении	33,0±21,7	42,8±28,7		0,24
3 мес	11,3±9,41	17,1±8,15		0,11
6 мес	13,2±12,7	6,3±5,66		0,12
12 мес	8,6±7,15	6,7±5,51		0,47
АЛАТ, Ед/л				
При поступлении	42,5±28,4	40,2±28,8		0,62
3 мес	29,3±17,8	28,7±20,3		0,93
6 мес	37,5±24,95	24,5±17,5		0,15
12 мес	33,1±22,6	26,6±15,7		0,42
АСАТ, Ед/л				
При поступлении	41,9±20,9	53,9±50,3		0,55
3 мес	25,6±9,56	27,2±13		0,76
6 мес	29,1±15,3	41,3±32,0		0,17
12 мес	26,9±16,7	27,7±13,5		0,90
Креатинин, мкмоль/л				
При поступлении	82,9±18,7	120,9±45,5		0,010
3 мес	88,0±18,8	104,5±18,0		0,024
6 мес	89,3±12,2	97,5±9,03		0,072
12 мес	86,7±10,5	93,9±16,8		0,16

Примечание: исследование лабораторных и инструментальных показателей «при поступлении» проводилось в 1–2 сутки от момента госпитализации. КТ — компьютерная томография; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АЛАТ — аланинаминотрансфераза; АСАТ — аспартатаминотрансфераза.

Можно констатировать, что в течение года в обеих группах были полностью купированы остаточные изменения в легких по данным КТ; при этом у исходно более тяжелых больных 2-й группы данный процесс происходил с большими затруднениями, что подтверждается увеличенным объемом остаточного поражения легких на визите через 6 мес ($p=0,041$).

Динамика маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза) в обеих группах была благоприятной, однонаправленной и близкой по степени выраженности ($p>0,05$ на всех визитах, табл. 3).

Уровень креатинина был выше у более тяжелых больных 2-й группы при поступлении и в начале периода постгоспитального наблюдения, с последующим сглаживанием имевшихся межгрупповых различий.

Следует отметить, что, помимо меньшей тяжести COVID-19 и СД2, стабильные и приемлемые средние показатели уровня креатинина в группе Диабетона МВ, которые сохранялись на протяжении всего наблюдения, отчасти могли зависеть и от нефропротективных свойств данного препарата (необходимо подчеркнуть, что большинство больных основной группы получали оригинальный гликлазид МВ не только во время госпитализации, но и после нее, табл. 1). В пользу этого предположения говорят результаты корреляционного анализа: при оценке полученных в ходе визита «3 месяца» данных было установлено, что доза оригинального гликлазида МВ прямо коррелировала с улучшением почечной функции по показателю рСКФ ($R=0,59$, $p=0,010$) в соответствующий период времени. Кроме того, имела близкая к порогу статистической значимости корреляция между продолжением приема гликлазида МВ на визите 3 и улучшением показателя рСКФ на визите 6 ($R=0,31$; $p=0,076$).

Полученные результаты подтверждают целесообразность назначения оригинального гликлазида МВ некоторым больным с сочетанием нетяжелого COVID-19 и СД2 непосредственно в стационаре, поскольку данная терапия подтверждает свою эффективность и безопасность как на госпитальном этапе, так и в ходе последующего амбулаторного наблюдения.

Сделанное нами заключение находится в русле рекомендаций совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по вопросам контроля гликемии и выбора антигипергликемической терапии у пациентов с СД2 типа и COVID-19 [22], которые указывают на возможность с осторожностью применять препараты сульфонилмочевины в случае среднетяжелого течения COVID-19 у пациентов с СД2; при этом необходимо учитывать соотношение риска и пользы, а также осуществлять тщательный контроль за состоянием пациента, показателями гликемии, возможным развитием нежелательных побочных эффектов.

Клиническая значимость результатов

Полученные результаты позволили подтвердить целесообразность и безопасность применения гликлазида МВ у госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД2 с точки зрения динамики их метаболического статуса

в условиях продолжительного постгоспитального наблюдения.

Ограничения исследования

Выборки больных были первоначально сформированы на базе одного центра, в связи с чем могут неполно отражать спектр и тяжесть дисгликемических и метаболических нарушений, имевшихся у пациентов.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем планируется проведение проспективного исследования на базе нескольких клинических центров, которое предполагает длительное амбулаторное наблюдение за пациентами с сочетанной патологией, получавшими на госпитальном этапе различную сахароснижающую терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постгоспитальный период у перенесших COVID-19 пациентов с СД2 характеризуется увеличением потребности в пероральной сахароснижающей терапии.

Назначение оригинального гликлазида МВ на стационарном этапе лечения больных со среднетяжелым течением COVID-19 и СД2 показало себя целесообразным и безопасным, в том числе с учетом динамики клинико-метаболических показателей в ходе продолжительного постгоспитального наблюдения. При продолжении приема данного препарата в постгоспитальном периоде не исключен положительный вклад его нефропротективных свойств в процесс нормализации почечных функций после перенесенного острого вирусного заболевания, что требует уточнения в ходе дальнейших исследований.

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. Некрасова Т.А. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи; Стронгин Л.Г. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Беликина Д.В. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Малышева Е.С. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Некрасов А.А. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Pal R, Joshi A, Bhadada SK, et al. Endocrine follow-up during post-acute covid-19: practical recommendations based on available clinical evidence. *Endocr Pract.* 2022;28(4):425-432. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.02.003>.
2. Alberca RW, Ramos YÁL, Pereira NZ, et al. Long-term effects of COVID-19 in diabetic and non-diabetic patients. *Front Public Heal.* 2022;10:963834. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.963834>
3. Lai H, Yang M, Sun M, et al. Risk of incident diabetes after COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2022;137:155330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155330>
4. Rizvi AA, Kathuria A, Al Mahmeed W, et al. Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes. *J Diabetes Complications.* 2022;36(11):108336. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108336>
5. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):311-321. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4)
6. 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>
7. Wu J, Huang J, Zhu G, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001476. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001476>
8. Zhang B, Liu S, Zhang L, et al. Admission fasting blood glucose predicts 30-day poor outcome in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;22(10):1955-1957. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14132>
9. Singh Tomar PP, Arkin IT. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;530(1):10-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.206>
10. Rayman G, Lumb AN, Kennon B, et al. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabet Med.* 2021;38(1):e14378. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14378>
11. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т.23. — №2. — С.132-139. [Shestakova MV, Mokrysheva NG, Dedov II. Course and treatment of diabetes mellitus in the context of COVID-19. *Diabetes mellitus.* 2020;23(2):132-139. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12418>
12. Моргунов Л.Ю., Ерина Е.Э. Гликлазид МВ: очевидные преимущества // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* — 2021. — Т.10. — №2. — С.74-81. [Morgunov LY, Erina EE. Gliclazide MR: obvious benefits. *Endocrinol News, Opin Train.* 2021;10(2):74-81. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-74-81>
13. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Низкий риск гипогликемии и высокая эффективность гликлазида МВ: результаты последних исследований // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т.24. — №4. — С.350-356. [Kononenko IV, Smirnova OM. Low risk of hypoglycemia and high efficacy of gliclazide MB: results of recent studies. *Diabetes mellitus.* 2021;24(4):350-356. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12768>
14. Zaccardi F, Jacquot E, Cortese V, et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;22(12):2417-2426. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14169>
15. Hassanein M, Al Sifri S, Shaikh S, et al. A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;163(12):108154. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108154>
16. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Клинический случай применения гликлазида МВ у пациента с сахарным диабетом 2 типа // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* — 2021. — Т.10. — №4. — С. 79-86. [Kononenko IV, Smirnova OM. A clinical case of using gliclazide MR in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol News, Opin Train.* 2021;10(4):79-86. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-79-86>
17. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Малышева Е.С., и др. Применение гликлазида МВ у госпитализированных больных с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа: влияние на клинический статус и гликемический контроль // *Эффективная фармакотерапия.* — 2022. — Т.18. — №2. — С. 8-14. [Nekrasova TA, Strongin LG, Malysheva ES, et al. Primenenie gliklazida MV u gosпитализировannykh bol'nykh s COVID-19 i saharnym diabetom 2 tipa: vliyanie na klinicheskij status i glikemicheskij kontrol'. *Jefferktivnaja farmakoterapija.* 2022;18(2):8-14. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-2-8-14>
18. Santos A, Magro DO, Evangelista-Poderoso R, Saad MJA. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):23. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00639-2>
19. Elnaem MH, Cheema E. Caring for patients with diabetes during COVID-19 pandemic: Important considerations for pharmacists. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1938-1941. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.05.030>
20. 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>
21. Шестакова М.В., Кононенко И.В., Калмыкова З.А., и др. Повышенный уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у больных с COVID-19 является маркером тяжести течения инфекции, но не индикатором предшествующего сахарного диабета // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №6. — С. 504-513. [Shestakova MV, Kononenko IV, Kalmykova ZA, et al. High level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) in patients with COVID-19 is a marker of the severity of the infection but not an indicator of previous diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2021;23(6):504-513. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12702>
22. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 27-49. [Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes mellitus.* 2022;25(1):27-49. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12873>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Некрасова Татьяна Анатольевна**, д.м.н., доцент [Tatiana A. Nekrasova, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1, Minin and Pozharsky square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3184-8931>; eLibrary SPIN: 4439-7479; e-mail: tatnecrasova@yandex.ru

Стронгин Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор [Leonid G. Strongin, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; eLibrary SPIN: 9641-8130; e-mail: malstrong@mail.ru

Беликина Дарья Викторовна, ассистент [Darya V. Belikina, MD, assistant]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0333-4092>;

eLibrary SPIN: 9199-0179; e-mail: stepanova_dar@mail.ru

Малышева Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент [Ekaterina S. Malysheva, MD, PhD, assistant];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6588-1011>; eLibrary SPIN: 6756-4301; e-mail: kayash3@yandex.ru
Некрасов Алексей Анатольевич, д.м.н., доцент [Alexey A. Nekrasov, MD, PhD, Associate Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3325-4405>; eLibrary SPIN: 9620-2130; e-mail: anekrassov@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Беликина Д.В., Малышева Е.С., Некрасов А.А. Результаты 12-месячного наблюдения за больными сахарным диабетом 2 типа после госпитализации с COVID-19: прием гликлазида МВ в стационаре и метаболический статус на постгоспитальном этапе // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 252-261. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13003>

TO CITE THIS ARTICLE:

Nekrasova TA, Strongin LG, Belikina DV, Malysheva ES, Nekrasov AA. Results of a 12-month follow-up of patients with type 2 diabetes mellitus after hospitalization with COVID-19: gliclazide MR use in the hospital and metabolic status at the post-hospital stage. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(3):252-261. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13003>

ЛАТЕНТНЫЙ АУТОИММУННЫЙ ДИАБЕТ ВЗРОСЛЫХ — СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

© И.И. Голодников*, Н.В. Русаева, Т.В. Никонова, И.В. Кононенко, М.В. Шестакова

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA), по разным данным, составляет от 4 до 12% всех случаев сахарного диабета 2 типа (СД2). Его уникальность заключается в одновременном сочетании наличия аутоантител к β -клеткам (характерных для сахарного диабета 1 типа (СД1)) и возможности лечения таблетированными сахароснижающими препаратами (характерной для СД2) как минимум в течение 6 мес. В основе этого лежит патогенез, характерный и для СД1, и СД2, — наличие аутоиммунной реакции с одновременным вовлечением адаптивного и врожденного иммунитета, а также, в меньшей степени, инсулинорезистентности и ряда компонентов метаболического синдрома. У LADA больше общего с СД1 — одинаковые этапы в развитии заболевания, начиная от генетической предрасположенности, заканчивая безусловным развитием инсулиновой зависимости; отличие заключается в продолжительности каждого из периодов и возрасте манифестации. Для LADA характерен более поздний возраст манифестации — от 30–35 лет и более медленный темп деструкции β -клеток. В данной статье представлены данные о диагностике, течении LADA, его сходстве и различии с другими типами СД, иммунологических особенностях. Также в статье представлены современный подход к лечению пациентов с LADA и перспективные методы лечения. Поиск информации осуществлялся в опубликованных источниках, представленных в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, eLibrary.ru за последние 10 лет. Использованы медицинские предметные рубрики: latent autoimmune diabetes in adults, diabetes mellitus type 1 and 2, immunology, pancreas, genetic, treatment в различных комбинациях с применением логических операторов OR и AND.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; медленно прогрессирующий аутоиммунный сахарный диабет взрослых; глюкоза; иммунная система; адаптивный иммунитет; врожденный иммунитет; генетика; CTLA-4; C-пептид; абатацепт

MODERN UNDERSTANDING OF LATENT AUTOIMMUNE DIABETES OF ADULTS

© Ivan I. Golodnikov*, Nadezhda V. Rusaeva, Tatiana V. Nikonova, Irina V. Kononenko, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) according to various sources is from 4 to 12% of all cases of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Its uniqueness lies in the simultaneous combination of autoantibodies to β -cells (characteristic of T1DM) and the possibility of treatment with oral hypoglycemic drugs (characteristic of T2DM) for at least 6 months. This is based on the pathogenesis common for T1DM and T2DM — the presence of an autoimmune reaction with the simultaneous involvement of adaptive and innate immunity, as well as, to a lesser extent, insulin resistance and a number of components of the metabolic syndrome. LADA has more in common with T1DM — the same stages in the development of the disease, from genetic predisposition to the undoubted development of insulin dependence, the difference lies in the duration of each of the periods and the age of manifestation. LADA is characterized by an older age of manifestation of 30–35 years and a slower rate of destruction of β -cells. This article presents data on the diagnosis, progress of LADA, its similarities and differences with other types of DM, and immunological features. The article also analyzes the modern approach to the treatment of patients with LADA and promising methods of treatment. The search for information was processing in published sources attached to the search engines PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, eLibrary.ru over the past 10 years. The following medical subject headings were used: latent autoimmune diabetes in adults, diabetes mellitus type 1 and 2, immunology, pancreas, genetic, treatment in various combinations using OR and AND logical operators.

KEYWORDS: diabetes mellitus; latent autoimmune diabetes in adults; glucose; the immune system; adaptive immunity; innate immunity; genetics; CTLA-4; C-peptide; abatacept

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным IDF Diabetes Atlas, 10th Edition (Международная диабетическая федерация, Атлас Диабета, 10-е издание), число пациентов в возрасте от 20 до 79 лет с сахарным диабетом (СД) в мире достигло 537 млн человек в 2021 г. В структуре СД преобладают

пациенты с СД 2 типа (СД2) — они составляют 90% всех пациентов [1]. В 2019 г. ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) была представлена новая классификация СД. В отличие от предыдущей, новая классификация не разделяет сахарный диабет 1 типа (СД1) и СД2 на подтипы и предлагает новые рубрики: «гибридные типы СД» и «неклассифицированный СД» [2]. Термин

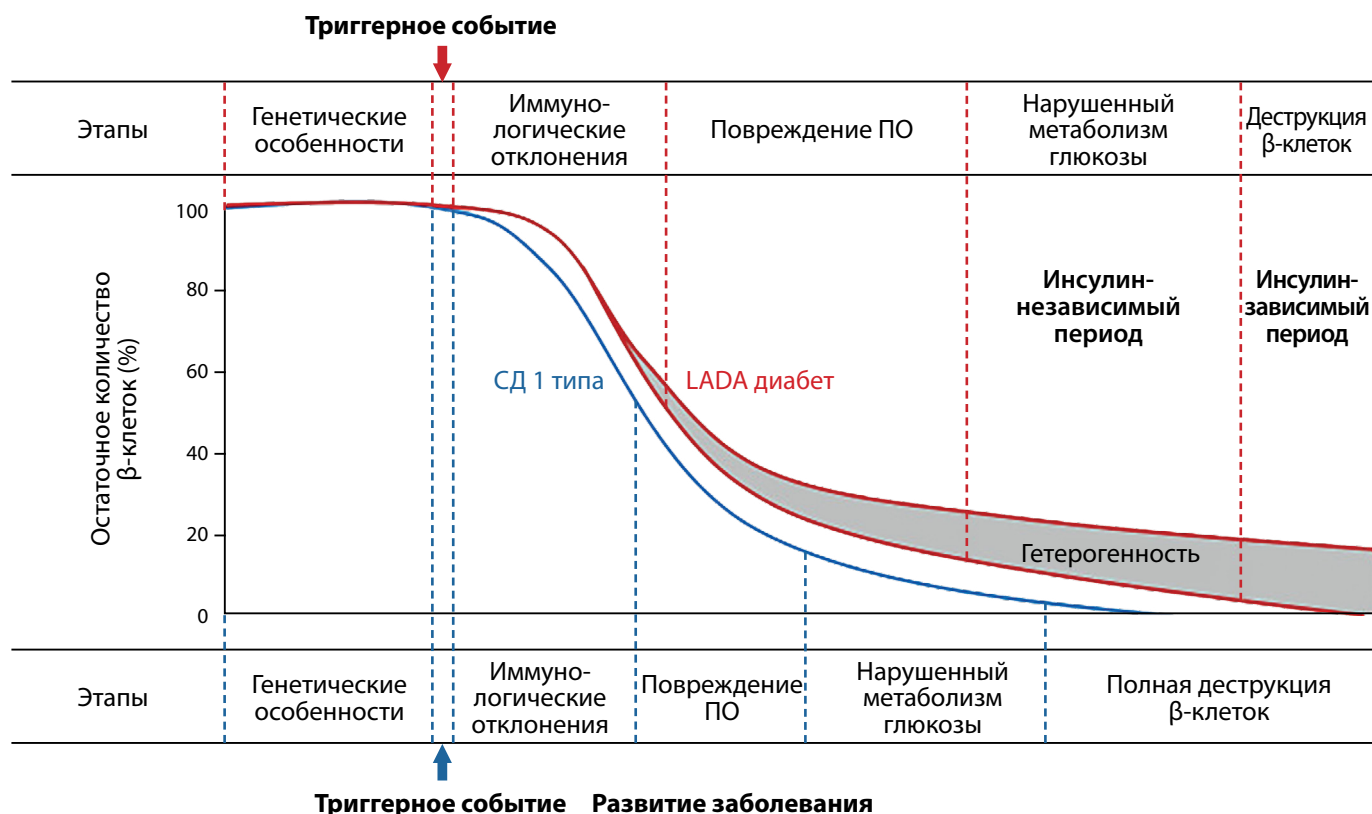


Рисунок 1. Фазы развития аутоиммунного сахарного диабета.

ПО — панкреатические островки, СД — сахарный диабет; LADA — latent autoimmune diabetes mellitus in adults (латентный аутоиммунный диабет взрослых), адаптировано из [6].

«latent autoimmune diabetes mellitus in adults» (LADA — латентный аутоиммунный диабет взрослых) введен Tuomi в 1993 г. и стал широко известен [3], однако в новой классификации он заменен на «медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет взрослых». Далее в статье мы будем придерживаться традиционного названия, распространенного в России, — LADA.

LADA имеет ряд особенностей, которые по отдельности характерны только для классических СД1 и СД2, а именно: у данных пациентов выявляются аутоантитела (АТ) к β-клеткам, аналогичные таковым при СД1, но в то же время у них имеются компоненты метаболического синдрома, что более характерно для СД2. Кроме того, у пациентов с LADA в дебюте заболевания наблюдается относительно сохраненный уровень С-пептида, что роднит его не только с СД2, но и с неиммунным моногенным диабетом типа MODY (maturity onset diabetes of the young — диабет «зрелого» типа у молодых). Клиническая картина LADA обладает чертами СД1 и СД2, и для его обозначения используются и другие, неофициальные термины, среди которых наибольшее распространение получил термин «диабет типа полтора (1,5)» [4].

Пациенты с LADA составляют 4–12% всех пациентов с диагнозом СД, что делает изучение этиологии и патогенеза данного заболевания актуальным.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СД1 И LADA

В 2022 г. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (Международное Общество по Диабету у Детей и Подростков) официально утвердило выделение четы-

рех этапов в развитии СД1 [5]: этап 1 — множественные островковые АТ, нормальный уровень глюкозы в крови, бессимптомное течение; этап 2 — множественные островковые АТ, нарушенная толерантность к глюкозе, диагностические критерии СД не достигнуты; этап 3 — уровень глюкозы в крови соответствует диагностическим критериям СД; этап 4 — длительно текущий СД.

Подобная концепция была предложена и в работе Yin W. и соавт. в 2022 г., где было выделено 6 этапов. Первые 2 этапа включают унаследованные генетические особенности и триггерное событие (рис. 1) [6]. К сожалению, встреча врача и пациента чаще всего происходит лишь на 5 этапе — нарушенного метаболизма глюкозы, когда потеряно уже более 50% β-клеток. На сегодняшний день отсутствуют методы неинвазивного восстановления массы β-клеток, а хирургические методики (трансплантация панкреатических островков или поджелудочной железы) имеют множество ограничений и побочных эффектов.

Однако на этапе нарушенного метаболизма глюкозы функция β-клеток еще относительно сохранна: определяется низконормальный уровень С-пептида, эффективна таблетированная сахароснижающая терапия. В отличие от СД1, характеризующегося стремительным развитием, для LADA характерно наличие периода, позволяющего обходиться без инсулина минимум 6 мес. У некоторых пациентов с LADA и низким титром АТ к глутаматдекарбоксилазе (GAD) скорость снижения функции β-клеток аналогична таковой при СД2 [7], в случае же высокого титра АТ скорость потери β-клеток выше, что ведет к более раннему началу инсулинотерапии. Эти различия и отражают гетерогенность клинического течения аутоиммунного СД [8].

Таблица 1. Диагностические критерии латентного аутоиммунного диабета взрослых

1. Возраст старше 35 лет
2. Повышенный титр антител к β -клеткам
3. Отсутствие потребности в инсулинотерапии в течение по крайней мере первых 6 мес после первоначального диагноза

ДИАГНОСТИКА

Для LADA в России и мире отсутствуют конкретные диагностические критерии, одобренные Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ), American Diabetes Association (ADA; Американская Диабетическая Ассоциация) или European Association for the Study of Diabetes (EASD; Европейская Ассоциация по Изучению Диабета).

В настоящее время наибольшее распространение получили диагностические критерии The Immunology of Diabetes Society (IDS; Общество по Иммунологии Диабета) [9], в соответствии с которыми для постановки диагноза необходимо соблюдение трех критериев, представленных в табл. 1.

Критерии IDS имеют существенный недостаток, а именно необходимость проведения дорогого тестирования на АТ к β -клеткам. Таким образом, для дифференциальной диагностики LADA и классического СД2 необходимы существенные затраты — массовое определение АТ к β -клеткам у всех пациентов с СД2, которое невозможно реализовать в рамках бюджетного финансирования.

Одним из наиболее перспективных методов стратификации риска наличия LADA у пациентов с СД2 является разработка алгоритма (калькулятора), который мог бы позволять отличать лиц с высоким риском наличия LADA и необходимостью тестирования на АТ к β -клеткам.

Наибольшие успехи в данном направлении сделаны в Китае; в исследовании Wang Z. (2021) [10] разработана прогностическая модель вероятности наличия LADA у пациентов с впервые выявленным СД2. В исследование были включены 930 пациентов, из них у 880 пациентов был диагностирован СД2, у 50 — LADA.

На основе данных анамнеза (возраст, наличие кетоацидоза при манифестации СД, курения) и стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) посредством логистической регрессии получена формула, предсказывающая LADA у пациентов с чувствительностью 78,57% и специфичностью 67,96% (формула 1). При пороговом значении $Y \geq 0,0472$ (формула прогностической модели) рекомендовано определение АТ к β -клеткам.

Формула 1. Формула в основе прогностической модели LADA [10].

$$Y = -8,249 - 0,035 \times X_1 + 1,755 \times X_2 + 1,008 \times X_3 + 0,321 \times X_4 - 0,126 \times X_5,$$

где X_1 — возраст, X_2 — наличие кетоацидоза в анамнезе (1 — да, 0 — нет), X_3 — курение в анамнезе (1 — да, 0 — нет), X_4 — AUC глюкозы через 1 ч, X_5 — AUC C-пептида через 2 ч, Y — наличие диабета (0 — СД2, 1 — LADA).

Обязательность проведения ОГТТ накладывает ряд ограничений к применению этой модели, например, у пациентов отделения интенсивной терапии при впервые выявленном СД ОГТТ проводить нецелесообразно. Необходимы новые исследования по разработке прогностических моделей с упрощенными параметрами.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА LADA С ДРУГИМИ ТИПАМИ СД

СД1 и LADA

Для LADA, как и для СД1, характерно наличие АТ к GAD, тирозинфосфатазе (IA-2), островковым клеткам (ICA), инсулину (IAA), транспортеру цинка (ZnT8). АТ к GAD являются наиболее чувствительными маркерами как СД1 у взрослых, так и LADA, тогда как АТ к IAA, IA-2 и ZnT8, выявляемые у более молодых пациентов с СД1, повышены только у небольшого процента пациентов с LADA [11, 12].

В исследовании Action LADA продемонстрировано, что при скрининге АТ к GAD выявляются у 68,6%, к IA-2 — у 5% и к ZnT8 — у 2,3%, тогда как два типа АТ были обнаружены только у 24,1% пациентов [13].

СД1 и LADA имеют общие изменения ткани поджелудочной железы на макроскопическом уровне. В исследовании Signore A. [14] 25 пациентам с аутоиммунным СД (у 16 из них СД1, у 9 — LADA) и 13 пациентам из группы контроля (6 человек — СД2, 7 — рак поджелудочной железы) была проведена скintiграфия с интерлейкин-2 радиометкой (99m)Tc ((99m)Tc-IL-2) для оценки наличия инсулита. Аутоиммунный СД у взрослых был связан с повышенным захватом (99m)Tc-IL-2 поджелудочной железой по сравнению с группой контроля, что подтвердило наличие инсулита в группе СД1 и LADA. Это характерно как для лиц в момент постановки диагноза СД1, так и для находящихся на инсулинотерапии в течение 1 года.

СД2 и LADA

Инсулинорезистентность (ИР) лежит в основе не только СД2, но и LADA, о чем свидетельствует ряд общих факторов риска. LADA ассоциирован с избыточным весом, ожирением, низким весом при рождении, употреблением сладких напитков; сниженный риск ассоциирован с высокой физической активностью и умеренным употреблением алкоголя. Эти ассоциации слабее, чем для СД2, что логично, так как ИР имеет меньшее значение для развития LADA, чем прогрессирование аутоиммунного процесса и дефицита инсулина. Обобщение вклада различных факторов риска LADA и СД2 представлено на рис. 2 [15]. У пациентов с LADA

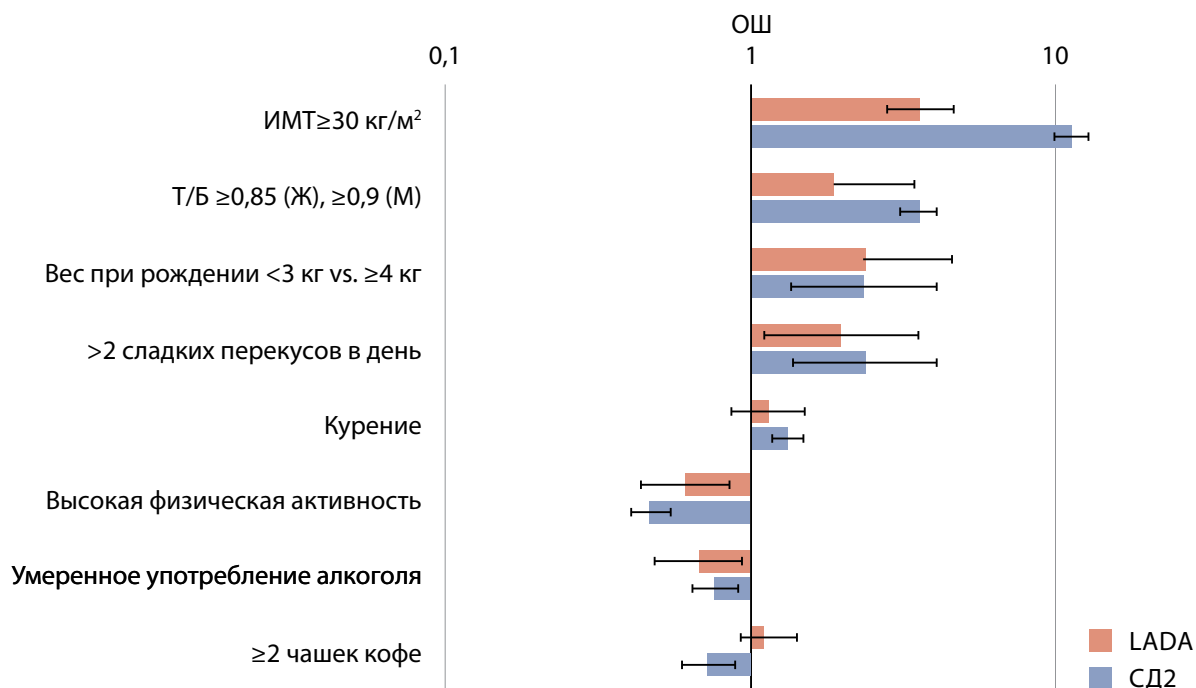


Рисунок 2. Относительный риск и 95% доверительный интервал для LADA и CD2 в зависимости от факторов образа жизни.

LADA — latent autoimmune diabetes in adults (латентный аутоиммунный диабет взрослых), CD2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, Т/Б — отношение окружности талии к окружности бедер, ОШ — отношение шансов, адаптировано из [15].

компоненты метаболического синдрома (артериальная гипертензия, дислипидемия, увеличенная окружность талии и бедер) встречаются реже, чем у лиц с CD2, но чаще, чем у лиц с CD1 [16–19]. Для CD2 не характерно наличие АТ к β-клеткам.

MODY и LADA

Распространенность MODY оценивается в 0,3–5% всех случаев СД [20]. До установки правильного диагноза

проходит в среднем 10 лет, а около 80% случаев MODY остаются недиагностированными [21]. Только у 6% пациентов с MODY этот диагноз был верно установлен в дебюте [22]. MODY характеризуется ранним началом (чаще до 25 лет) и отягощенным семейным анамнезом СД [23]. Отсутствуют АТ к β-клеткам, длительно сохраняется секреция инсулина, нет склонности к кетоацидозу [24]. Сравнение LADA, CD1, MODY и CD2 представлено в табл. 2.

Таблица 2. Сравнение сахарного диабета 1 и 2 типов, латентного аутоиммунного диабета взрослых, диабета зрелого типа у молодых

Характеристика/ тип СД	LADA	CD1	MODY	CD2
Возраст манифестации	>30–35 лет	<25 лет, но может быть в любом возрасте	<25 лет	Чаще всего >40 лет, но может быть и у детей >10 лет
ИМТ	Нормальный/ избыточный вес	Дефицит массы тела/норма	Нормальный вес	Избыточный вес/ ожирение
HLA гены	Есть ассоциированные гены, аналогичные для CD1	Есть ассоциированные гены	Не ассоциированы	Не ассоциированы
Количество аутоантител к β-клеткам	Повышено	Существенно повышено	Нет или редко	Нет
Уровень С-пептида	Низкий	Отсутствует/крайне низкий	Низкий/ нормальный	Высокий
Потребность в инсулине	Отсрочено (>6 мес от дебюта)	С дебюта, сразу	Никогда или поздно, в зависимости от типа	Поздно (>8–10 лет после установления диагноза)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, HLA — Human Leukocyte Antigens.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ LADA

Генетические факторы играют важную роль в развитии LADA. Последние исследования восприимчивости к LADA, например, genome-wide association study (GWAS; полногеномный поиск ассоциаций), в основном акцентируются на системе человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и других генах, ответственных за адаптивный и врожденный иммунитет [25].

Наибольшее значение имеют гены системы HLA (главного комплекса гистосовместимости (МНС)), которые кодируют поверхностные клеточные белки, ответственные за регуляцию иммунного ответа [26]. МНС представлены тремя классами — I, II и III, однако в развитие аутоиммунных заболеваний наибольший вклад вносит МНС II. Роль МНС II класса (DP, DM, DO, DQ и DR) состоит в представлении антигенов Т-лимфоцитам. Это приводит к увеличению количества Т-хелперов (CD4⁺Т клетки), которые, в свою очередь, стимулируют В-клетки к выработке АТ к специфическому антигену. Развитие иммунной реакции к собственным антигенам модулируется регуляторными Т-клетками (Treg) [27, 28].

Класс МНС II включает в себя гены *HLA-DPA1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQA2*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQB2*, *HLA-DRA1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DRB2*, *HLA-DRB3*, *HLA-DRB4*, *HLA-DRB5*, а также небольшое количество вариативных генов, участвующих в процессинге и презентации антигена [29].

Для LADA и СД1 уже выявлен ряд общих предрасполагающих генов HLA — *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* [30].

*DRB1*0405-DQA1*03-DQB1*0401* и *DRB1*0901-DQA1*03-DQB1*0303* — основные гаплотипы, предрасполагающие к LADA, они же обеспечивают сопоставимые риски для СД1 (отношение шансов (ОШ) 2,02 против 2,20 и 1,61 против 2,30 соответственно). Сильно предрасполагающий к СД1 гаплотип *DRB1*0301-DQA1*05-DQB1*0201* также связан с LADA, но ОШ вдвое меньше по сравнению с СД1 (ОШ 2,65 против 4,84). Наиболее предрасполагающие гаплотипы СД1, *DRB1*0901-DQA1*05-DQB1*0201*, *DRB1*0301-DQA1*03-DQB1*0201* и *DRB1*0301-DQA1*03-DQB1*0303*, не связаны с LADA. Генотипы DR3/DR3, DR3/DR9 и DR9/DR9

ассоциированы с СД1, однако только последний связан с риском развития LADA. DR3/DR3 — генотип высокого риска у китайцев с СД1, он демонстрирует тот же риск, что и генотип DR3/DR4 у представителей европеоидной расы, но менее распространен в популяции. Генотип DR9/DR9 ассоциирован с высоким риском LADA в Китае [31].

У японцев *DRB1*0802-DQB1*0302* и *DRB1*0901-DQB1*0303*, но не *DRB1*0405-DQB1*0401* являются факторами риска LADA. В Европейской популяции *DRB1*03-DQB1*0201* и *DRB1*04-DQB1*0302* ассоциированы с риском развития LADA [32].

В целом *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* и их полиморфизмы играют важную роль в риске развития LADA, их дальнейшее изучение может обеспечить лучшее понимание патогенеза LADA, а обнаружение новых ассоциированных полиморфизмов HLA у человека улучшит диагностику и лечение заболевания.

Гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4) и его вклад в развитие LADA

В регионе хромосомы 2q33 содержится 3 гена, участвующих в регуляции иммунного ответа. Два из них отвечают за индукцию иммунной реакции — это ген рецептора CD28 и ген индуцибельного ко-стимулятора (ICOS). Третий ген отвечает за подавление активации Т-клеток, он кодирует гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4). Логично, что генетические изменения данной области связаны с возникновением предрасположенности к генетическим заболеваниям. Изменения генов региона хромосомы 2q33 связывают с несколькими аутоиммунными заболеваниями, например целиакией [33], системной красной волчанкой [34] и миастенией гравис [35].

CTLA-4 имеет общие лиганды с CD28 — молекулами костимуляции B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86). Аффинность CTLA-4 при этом превышает аффинность CD28 (рис. 3).

Молекула CTLA-4 у человека существует в виде 2 форм — наиболее распространенной трансмембранной (tCTLA-4), локализованной внутриклеточно, и растворимой, у которой нет трансмембранного домена (sCTLA-4) [36]. tCTLA-4 выходит из клетки

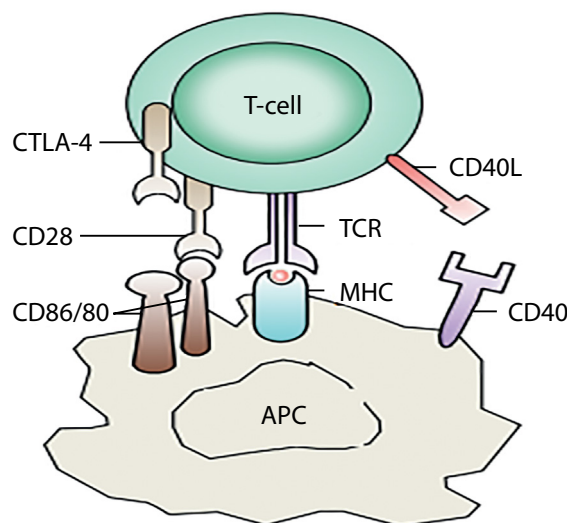


Рисунок 3. CD28 и CTLA-4: Т-клеточные белки со сходными лигандами и противоположными функциями.

CD28 экспрессируется преимущественно на поверхности Т-клеток, CTLA-4 — преимущественно внутри клеток. CD80 и CD86 экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток. APC — antigen-presenting cell [антигенпрезентирующая клетка], CD — cluster of differentiation [кластер дифференцировки], CTLA-4 — cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 [гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4], MHC — major histocompatibility complex [главный комплекс гистосовместимости], TCR — T-cell receptor [т-клеточный рецептор] [46].

на ограниченный период времени в область иммунного синапса с антигенпрезентирующей клеткой (АПК), где оказывает свое ингибирующее действие на функционирование эффекторных Т-клеток, взаимодействуя со своими лигандами, молекулами В-7, конкурируя с CD28 и, предположительно, индуцируя некоторые сигнальные события, подавляющие развитие эффективного иммунного ответа. Далее иммунный синапс нарушается и клетки расходятся [37].

Для LADA и СД1 установлено несколько характерных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) региона гена *CTLA-4* — *rs231806*, *rs16840252*, *rs5742909*, *rs231775*, *rs3087243*, *rs2033171*.

В частности, мажорная аллель А *rs231775*, минорная аллель С *rs231806* и минорная аллель А *rs3087243* гена *CTLA-4* уменьшают предрасположенность к LADA, другие же SNP могут увеличивать риск или оставаться индифферентными [38]. Однако данные результаты представлены в единичных публикациях и требуют повторной верификации.

Учитывая вариабельность гена *CTLA-4* и наличие его разных изоформ, изучение вклада данной молекулы в развитие иммунной реакции при LADA до сих пор остается интересным направлением с точки зрения как патогенеза, так и поиска новых патогенетических способов лечения, попытки которых уже существуют.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ LADA

Основной проблемой иммунологии как науки является проблема «распознавания». Нарушение механизма распознавания свой/чужой является фундаментом развития аутоиммунного процесса.

Считается, что развитие аутоиммунного процесса связано с адаптивным иммунитетом, Т- и В-клетками, комплексом антиген/антитело. Однако, по последним данным, в развитии аутоиммунных заболеваний роль играет также и врожденный иммунитет, и даже кишечная микробиота, взаимодействующие друг с другом [39, 40]. LADA не является исключением.

Адаптивный иммунитет и LADA

Изменение фенотипа/функции/регуляции Т- (CD4⁺ и CD8⁺) и В-лимфоцитов (CD20⁺ и CD19⁺) является основой развития LADA.

Т-лимфоциты

Развитие аутоиммунной реакции происходит двумя путями. При взаимодействии с аутоантигенами β-клеток с участием МНС-II Т-лимфоциты мигрируют в лимфатические узлы, где происходит клональная селекция и образование активированных Т-лимфоцитов с набором специфических АТ. Активация наивных Т-клеток может происходить и по другому механизму: аутоантигены β-клеток с током крови попадают в лимфатические узлы, где посредством АПК происходят их представление наивным Т-клеткам и активация, хотя точный механизм до конца не ясен [41].

У пациентов с LADA количество аутореактивных CD8⁺Т-клеток, непосредственно повреждающих клетки поджелудочной железы (белок перфорин, протеаза и др.), снижено по сравнению с пациентами с СД1.

Предполагается, что это одна из причин разного темпа деструкции β-клеток и скорости потери их функциональной активности [42].

CD4⁺Т-клетки, или Т-хелперы, также обнаружены в ткани поджелудочной железы у пациентов с LADA. Основная роль CD4⁺Т-клеток — продукция интерферона гамма (IFNγ), фактора некроза опухолей β (TNF-β), а также интерлейкинов-2 и -10 (IL-2 и IL-10). Активация CD4⁺Т-клеток ведет к рекрутированию преимущественно провоспалительных макрофагов M1 и усилению эффекта CD8⁺Т-клеток. Количество CD4⁺Т-клеток у пациентов с LADA ниже, чем при СД1, но выше, чем у здоровых лиц [43].

Существенный интерес представляет популяция регуляторных Т (Treg), или Т-супрессоров. Их основная функция — поддержание иммунологической толерантности к собственным тканям [44].

Это достигается путем подавления индукции и пролиферации эффекторных Т-клеток, начиная от запуска апоптоза эффекторных клеток путем высвобождения сериновой протеазы (Гранзим В) [45], заканчивая предотвращением ко-стимуляции через CD28 на эффекторных клетках за счет CTLA-4 (рис. 3) [46].

В-лимфоциты

В отличие от Т-клеток, роль В-клеток в развитии аутоиммунного СД изучена меньше. В последнее десятилетие особое внимание стало уделяться В-клеткам маргинальных зон селезенки (МЗС) и подклассу регуляторных В-клеток (Breg) — B10, участвующих в развитии аутоиммунной реакции. B10 клетки так названы за счет их способности выделять IL-10, они составляют 1–3% всех В-клеток селезенки и около 0,6% от всех В-клеток крови [47].

В-клетки МЗС расположены в месте пересечения кровеносной и лимфатической системы, при взаимодействии с тимус-независимыми антигенами (то есть напрямую стимулируют В-клетки без участия Т-клеточного звена [48]) они способны быстро пролиферировать и дифференцироваться в IgM плазмобластные клетки. Более того, при стимулировании антигенами они способны активировать CD4⁺Т-клетки и продукцию цитокинов [49].

Иначе говоря, в естественных условиях наличие В-клеток МЗС позволяет ускорить процесс идентификации инородного антигена и его элиминации. Патология этих же клеток лежит в основе развития MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)-лимфом [50].

В исследовании Fillatreau S. на модели аутоиммунного энцефалита у мышей было установлено, что в случае подавления продукции IL-10 В-клетками искусственными АТ к IL-10 мыши погибают. В случае естественного течения энцефалита выживаемость была выше [51]. Эти данные показали, что IL-10 играет роль в контроле аутоиммунного процесса.

Наиболее обширные результаты роли В-клеток МЗС и B10-клеток в развитии аутоиммунного СД представлены в работе Deng C. [52]. В исследование включили 81 пациента с СД1, 82 — с LADA, 95 — с СД2 и 218 здоровых добровольцев. У всех пациентов методом проточной цитофлуометрии определили процент циркулирующих В-клеток МЗС, B10-клеток.

Пациенты с СД1 и LADA имели повышенный процент В-клеток МЗС по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с СД2. Более того, у пациентов с СД1 наблюдалась самая низкая частота В10-клеток по сравнению с пациентами с LADA или СД2, тогда как у здоровых лиц контрольной группы наблюдалась самая высокая частота клеток В10. Встречаемость В10-клеток положительно коррелировала с уровнем С-пептида натощак и, напротив, отрицательно коррелировала с HbA_{1c} [52].

По нашему мнению, данную работу можно отнести к фундаментальным исследованиям, она отчетливо демонстрирует дефект В-клеточного звена у пациентов с аутоиммунным диабетом, и избыточная активность/количество В-клетки МЗС способствует поддержанию активности аутоиммунного процесса как при LADA, так и при СД1.

Врожденный иммунитет

Врожденный иммунитет является более древним по сравнению с адаптивным. Несмотря на то что клетки, опосредующие адаптивный (Т-, В-клетки, антиген/анти-тело и антигенпрезентирующие клетки) и врожденный (макрофаги, нейтрофилы, моноциты и т.д.) типы иммунитета, различаются, их функционирование по отдельности практически невозможно. В патогенезе аутоиммунного СД принимают участие обе системы.

Макрофаги

Макрофаги являются центральным звеном врожденного иммунитета, они присутствуют практически во всех тканях организма. В зависимости от типа ткани эти клетки носят разные названия, например, купферовские клетки печени или альвеолярные макрофаги, но все они являются частью единой системы мононуклеарных фагоцитов [53].

К основным функциям макрофагов можно отнести обеспечение процессов фагоцитоза, выделение цитокинов и способность презентации антигенов Т-клеткам. В аутоиммунной реакции задействовано 2 последних функции. Функционально выделяют 2 основных подтипа макрофагов — провоспалительные М1 и обладающие противовоспалительным эффектом М2 макрофаги [54].

В физиологических условиях макрофаги островков поджелудочной железы не участвуют в презентации антигенов β-клеток, однако при уже существующем аутоиммунном процессе они могут начать презентовать антигены Т-клеткам [55]. При наличии воспаления и/или продолжительной постпрандиальной гипергликемии макрофаги также выделяют IL-1β и TNF-α, которые нарушают секрецию инсулина и приводят к дисфункции β-клеток [56].

IL-1β обладает более выраженным цитотоксическим эффектом, чем TNF-α [57]. В исследовании Fatima N. [58] было показано, что уровень IL-1β у лиц с СД1 значимо выше практически в 2 раза, чем у здоровых пациентов. TNF-α также был повышен, но без достижения статистической значимости.

IL-1β и TNF-α вызывают гибель β-клеток при СД1 посредством активации пути главного ядерного транскрипционного фактора (NF-κB). При этом IL-1β индуцирует более выраженную активацию NF-κB, чем TNF-α, с более высокой экспрессией генов, приводящих к гибели β-клеток [59]. Аналогичный механизм наблюдается при LADA, однако есть отличия.

У пациентов с LADA экспрессия генов сдвинута в сторону увеличения соотношения TNF-α/IL-1β и увеличения экспрессии генов противовоспалительного IL-10 по сравнению с пациентами с СД1 [42]. То есть в островках поджелудочной железы при LADA превалирует количество менее potentного цитокина TNF-α, повреждающего клетки, и больше цитопротекторного IL-10. Это еще один возможный фактор, обеспечивающий меньшую скорость деградации β-клеток при LADA.

Нейтрофилы

Нейтрофилы — наиболее многочисленная группа гранулоцитов (40–70% всех лейкоцитов человека) [60]. Основные их функции — фагоцитоз, уничтожение патогенов путем выделения специфических ферментов (дегрануляция) и хемотаксис. Под действием цитокинов, к которым на поверхности нейтрофилов имеются рецепторы, например IL-8, IFN-γ, компоненты комплемента (C3a и C5a), осуществляется их миграция в очаг воспаления [61]. У пациентов с СД1 отмечается снижение уровня циркулирующих нейтрофилов [62]. При этом количество основных ферментов нейтрофилов — сериновых протеаз (нейтрофильная эластаза и протеиназа 3), содержащихся в их гранулах, повышено, а количество их ингибитора 1α-трипсина снижено, особенно в течение 1 года после постановки диагноза СД1 [63].

У пациентов с LADA количество нейтрофилов в течение 1 года после дебюта выше, чем у лиц с СД1, однако через 5 лет количество уравнивается [64, 65]. При этом имеется отрицательная корреляция количества нейтрофилов и уровня АТ к GAD, IA-2 и ZnT8 и при СД1, и при LADA [64].

NK-клетки

Натуральные киллеры (CD3⁺CD16⁺⁺56⁺NK) оказывают прямой цитотоксический эффект. Роль NK-клеток мало изучена даже в патогенезе СД1, отчасти это обусловлено противоречивыми данными исследований: в некоторых из них у лиц с СД1 наблюдается массивная инфильтрация панкреатических островков NK-клетками [66], а в других — нет [67]. Вероятно, это связано со сложностью детекции NK-клеток, так как для них не обнаружено универсальных антигенов [68].

В актуальной работе Jorns A. было установлено, что NK-клетки составляют до 10% всех иммунных панкреатических островков при LADA [42]. Учитывая эти результаты, сложно отрицать вклад NK-клеток в развитие LADA. Показано, что у пациентов с впервые диагностированным LADA количество NK-клеток отрицательно коррелирует с уровнем С-пептида натощак [69].

Микробиота кишечника

Микробиота состоит из консорциума бактерий, архей, грибов, простейших и вирусов и насчитывает 10^{13} – 10^{14} микроорганизмов. Наиболее многочисленна и разнообразна по составу микробиота желудочно-кишечного тракта человека (ЖКТ). Основными представителями бактерий ЖКТ человека являются *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* [70].

Наличие разнообразной микрофлоры ЖКТ является обязательным условием физиологического развития вторичных лимфоидных органов [71]. Например, *Bacteroidetes* продуцируют капсулированный полисахарид А (ПСА), который связывается с В-клетками и необходим для

индукции CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, секреции противовоспалительного IL-10. Это подтверждено результатами о снижении ПСА-опосредованной иммунной защиты у мышей, дефицитных по В-клеткам и IL-10 [72]. Более того, ПСА участвует в поддержании соотношения Th1/Th2 [73].

На сегодняшний день имеются исследования, свидетельствующие о различиях в кишечном микробиоме у лиц с СД1, СД2, MODY и здоровых лиц [74, 75]. Более того, сахароснижающая терапия, например, метформин, способна влиять на баланс штаммов кишечной микробиоты [76].

Исследования показали корреляцию между кишечной микробиотой, фекальными метаболитами и основными факторами, характеризующими СД (АТ к β-клеткам, метаболизм глюкозы, провоспалительные цитокины), у пациентов с LADA. При этом у пациентов с LADA снижено количество бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA). Фенотип микрофлоры пациентов с LADA сходен с пациентами с СД1, положительными по GAD [77]. SCFA, продуцируемые микробиотой кишечника, способны снижать уровень глюкозы, степень ИР, а также повышать уровень глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) у лиц с СД2 [78].

SCFA могут оказывать противовоспалительный эффект путем регуляции продукции TNF-α, IL-2, IL-6 и IL-10, эйкозаноидов, хемокинов и подавления пути NF-κB [79, 80]. В будущем модификация уровня SCFA могла бы стать новой терапевтической мишенью для

коррекции воспаления и предотвращения дисфункции β-клеток у пациентов с аутоиммунным СД.

Также предпринимаются попытки создания профиля липидного спектра для дифференциальной диагностики СД1, СД2 и LADA, однако пока без видимого успеха [81].

ЛЕЧЕНИЕ

В 2020 г. был опубликован «Консенсус по ведению LADA у взрослых» [82]. В его основу была положена градация выбора стартовой терапии по уровню С-пептида:

1. при уровне менее 0,3 нмоль/л — инсулинотерапия (базал и/или болюсный);
2. при уровне более 0,7 нмоль/л — ведение согласно действующим алгоритмам по ведению СД2;
3. при уровне $\geq 0,3$ и $\leq 0,7$ нмоль/л — «серая зона», ведение согласно рисунку 4.

Данная схема терапии учитывает сходство фенотипа пациентов с LADA и пациентов с СД2, например, возможное наличие компонентов метаболического синдрома, сходного уровня сердечно-сосудистых рисков и хронической болезни почек и сердечной недостаточности.

Иными словами, в дебюте LADA у врача есть весь арсенал сахароснижающих препаратов при уровне С-пептида более 0,3 нмоль/л, необходимо учитывать только точку приложения каждого из препаратов на ту или иную систему (рис. 4).

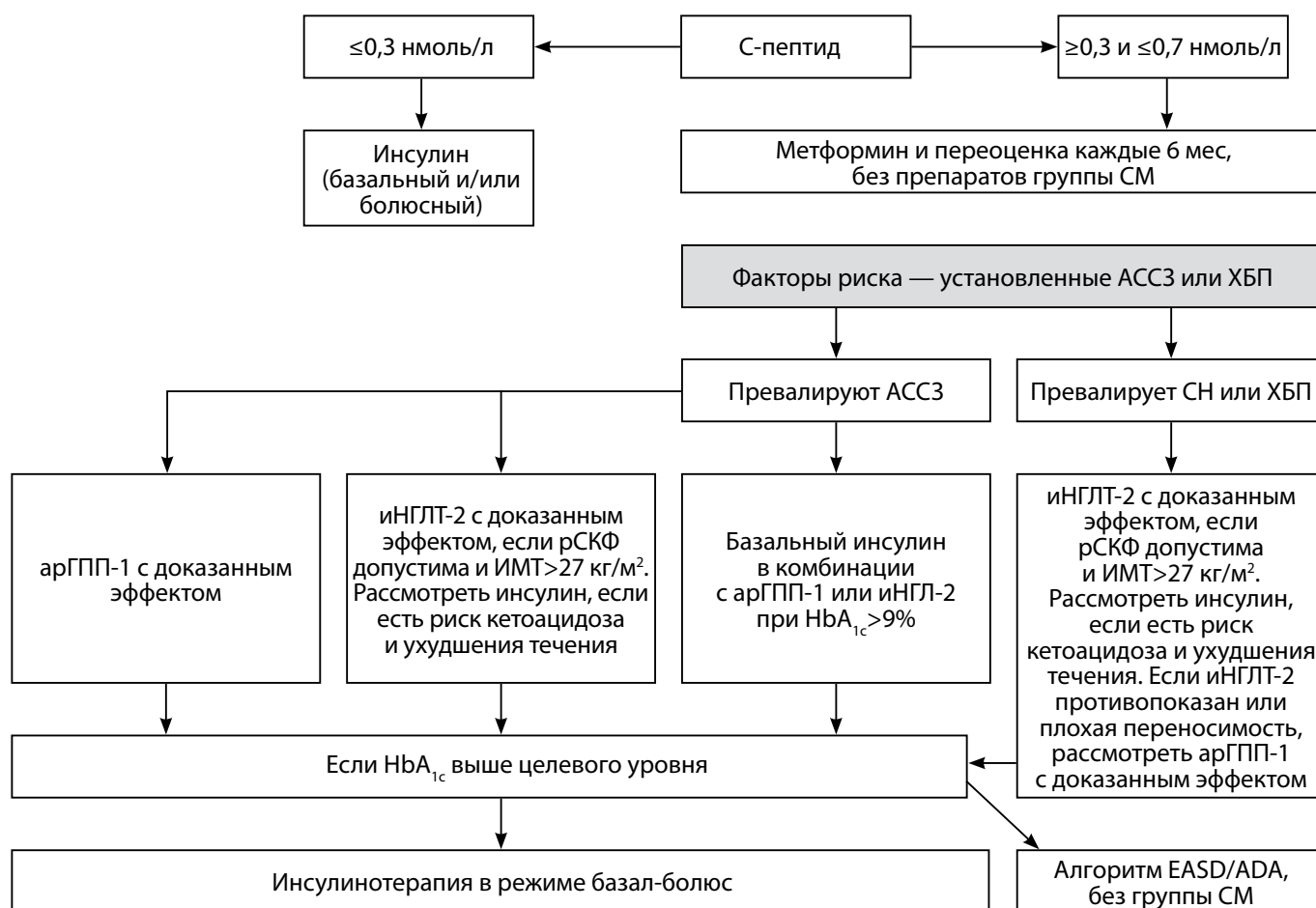


Рисунок 4. Алгоритм ведения пациентов с LADA.

АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, СН — сердечная недостаточность, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, СМ — сульфонилмочевина. ADA — American Diabetes Association, EASD — European Association for the Study of Diabetes, адаптировано по [82].

Существующая сахароснижающая терапия, применяемая при СД2, эффективна только при сохранной эндокринной секреции инсулина. При дебюте аутоиммунного СД крайне желательно как можно дольше сохранить собственную функцию β -клеток, что позволит снизить как потребность в сахароснижающих препаратах, так и вариативность гликемии, что в итоге положительно скажется на сердечно-сосудистом риске и качестве жизни пациента.

Наиболее перспективной терапией аутоиммунных заболеваний являются селективные иммуносупрессивные средства, направленные на коррекцию того или иного звена аутоиммунного процесса.

Ведущий фактор, вызывающий деструкцию β -клеток, — это активированные $CD8^+$ Т-клетки, рассмотренные ранее. Для полной активации Т-клеток требуется два сигнала от АПК: первый — для распознавания специфического антигена рецепторами Т-клеток (сигнал 1); второй — неспецифический ко-стимулирующий сигнал, который предполагает связывание молекул $CD80$ и $CD86$ на поверхности АПК с рецептором $CD28$ на поверхности Т-лимфоцитов (сигнал 2) [83]. $CTLA-4$ конкурентно связывается с лигандами $CD80$ или $CD86$, расположенными на АПК, и лишает их способности к взаимодействию с $CD28$, ингибируя второй, ко-стимулирующий сигнал для активации Т-клеток [84].

Согласно одному из исследований, в выборке из более 45 тысяч больных ревматоидным артритом (РА) вероятность развития СД в 1,5 раза больше, чем у пациентов без системных воспалительных заболеваний — 8,6 vs 5,8 случая на тысячу человек. Другие работы свидетельствуют, что СД встречается у 15–19% больных с РА, что намного чаще, чем в общей популяции (до 8%) [85]. В Республике Карелия выявлена большая частота нарушений углеводного обмена различного типа у больных с РА, а количество случаев СД1 и СД2 среди взрослого населения с РА превысило показатели в общей популяции по данным региональных регистров СД [86]. Предполагается, что на показатели гликемии у лиц с РА могут влиять прием глюкокортикоидов и индекс массы тела [87]. Среди детей установлена большая частота СД1 у лиц с ювенильным РА по сравнению с общей популяцией. Так, в Германии она составила 0,47% (95% доверительный интервал 0,36–0,61) [88].

В 2009 г. в России по показанию «Ревматоидный артрит» был зарегистрирован препарат абатацепт, представляющий собой растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена $CTLA-4$, связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG человека. Использование этого препарата позволяет предотвратить активацию Т-клеток [83]. Эффективность применения абатацепта показана у пациентов с СД1. В исследовании Orban T. [89] были включены пациенты в возрасте от 6 до 45 лет, у которых недавно был диагностирован СД1, они были случайным образом распределены в группу, получавшую абатацепт в дозе 10 мг/кг, максимум 1000 мг, в 1, 14 и 28-й дни, далее ежемесячно, всего 27 инфузий в течение 2 лет ($n=77$), или в группу плацебо ($n=35$). Скорректированная AUC (площадь под кривой – area under curve) уровня С-пептида была на 59% выше через 2 года при применении абатацепта, чем при

применении плацебо (0,378 нмоль/л vs 0,238 нмоль/л, $p=0,0029$). Различия между группами регистрировались на протяжении всего исследования, при приеме абатацепта снижение С-пептида было замедлено на 9,6 мес по сравнению с группой контроля.

При повторном исследовании через 1 год после прекращения лечения оценивали сохранность достигнутых результатов. Средняя 2-часовая AUC уровня С-пептида составила 0,217 нмоль/л в группе абатацепта против 0,141 нмоль/л в группе плацебо ($p=0,046$). Абатацепт также смог замедлить снижение функции β -клеток на 9,5 мес после 1 года от прекращения лечения [90].

Так как иммунная реакция при LADA и СД1 имеет общую этиологию и различается только активностью и скоростью процесса, применение абатацепта на ранней стадии LADA может оказаться еще более эффективным, чем при СД1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что сегодня выделены два основных фенотипа аутоиммунного СД — классический СД1 с преимущественно ранней манифестацией и высокой степенью аутоиммунной активности и LADA, характерный для лиц старше 30–35 лет с компонентами метаболического синдрома. Между ними много общих генетических и иммунологических звеньев, однако до сих пор не установлена точная причина различий в принципиально важном моменте — скорости деструкции β -клеток. Сроки возникновения потребности в инсулине при LADA также широко варьируют — от полугода до нескольких лет от дебюта заболевания.

К уже установленным сходствам можно отнести ряд общих для СД1 и LADA предрасполагающих гаплотипов *HLA*, в частности *DRB1*0405-DQA1*03-DQB1*0401* и *DRB1*0901-DQA1*03-DQB1*0303*. Учитывая общность аутоиммунного процесса при LADA и СД1, активно изучается роль основных клеток адаптивного иммунитета — Т- и В-лимфоцитов. У пациентов с LADA количество аутореактивных $CD8^+$ Т-клеток снижено по сравнению с таковыми при СД1. Кроме того, количество $CD4^+$ Т-клеток, которые стимулируют рекрутирование провоспалительных макрофагов М1 и усиливают эффекты $CD8^+$ Т-клеток, у пациентов с LADA ниже, чем при СД1, но, напротив, повышено относительно здоровых лиц.

Эти данные свидетельствуют о различиях на уровне отдельных клеток иммунной системы, которые отвечают за степень активности аутоиммунной агрессии. В 2010-х гг. широкое распространение начала получать методика секвенирования РНК одиночных клеток и оценки экспрессии всех генов в этих же клетках. Существующие пилотные исследования СД1 в основном акцентируются на экспрессии рецепторов Т- и В-клеток, однако их результаты крайне малочисленны и не позволяют сделать каких-либо обоснованных выводов.

Вероятно, в будущем анализ накопленных данных секвенирования одиночных клеток в динамике у лиц с LADA и СД1 позволит установить новые патогенетические звенья аутоиммунного СД и мишени для иммунологического воздействия.

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. Голодников И.И. — анализ литературы, сбор материала, написание статьи; Русаева Н.В. — анализ литературы, сбор

материала, написание статьи; Никонова Т.В. — внесение правок в текст, вычитка рукописи; Кононенко И.В. — внесение правок в текст, вычитка рукописи; Шестакова М.В. — итоговое редактирование рукописи, внесение важных правок в текст статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183(1):109119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., и др. Классификация сахарного диабета. ВОЗ 2019 г. Что нового? // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С.329-339. [Kononenko IV, Smirnova OM, Mayorov AYU, et al. Classification of diabetes. WHO 2019 What's new?. *Diabetes mellitus.* 2020;23(4):329-339 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12405>
- Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes.* 1993;42(2):359-62. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.42.2.359>
- Scherthaner G, Hink S, Kopp H, et al. Progress in the characterization of slowly progressive autoimmune diabetes in adult patients (LADA or type 1,5 diabetes). *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(S2):S94-S108. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2001-18573>
- Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes.* 2022;23(8):1175-1187. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13410>
- Yin W, Luo S, Xiao Z, et al. Latent autoimmune diabetes in adults: a focus on β -cell protection and therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;(13). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.959011>
- Liu L, Li X, Xiang Y, et al. Latent autoimmune diabetes in adults with low-titer GAD antibodies: similar disease progression with type 2 diabetes: a nationwide, multicenter prospective study (LADA China Study 3). *Diabetes Care.* 2015;38(1):16-21. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1770>
- Huang G, Yin M, Xiang Y, et al. Persistence of glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) is associated with clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults: a prospective study with 3-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(6):615-622. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2779>
- Rajkumar V, Levine S. Latent Autoimmune Diabetes. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Accessed; 10.09.2022 [cited 26.05.23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557897/>
- Wang Z, Zhang J, Xu H, et al. Development and Validation of a Prevalence Model for Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Among Patients First Diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Med Sci Monit.* 2021;(27). doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.932725>
- Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, et al. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non insulin requiring autoimmune diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care.* 2010;33(1):104-108. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-2305>
- Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., и др. Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета у взрослых (LADA). *Сахарный диабет*. — 2011 — Т. 14 — №1 — С. 28-34. [Nikonova TV, Apanovich PV, Pekareva EV, et al. Immunogenetic aspects of slowly progressive autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes mellitus.* 2011;14(1):28-34. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6247>
- Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care.* 2013;36(4):908-913. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0931>
- Signore A, Capriotti G, Chianelli M, et al. Detection of insulinitis by pancreatic scintigraphy with 99mTc-labeled IL-2 and MRI in patients with LADA (Action LADA 10). *Diabetes Care.* 2015;38(4):652-658. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0580>
- Carlsson S. Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (lada) compared to type 2 diabetes. *Front Physiol.* 2019;(10). doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00320>
- Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, et al. Latent autoimmune diabetes in adults in the United Arab Emirates: Clinical features and factors related to insulin-requirement. *PLoS One.* 2015;10(8):e0131837. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131837>
- Lee SH, Kwon HS, Yoo SJ, et al. Identifying latent autoimmune diabetes in adults in Korea: the role of C-peptide and metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(2):e62-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.031>
- Tuomi T, Carlsson A, Li H, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes.* 1999;48(1):150-157. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.1.150>
- Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D, et al. Metabolic syndrome and autoimmune diabetes: action LADA 3. *Diabetes Care.* 2009;32(1):160-164. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-1419>
- Nkongne KM, Nkongne DK, Nkongne TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020;6(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00112-5>
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia.* 2010;53(12):2504-2508. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
- Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for diabetes in youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4055-4062. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279>
- Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;(12):1047-1056. doi: <https://doi.org/10.2147/dmso.517973>
- Carroll RW, Murphy R. Monogenic diabetes: a diagnostic algorithm for clinicians. *Genes (Basel).* 2013;4(4):522-35. doi: <https://doi.org/10.3390/genes4040522>
- Никонова Т.В. Сахарный диабет 1-го типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуногенетические и гормонально-метаболические аспекты // *Международный эндокринологический журнал*. — 2011. — Т. 7. — №39 — С. 24-32. [Nikonova TV. Type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults (LADA): clinical, immunogenetic and hormonal-metabolic aspects. *International Journal of Endocrinology.* 2011;7(39):24-32. (In Russ.)].
- Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 2007;48(1):11-23. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.1.11>
- Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(S2):S3-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980>

28. Захарова М.Ю., Белянина Т.А., Соколов А.В., и др. Вклад генов главного комплекса гистосовместимости класса II в предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям. *Acta Naturae*. — 2019 — Т. 11. — №4 — С. 4-12. [Zakharova MJ, Belyanina TA, Sokolov AV, et al. Contribution of class II major histocompatibility complex genes to susceptibility to autoimmune diseases. *Acta Naturae*. 2019;11(4):4-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-4-12>
29. Wang M, Claesson MH. Classification of human leukocyte antigen (HLA) supertypes. *Methods Mol Biol*. 2014;1184:309-317. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1115-8_17
30. Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения // *Сахарный диабет*. — 2008. — Т. 11 — №4 — С. 18-23. [Smirnova OM, Kononenko IV, Dedov II. Heterogeneity of diabetes mellitus. Autoimmune latent diabetes mellitus in adults (LADA): definition, prevalence, clinical features, diagnosis, treatment principles. *Diabetes mellitus*. 2008;11(4):18-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5583>
31. Luo S, Lin J, Xie Z, et al. HLA genetic discrepancy between latent autoimmune diabetes in adults and type 1 diabetes: LADA China study No. 6. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1693-1700. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3771>
32. Chen W, Chen X, Zhang M, Huang Z. The association of human leukocyte antigen class II (HLA II) haplotypes with the risk of Latent autoimmune diabetes of adults (LADA): Evidence based on available data. *Gene*. 2021;(767):145177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145177>
33. Haimila K, Smedberg T, Mustalahti K, et al. Genetic association of coeliac disease susceptibility to polymorphisms in the ICOS gene on chromosome 2q33. *Genes Immun*. 2004;5(2):85-92. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364040>
34. Cunningham Graham DS, Wong AK, McHugh NJ, et al. Evidence for unique association signals in SLE at the CD28-CTLA4-ICOS locus in a family-based study. *Hum Mol Genet*. 2006;15(21):3195-3205. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl395>
35. Chuang WY, Ströbel P, Gold R, et al. A CTLA4high genotype is associated with myasthenia gravis in thymoma patients. *Ann Neurol*. 2005;58(4):644-648. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.20577>
36. Tector M, Khatri BO, Kozinski K, et al. Biochemical analysis of CTLA-4 immunoreactive material from human blood. *BMC Immunol*. 2009;10(1):51. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2172-10-51>
37. Чикилева И.О., Шубина И.Ж., Самойленко И.В., и др. Влияние антител к CTLA-4 и PD-1 на содержание их рецепторов мишеней // *Медицинская иммунология*. — 2019 — Т. 21 — №1 — С. 59-68. [Chikileva IO, Shubina IZH, Samoilenko IV, et al. Influence of antibodies to CTLA-4 and PD-1 on the content of their target receptors. *Medical immunology*. 2019;21(1):59-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-59-68>
38. Kisand K, Uibo R. LADA and T1D in Estonian population — two different genetic risk profiles. *Gene*. 2012;497(2):285-291. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.01.089>
39. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*. 2020;30(6):492-506. doi: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>
40. Clark R, Kupper T. Old meets new: the interaction between innate and adaptive immunity. *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):629-637. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23856.x>
41. Murphy KM, Weaver C. *Janeway's Immunobiology: Tenth International Student Edition with Registration Card*. 10th edition. W.W. Norton & Company; 2022.
42. Jörns A, Wedekind D, Jähne J, et al. Pancreas pathology of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in patients and in a LADA rat model compared with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2020;69(4):624-633. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-0865>
43. Yang Z, Zhou Z, Huang G, et al. The CD4(+) regulatory T-cells is decreased in adults with latent autoimmune diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(1):126-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.08.013>
44. Никонина Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., и др. Роль регуляторных CD4+CD25+high Т-лимфоцитов и их функциональной активности в развитии и прогрессировании сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2010 — Т. 13. — №3 — С. 25-31. [Nikonova TV, Apanovich PV, Pekareva EV, et al. The role of regulatory CD4+CD25+high T-lymphocytes and their functional activity in the development and progression of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):25-31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5483>
45. Gondek DC, Lu LF, Quezada SA, et al. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. *J Immunol*. 2005;174(4):1783-1786. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.4.1783>
46. Walker LSK. EFIS Lecture: Understanding the CTLA-4 checkpoint in the maintenance of immune homeostasis. *Immunol Lett*. 2017;184(1):43-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.02.007>
47. Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, et al. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells. *Blood*. 2011;117(2):530-41. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-294249>
48. Lindroth K, Mastache EF, Roos I, et al. Understanding thymus-independent antigen-induced reduction of thymus-dependent immune responses. *Immunology*. 2004;112(3):413-419. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.01894.x>
49. Marinkovic D, Marinkovic T. Putative role of marginal zone B cells in pathophysiological processes. *Scand J Immunol*. 2020;92(3):e12920. doi: <https://doi.org/10.1111/sji.12920>
50. Violeta Filip P, Cuciureanu D, Sorina Diaconu L, et al. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *J Med Life*. 2018;11(3):187-193. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0035>
51. Fillatreau S, Sweeney CH, McGeachy MJ, et al. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol*. 2002;3(10):944-950. doi: <https://doi.org/10.1038/ni833>
52. Deng C, Xiang Y, Tan T, et al. Altered peripheral B-lymphocyte subsets in type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2015;39(3):434-440. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1765>
53. Gordon S, Plüddemann A. The mononuclear phagocytic system. Generation of diversity. *Front Immunol*. 2019;10(3). doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01893>
54. Hirayama D, Iida T, Nakase H. The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2017;19(1):92. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19010092>
55. Mohan JF, Kohler RH, Hill JA, et al. Imaging the emergence and natural progression of spontaneous autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(37):e7776-e7785. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1707381114>
56. Denroche HC, Nackiewicz D, Verchere CB. When beta cells talk back. *Diabetologia*. 2018;61(1):39-42. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4443-8>
57. Kacheva S, Lenzen S, Gurgul-Convey E. Differential effects of proinflammatory cytokines on cell death and ER stress in insulin-secreting INS1E cells and the involvement of nitric oxide. *Cytokine*. 2011;55(2):195-201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2011.04.002>
58. Fatima N, Faisal SM, Zubair S, et al. Role of Pro-inflammatory cytokines and biochemical markers in the pathogenesis of type 1 diabetes: Correlation with age and glycemic condition in diabetic human subjects. *Plos One*. 2016;11(8):e0161548. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161548>
59. Ortis F, Miani M, Colli ML, et al. Differential usage of NF- κ B activating signals by IL-1 β and TNF- α in pancreatic beta cells. *FEBS Lett*. 2012;586(7):984-989. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.02.021>
60. Actor JK. *Cells and Organs of the Immune System*. In: Actor JK, ed. *Elsevier's Integrated Review Immunology and Microbiology (Second Edition)*. W.B. Saunders; 2012. P. 7-16.
61. Serhan CN, Ward PA, Gilroy DW. *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press; 2010.
62. Valle A, Giamporcaro GM, Scavini M, et al. Reduction of circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes. *Diabetes*. 2013;62(6):2072-2077. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1345>
63. Wang Y, Xiao Y, Zhong L, et al. Increased neutrophil elastase and proteinase 3 and augmented NETosis are closely associated with β -cell autoimmunity in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(12):4239-4248. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0480>
64. Huang J, Xiao Y, Zheng P, et al. Distinct neutrophil counts and functions in newly diagnosed type 1 diabetes, latent autoimmune diabetes in adults, and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(1):e3064. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3064>

65. Singh K, Martinell M, Luo Z, et al. Cellular immunological changes in patients with LADA are a mixture of those seen in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2019;197(1):64-73. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.13289>
66. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(12):5115-5120. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0700442104>
67. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, et al. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(2):173-181. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03860.x>
68. Caligiuri MA. Human natural killer cells. *Blood*. 2008;112(3):461-469. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-077438>
69. Wang Y, Yuan W, Guo H, et al. High frequency of activated Nkp46(+) natural killer cells in patients with new diagnosed of latent autoimmune diabetes in adults. *Autoimmunity*. 2015;48(4):267-273. doi: <https://doi.org/10.3109/08916934.2014.990629>
70. Белкина Т.В., Аверина О.В., Савенкова Е.В., и др. Микробиом кишечника человека и иммунная система: роль пробиотиков в формировании иммунобиологического потенциала, препятствующего развитию инфекции COVID-19 // *Успехи современной биологии*. — 2020 — Т. 140 — №6 — С. 523-539. [Belkina TV, Averina OV, Savenkova EV, et al. The human gut microbiome and the immune system: the role of probiotics in the formation of immunobiological potential that prevents the development of COVID-19 infection. *Advances in modern biology*. 2020;140(6):523-539. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31857/S0042132420060034>
71. Джафарова К.А., Джафаров Э.М. Роль микробиоты в иммунитете и воспалении // *Биомедицина (Баку)*. — 2020. — Т. 18. — №3. — С. 4-9. [Jafarova KA, Jafarov EM. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Biomedicine (Baku)*. 2020;18(3):4-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/1815-3917-2020-11811>
72. Ramakrishna C, Kujawski M, Chu H, et al. Bacteroides fragilis polysaccharide A induces IL-10 secreting B and T cells that prevent viral encephalitis. *Nat Commun*. 2019;10(1):2153. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09884-6>
73. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005;122(1):107-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.007>
74. Salamon D, Sroka-Oleksiak A, Kapusta P, et al. Characteristics of gut microbiota in adult patients with type 1 and type 2 diabetes based on nextgeneration sequencing of the 16S rRNA gene fragment. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(6):336-343. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.4246>
75. Leiva-Gea I, Sánchez-Alcoholado L, Martín-Tejedor B, et al. Gut microbiota differs in composition and functionality between children with type 1 diabetes and MODY2 and healthy control subjects: A case-control study. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2385-2395. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0253>
76. Ermolenko E, Simanenkova A, Voropaeva L, et al. Metformin influence on the intestinal microbiota and organism of rats with metabolic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6837. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23126837>
77. Fang Y, Zhang C, Shi H, et al. Characteristics of the gut microbiota and metabolism in patients with latent autoimmune diabetes in adults: A case-control study. *Diabetes Care*. 2021;44(12):2738-2746. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2975>
78. Puddu A, Sanguineti R, Montecucco F, Viviani GL. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflamm*. 2014;2014(3):1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/162021>
79. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, et al. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011;3(10):858-876. doi: <https://doi.org/10.3390/nu3100858>
80. Liu T, Li J, Liu Y, et al. Short-chain fatty acids suppress lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide and proinflammatory cytokines through inhibition of NF- κ B pathway in RAW264.7 cells. *Inflammation*. 2012;35(5):1676-1684. doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9484-z>
81. Tian H, Wang S, Deng Y, et al. Fatty acid profiles and their association with autoimmunity, insulin sensitivity and β cell function in latent autoimmune diabetes in adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(3):1-9. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.916981>
82. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: A consensus statement from an international expert panel. *Diabetes*. 2020;69(10):2037-2047. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0017>
83. ГРЛС. Регистрационное удостоверение ЛП-002236. [GRLS. Registration certificate LP-002236. (In Russ.)]. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=70f3cab5-6a25-49ae-b89c-725039a9247e Ссылка активна на: 19.09.22
84. Балькова Л.А., Щёкина Н.В., Краснополянская А.В., и др. Использование абатацепта у пациента с серопозитивным полиартритом из группы риска по туберкулезной инфекции // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013 — Т. 12 — №6 — С. 130-135. [Balykova LA, Shchekina NV, Krasnopolskaya AV, et al. The use of abatacept in a patient with seropositive polyarthritis at risk for tuberculosis infection. *Questions of modern pediatrics*. 2013;12(6):130-135. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i6.888>
85. Трубникова Н.С., Шилова Л.Н., Александров А.В. Проблемы коморбидного фона у пациентов с ревматоидным артритом // *Вестник ВолГМУ*. — 2019 — Т. 70 — №2 — С. 12-16. [Trubnikova NS, Shilova LN, Aleksandrov AV. Comorbid background problems in patients with rheumatoid arthritis. *Vestnik VolgGU*. 2019;70(2):12-16. (In Russ.)]. doi: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2\(70\)-12-16](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2(70)-12-16)
86. Корякова Н.В., Польская И.И., Марусенко И.М., и др. Сахарный диабет у больных ревматоидным артритом в Республике Карелия // *Современная ревматология*. — 2020 — Т. 14 — №2 — С. 57-61. [Koryakova NV, Polskaya II, Marusenko IM, et al. Diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis in the Republic of Karelia. *Modern rheumatology*. 2020;14(2):57-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-57-61>
87. Кондратьева Л.В., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В., и др. Сахарный диабет и гипергликемия у больных ревматоидным артритом // *Современная ревматология*. — 2014. — Т. 8. — С. 23-27. [Kondratieva LV, Panafidina TA, Gerasimova EV, et al. Diabetes mellitus and hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*. 2014;8(3):23-27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-23-27>
88. Schenck S, Rosenbauer J, Niewerth M, et al. Comorbidity of type 1 diabetes mellitus in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2018;192(3):196-203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.07.050>
89. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9789):412-419. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60886-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60886-6)
90. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: follow-up 1 year after cessation of treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(4):1069-1075. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0604>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Голодников Иван Иванович**, аспирант [Ivan I. Golodnikov, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>; Researcher ID: AAJ-8843-2021; Scopus Author ID: 57208628509; eLibrary SPIN: 3213-0916; e-mail: golodnikov.ivan@endocrincentr.ru

Русяева Надежда Владимировна, аспирант [Nadezhda V. Rusyaeva, MD, PhD student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2102>; Researcher ID: AAY-6365-2021; Scopus Author ID: 57220024968; eLibrary SPIN: 7256-6090; e-mail: nadshul@gmail.com

Никонова Татьяна Васильевна, д.м.н. [Tatiana V. Nikonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-2596>; eLibrary SPIN: 8863-0201; e-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

Кононенко Ирина Владимировна, к.м.н., доцент [Irina V. Kononenko, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>; Researcher ID: H-5947-2016; Scopus Author ID: 35744972400; eLibrary SPIN: 6528-7986; e-mail: shakhtarina@bk.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Голодников И.И., Русяева Н.В., Никонова Т.В., Кононенко И.В., Шестакова М.В. Латентный аутоиммунный диабет взрослых — современное представление // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 262-274. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12994>

TO CITE THIS ARTICLE:

Golodnikov II, Rusyaeva NV, Nikonova TV, Kononenko IV, Shestakova MV. Modern understanding of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(3):262-274. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12994>

СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© Е.А. Балахонova

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород

Повышенная распространенность скелетно-мышечных заболеваний наиболее часто отмечается при сахарном диабете (СД) по сравнению с населением в целом. Это является распространенной причиной инвалидности. СД поражает все компоненты опорно-двигательного аппарата, а именно: мышцы, кости и соединительную ткань. Одним из уникальных заболеваний, которое встречается только у людей с СД, является диабетический мионекроз. Другие патологические состояния включают: диабетическую амиотрофию, адгезивный капсулит, диабетическую хайропатию, контрактуру Дюпюитрена, стенозирующий тендовагинит сгибателей, синдром запястного канала, диабетическую остеоартропатию и другие. Некоторые из осложнений имеют известную прямую связь с СД, в то время как другие имеют предполагаемую, но недоказанную связь.

Скелетно-мышечным осложнениям у людей с диабетом уделяется меньше внимания, чем опасным для жизни микрососудистым или макрососудистым осложнениям. Однако эти осложнения недооценены и могут привести к значительным последствиям. В данном обзоре систематизируются преобладающие знания о влиянии СД на патологии опорно-двигательного аппарата и основные механизмы, которые лежат в основе этих нарушений. Остальная часть статьи посвящена клинической важности раннего выявления, диагностики и лечения этих осложнений, что поможет улучшить прогноз жизни. В то же время влияние диабета на скелетно-мышечные нарушения недостаточно освещено в отечественной литературе, что и стало целью данного обзора.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: скелетно-мышечные нарушения; сахарный диабет; осложнения

MUSCULOSKELETAL DISORDERS IN DIABETES MELLITUS

© Ekaterina A. Balakhonova

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

The increased prevalence of musculoskeletal diseases is most often observed in diabetes mellitus (DM) compared to the general population. This is a common cause of disability. DM affects on all components of the musculoskeletal system, namely: muscles, bones and connective tissue. One of the unique diseases that occur only in humans with DM is diabetic myonecrosis. Other pathological conditions include: diabetic amyotrophy, adhesive capsulitis, diabetic cheiropathy, Dupuytren contracture, stenosing tendovaginitis of flexors, carpal tunnel syndrome, diabetic osteoarthropathy and others. Some of the complications have a known direct link to DM, while others have a suspected but unproven link.

Musculoskeletal complications in people with DM receive less attention than life-threatening microvascular or macrovascular complications. However, these complications are underestimated and can lead to significant consequences. This review systematizes the prevailing knowledge about the influence of DM on the pathologies of the musculoskeletal system and the main mechanisms that underlie these disorders. The rest of the article is devoted to the clinical importance of early detection, diagnosis and treatment of these complications, which will help improve the prognosis of life. At the same time, the influence of DM on musculoskeletal disorders is insufficiently covered in the domestic literature, which was the purpose of this review.

KEYWORDS: musculoskeletal disorders; diabetes mellitus; complications

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из ведущих причин смертности во всем мире [1]. Это заболевание остается глобальной проблемой здравоохранения.

СД, заболевание эндокринной системы, диагностируемое по аномально высокому уровню глюкозы в крови, является одним из наиболее распространенных и быстрорастущих заболеваний во всем мире, которое, по прогнозам, к 2045 г. затронет 693 млн взрослых, что на 50% больше, чем в 2017 г. [2].

У пациентов с диабетом может развиваться несколько скелетно-мышечных синдромов или симптомов, многие из которых связаны с тяжестью и продолжительностью заболевания. Эти болезни могут поражать суставы, мягкие ткани, нервы, мышцы или сухожилия. Некоторые состояния характерны только для людей с диабетом, в то время как другие наблюдаются в общей популяции, но имеют более высокую распространенность среди людей с СД [3].

Следует отметить, что люди с СД демонстрируют более высокую распространенность мышечно-скелетных нарушений по сравнению с населением в целом.

Результаты перекрестного исследования показывают, что среди пациентов с СД нарушение опорно-двигательного аппарата наблюдается у 34,4% [4]. При этом значимыми факторами являются: возраст, пол, семейное положение, место жительства, индекс массы тела, физическая активность, профессия, длительность СД, тип СД, наличие микро- и макрососудистых осложнений.

В ходе недавнего исследования A.G. Muluneh и соавт. (2022) выяснили, что такие факторы, как принадлежность к женскому полу, пожилой возраст, профессия (фермер, торговец) и длительная продолжительность диабета, были значительно связаны с нарушениями опорно-двигательного аппарата. Результаты исследования показывают, что вероятность наличия нарушений опорно-двигательного аппарата у пациентов с СД в возрасте 50 лет и старше была в 4,64 раза выше по сравнению с возрастной группой до 50 лет [скорректированное отношение шансов (adjusted odds ratio, AOR)=4,64 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,45–8,89)]. У пациентов с СД женского пола вероятность развития нарушений опорно-двигательного аппарата была в 2,05 раза выше, чем у пациентов с СД мужского пола [AOR=2,05 (95% ДИ 1,05–4,03)]. Среди наиболее часто встречающихся профессий с нарушениями опорно-двигательного аппарата были фермер [AOR=0,21 (95% ДИ 0,52–0,84)] и торговец [AOR=2,55 (95% ДИ 1,09–5,95)]. Участники, у которых СД продолжался 10 лет и более, имели в 4,3 раза больше шансов иметь нарушения опорно-двигательного аппарата по сравнению с участниками, у которых СД продолжался менее 5 лет [AOR=4,3 (95% ДИ 2,11–8,84)] [5].

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Пациенты с СД подвержены риску заболеваний опорно-двигательного аппарата, связанных с гипергликемией, повышением уровней конечных продуктов гликирования (Advanced Glycation End products, AGEs), воспалительных цитокинов и нарушениями соединительной ткани [6, 7].

Необходимо подчеркнуть, что в результате хронической гипергликемии происходит изменение метаболизма коллагена у людей с СД. В начале заболевания происходят распад коллагена и образование его специфической формы, которая накапливается в тканях и тормозит синтез нормального коллагена. Появление гликированного коллагена — триггер развития осложнений СД [8].

При СД отмечается снижение содержания инсулиноподобного фактора роста (ИФР), в результате чего уменьшается образование активных метаболитов витамина D, который является важнейшим звеном системы кальций-фосфорного обмена [9].

Согласно литературным данным, значительное влияние на состояние костно-мышечной системы оказывает возраст. Большой интерес представляют результаты семейного аутоиммунного и диабетического исследования (Familial Autoimmune and Diabetes, FAD), которое было проведено в Питтсбурге, где участниками были женщины с СД 1 типа (СД1). В дополнение к случаям СД1 были приглашены живые родители, братья и сестры пробандов. В результате было показано, что у женщин, страдающих диабетом, возраст естественной менопаузы, о кото-

рой они сами сообщили, определяемый как >12 мес без менструации, был почти на 10 лет раньше (41,6 против 49,9, $P<0,001$) [10]. Большое клиническое значение имеет тот факт, что дефицит эстрогенов отрицательно сказывается на костной ткани, ускоряя ее разрушение.

Стоит отметить, что диабет является метаболическим воспалительным расстройством [11], при котором происходит усиленное образование и накопление активных форм кислорода — окислительный стресс, возникающий в результате гипергликемии. Именно он при СД оказывает на клетки повреждающее действие и является универсальным патогенетическим механизмом, играющим важную роль в возникновении и развитии диабетических сосудистых осложнений [12, 13].

Вышеуказанные данные демонстрируют неоднородность и многофакторность причин развития скелетно-мышечных нарушений при СД.

Изменения опорно-двигательного аппарата при СД имеют следующую классификацию [14].

1. Патология мышечной ткани:
 - диабетический инфаркт мышц;
 - диабетическая амиотрофия.
2. Фибропролиферативная патология мягких тканей:
 - адгезивный капсулит;
 - синдром ограниченной подвижности суставов;
 - контрактура Дюпюитрена;
 - сгибательный тендовагинит;
 - синдром запястного канала;
 - синдром жесткой руки.
3. Заболевания суставов:
 - подагрический артрит;
 - остеоартрит;
 - ревматоидный артрит.
4. Скелетные заболевания:
 - остеоартропатия Шарко;
 - диффузный идиопатический скелетный гиперостоз;
 - остеопороз;
 - переломы, связанные с остеопорозом.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА МЫШЕЧНЫЕ ТКАНИ

Диабетический мионекроз — редкое осложнение, характерное только для СД, которое влечет за собой спонтанный мышечный инфаркт. В патогенезе заболевания ключевую роль играют вовлечение в процесс мелких мышечных кровеносных сосудов, повреждение эндотелия и диффузные атеросклеротические изменения. Обычно это проявляется в виде отека крупных мышц нижних конечностей [15]. Пациенты с диабетическим мышечным инфарктом обычно испытывают острую боль в конечностях, которая сохраняется в покое и усиливается при физической нагрузке. Мионекроз в основном поражает мышцы бедра, хотя могут быть затронуты и икроножные мышцы, и мышцы верхних конечностей, брюшной стенки.

Согласно исследованиям A.J. Trujillo-Santos, при анализе лабораторных данных у пациентов с диабетическим мышечным инфарктом не было отмечено специфического маркера. Показатель скорости оседания эритроцитов был повышен у 52,8% пациентов, в то время как повышение активности креатинкиназы в контрольных группах отсутствовало в 110 случаях (66,2% из 166 эпизодов) [16].

Диагностировать мионекроз при СД можно с помощью биопсии тканей или магнитно-резонансной томографии, при которой наблюдается повышенный сигнал на T2-взвешенных изображениях в области мышечного отека. Как правило, диабетический мионекроз проходит через 6–12 нед. Основой лечения являются симптоматическое купирование боли анальгетиками, отдых и контроль гликемии. Рецидивы диабетического мышечного инфаркта отмечались в 50% случаев, большинство из них — в ранее пораженной мышце [17].

Диабетическая амиотрофия характеризуется внезапным возникновением односторонней боли в бедре и тазобедренном суставе, которая может распространяться на другую сторону в течение нескольких недель или месяцев. Наиболее вероятной патофизиологической причиной является ишемическое повреждение нервной системы вследствие микроваскулита [18]. Часто это состояние связано со значительной потерей веса. Диабетическая амиотрофия протекает с прогрессирующей слабостью нижних конечностей, часто приводящей к неспособности ходить без посторонней помощи. Для правильной постановки диагноза необходимо провести электромиографию, исследование нервной проводимости (NCS) и биопсию нерва, которая показывает потерю миелиновых волокон [19]. Необходимо подчеркнуть, что большинство пациентов с диабетической амиотрофией выздоравливают спонтанно благодаря улучшению гликемического контроля, диете, физиотерапии и надлежащему лечению сопутствующей боли.

ФИБРОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ПАТОЛОГИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Несмотря на обилие данных, не существует четкого патофизиологического механизма, объясняющего влияние диабета на суставы и соединительную ткань. Однако предполагаемый механизм заключается в накоплении конечных продуктов гликирования с поперечными связями коллагена и других макромолекул в соединительной ткани (оболочке сухожилия и ладонной фасции) и вокруг суставов [6, 7].

Адгезивный капсулит (синдром замороженного плеча) характеризуется острой болью и скованностью плечевых суставов, которые со временем могут препятствовать подвижности плеча. Среди пациентов с диабетом осложнение чаще встречается при длительном течении заболевания.

P.E. Arkkila и соавт. (1994) в результате перекрестного исследования выявили, что распространенность синдрома у пациентов с СД составляет 58% [20]. Среди патофизиологических механизмов ведущая роль принадлежит воспалительной реакции — повышенной инфильтрации и пролиферации фибробластов, чрезмерному накоплению коллагена I и III типа. Также в тканях капсулы плеча была обнаружена молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), участвующая в процессах воспаления и фиброза [21]. Эти изменения вызывают гиперпролиферацию синовиальных оболочек с фиброзными изменениями, которые приводят к контрактурам и уменьшению объема полости сустава [22].

Надо отметить, что капсулит в своем течении имеет несколько фаз: болевую (боли в плече с прогрессирующей

потерей движения), фазу скованности и период разрешения (постепенное улучшение движений и исчезновение симптомов).

Было доказано, что результаты макроскопических данных адгезивного капсулита включают утолщение и закупорку капсулы с появлением воспаления, особенно вокруг клювовидно-плечевой и средней плечевой связок [23].

Для диагностики в первую очередь используются физикальный осмотр, при котором выявляются нарушения как активных, так и пассивных движений в пораженном суставе (пациент не может расчесывать волосы и касаться спины рукой), и рентгенография. Хотя заболевание обычно самопроизвольно проходит, некоторые пациенты продолжают испытывать постоянную боль в плече и ограничение движений в суставах. Полное восстановление подвижности суставов занимает месяцы [14]. Лечение капсулита целесообразно проводить в зависимости от фазы течения. В болевую фазу рекомендуется использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и анальгетики для снятия острой боли. Другими вариантами лечения являются нехирургические вмешательства, такие как физиотерапия, гидродилатация или хирургическое вмешательство [24]. Результаты метаанализа 5 исследований показывают, что в схему лечения адгезивного капсулита также целесообразно включать внутрисуставные инъекции кортикостероидов, которые по сравнению с пероральными НПВП обеспечивают более эффективное улучшение функции плеча [25].

Диабетическая хайропатия (синдром ограниченной подвижности суставов) — патология, поражающая мелкие суставы кистей, в результате которой серьезно затрудняются полное сгибание и разгибание пальцев из-за контрактур. При данном синдроме наблюдается толстая, жесткая воскообразная кожа, особенно на тыльной стороне пальцев. Распространенность осложнения увеличивается с продолжительностью диабета и составляет 10–50 и 25–75% пациентов с СД1 и СД2 типа (СД2) соответственно [26]. Было обнаружено, что нарушение микроциркуляции в крупных сосудах, эндотелиальная дисфункция и воспаление вызывали ишемию, а затем индуцировали фиброз соединительной ткани [27].

Патология может быть клинически выявлена по двум простым признакам физикального осмотра. Во-первых, неспособность полностью прижать руки друг к другу без зазора, при этом запястья максимально согнуты, образуя «молитвенный знак» из-за ограничения подвижности суставов в пястно-фаланговых и межфаланговых суставах [28].

Второй тест, который поможет выявить хайропатию у пациентов с СД, выполняется следующим образом: пациент кладет ладони на твердую поверхность стола, при этом пальцы и ладонь не будут полностью касаться поверхности, что подтверждает ограниченную подвижность в пястно-фаланговых суставах.

Одними из направлений в лечении являются контроль гликемии, физиотерапия для снятия контрактур и смягчения симптомов. Представляют большой интерес результаты пилотного исследования V. Salini и соавт. (2011), в результате которого для устранения симптомов использовался специальный окклюзионный пластырь

с валератом бетаметазона (BMVP-Betamethasone Valerate medicated Plaster). Он обладает рядом преимуществ по сравнению с инъекционными препаратами: полное отсутствие побочных эффектов, высокая скорость наступления эффекта и локализация действия лекарственного вещества в определенном месте [29].

Контрактура Дюпюитрена — это высоконаследуемое доброкачественное медленно прогрессирующее фиброзно-пролиферативное заболевание ладонной фасции. Это состояние обычно начинается как узелок на ладонной стороне. Со временем фиброз увеличивается и образует продольные полосы на ладонной фасции, что приводит к деформации сгибания одного (чаще всего среднего) или нескольких пальцев. Факторами риска, способствующими прогрессированию заболевания, являются возраст, продолжительность СД и профессия, при которой наблюдается чрезмерное использование движений рук при сжатии, включая операции на сверле [30].

Контрактура Дюпюитрена прогрессирует с продолжительностью диабета и наличием микро- и макрососудистых осложнений. Также отмечен генетический аспект заболевания, включающий полиморфизм в гене *Zf9*, который является фактором транскрипции бета-экспрессии фактора роста опухоли (TGF) [31].

Прогрессирование болезни Дюпюитрена включает 3 стадии: пролиферацию фибробластов, дифференцировку фибробластов в миофибробласты и образование зрелого коллагена I типа. W.L. Lam и соавт. (2010) провели гистологический анализ, в ходе которого установили, что с каждой стадией происходит снижение количества коллагена III типа в процентах от общего коллагена: I стадия составляет 35–49% (в среднем 38%); 2 стадия — 21–33% (в среднем 27%) и 3 стадия — 11–19% (в среднем 14%) [32].

Отмечено, что для пациентов с установленными деформациями пальцев рассматривается хирургическое вмешательство, когда нарушена функция кисти и пальцы согнуты $\geq 15^\circ$ [33]. Методом выбора на сегодняшний день является апоневрэктомия (фасциэктомия), которая подразумевает радикальное иссечение ладонного апоневроза. Другой метод — апоневротомия (фасциотомия) устраняет контрактуру за счет рассечения тяжей измененного ладонного апоневроза, без их удаления.

Стенозирующий тендовагинит сгибателей («палец на спусковом крючке») — это воспаление сухожилий сгибателей и окружающих их оболочек, которые проходят через фиброзно-костные каналы. Последние данные говорят о том, что распространенность этого заболевания среди лиц с СД составляет 20% [34].

В результате патологии происходит отек сухожильных влагалищ проксимальнее пястно-фалангового сустава, что приводит к образованию узелков на сухожилиях сгибателей пальцев. Это ограничивает сгибательные и разгибательные движения пальцев. Пациент обычно испытывает боль и ощущение щелчка из-за блокировки (или «срабатывания») пальцев при сгибании, разгибании, чаще всего затрагивая безымянный, средний и большой пальцы.

Диагноз основывается на предъявляемых жалобах и физикальном осмотре. В пястно-фаланговом суставе необходимо пальпировать сухожилие сгибателя, чтобы выявить местную болезненность или припухлость.

Важно отметить, что в диагностике применяется специальный тест Финкельштейна. Он проводится путем помещения запястья пациента на край стола. Далее врач просит пациента активно отклонить запястье в локтевом направлении, прежде чем схватить большой палец пациента и прижать его к поверхности ладони. Наличие интенсивных болевых ощущений в районе запястья может указывать на данную патологию [35].

Целью лечения являются уменьшение отека и воспаления в канале и улучшение гибкости сухожилий. Оно включает иммобилизацию пальца, прикладывание льда, использование парацетамола перорально. Большой интерес представляют результаты двух рандомизированных контролируемых исследований, в результате которых было установлено, что инъекция кортикостероидов с лидокаином была более эффективной, чем только лидокаин в лечении «пальца на спусковом крючке» (относительный риск 3,15, 95% ДИ 1,34–7,40) [36].

Синдром запястного канала является распространенной компрессионной патологией, которая проявляется в виде боли в результате сдавления срединного нерва на стыке кисти и предплечья. В результате сжатия нарушается кровоснабжение нервов, что вызывает потерю миелинового волокна и прогрессирующую дегенерацию нервных окончаний [37]. Распространенность синдрома при СД составляет около 14–30% с наибольшей частотой у лиц с диабетической невропатией [38]. Было отмечено, что у пациента обычно возникают сенсорные симптомы — боль, покалывание и парестезия в области иннервации срединного нерва, которые значительно усиливаются в вечернее и ночное время, что пробуждает пациента ото сна.

Для диагностики применяются два теста, которые могут подтвердить повреждение срединного нерва. Тест Тинеля проводится путем постукивания неврологическим молоточком по запястью над местом прохождения срединного нерва. Любые болевые ощущения свидетельствуют о положительном результате. Выполняя тест Фалена, пациента просят удерживать максимальное сгибание в лучезапястном суставе (сведение тыльных поверхностей обеих рук вместе) в течение 1 минуты. Положительный результат будет наблюдаться при возникновении боли и парестезии на ладонной поверхности I–III и частично IV пальцев [39]. Окончательный диагноз ставится с помощью исследований нервной проводимости и/или электромиографии.

Тяжесть заболевания связана не с его продолжительностью, а скорее с его ассоциацией с микрососудистыми осложнениями, такими как полиневропатия, ретинопатия и нефропатия [14].

Лечение может включать в себя анальгетики, местную инъекцию глюкокортикоидов или хирургическое удаление фасции в зависимости от степени тяжести [40]. При оценке эффективности различных консервативных методов D.B. Piazzini и соавт. (2007) выявили, что улучшение отмечается в местном введении стероидов, применении ультразвука и использовании специальных шин, а витаминов B₆, НПВП, диуретики и лечебная физкультура не привели к хорошим результатам [41].

Синдром жесткой руки — патологическое состояние, вызывающее ограничение движений в руке. Чаще всего данный синдром встречается при длительном течении

диабета и наличии недостаточности кровообращения [42]. Жалобами пациентов при данной патологии будут ощущение покалывания, жжения и боль. При физикальном осмотре можно заметить, что, в отличие от хайропатии, кожа жесткая в ладонной, но мягкая в тыльной области, поражающая все пальцы одновременно [14]. Важную роль играет дифференциальная диагностика с рефлекторной симпатической дистрофией. Чтобы отличить эти заболевания, нужно оценить наличие у пациента в анамнезе травмы, опоясывающего герпеса, инфаркта миокарда и инсульта.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА СУСТАВЫ

Подагрический артрит — воспалительное заболевание, связанное с накоплением кристаллов моноурата натрия или мочевой кислоты в околосуставных тканях, сопровождающееся внезапным началом и быстрым нарастанием интенсивных болей, как правило, в одном суставе, чаще всего в первом плюснефаланговом суставе стопы. Известно, что между СД и подагрой имеется взаимосвязь [43]. Так, в одном из исследований было обнаружено, что распространенность подагры у пациентов с СД2 составляет 22%. Показатели распространенности зависели от возраста и пола и были самыми высокими (41%) у мужчин с СД2 старше 65 лет [44].

Появляется все больше доказательств аутовоспалительной природы подагры. Подобно аутовоспалительным заболеваниям, при подагре происходит сбой в работе врожденной иммунной системы. Действительно, одной гиперурикемии недостаточно, чтобы вызвать подагру; это убедительно свидетельствует о дополнительных воспалительных и генетически детерминированных элементах, способствующих развитию заболевания [45]. Другими аутовоспалительными аспектами подагры являются типично самоограничивающийся характер острых вспышек и центральная роль воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-1 β , что позволяет предположить, что про- и противовоспалительные регуляторные пути вовлечены в подагру [46].

У больных СД гипергликемия, вызывающая урикозурию, наряду с полиурией, снижает концентрацию мочевой кислоты и уменьшает приступы подагры; и наоборот, эпизоды подагры могут усиливаться при меньшей глюкозурии, когда уровень глюкозы в крови снижается с помощью лечения [47].

В клинических условиях лечение боли и воспаления у пациентов с подагрой основано на применении НПВП, кортикостероидов или колхицина. Колхицин является противовоспалительным препаратом с гипогликемическим действием и может снизить риск развития СД2 [48]. Недавно были опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования, основанного на общенациональных данных NHIRD Тайваня, которое продемонстрировало, что у пациентов с подагрой, принимавших колхицин, был снижен риск развития СД2 по сравнению с теми, кто не принимал препарат. Более того, эта обратная связь между приемом колхицина и риском развития диабета была очевидна у обоих полов и в разных возрастных группах. Было установлено, что противовоспалительные препараты могут облегчить течение диабета, предотвращая его прогрессирование и сосудистые осложнения [49].

Остеоартрит — воспаление синовиальной оболочки сустава, в результате которого разрушаются хрящевая и костная ткани. Избыточный вес и ожирение, которые часто наблюдаются у пациентов с диабетом, могут быть важными факторами в развитии остеоартрита, особенно в развитии остеоартрита в спине и нижних конечностях, где повышенный вес тела увеличивает нагрузку на суставы [50]. В недавних исследованиях была доказана связь между остеоартритом, ожирением и СД2 [51, 52]. Однако эти данные не являются окончательными, так как не были учтены пациенты, получающие иммунодепрессанты, и пациенты с СД1. Тем не менее эти исследования являются шагом вперед для будущего изучения общих патогенетических механизмов.

Ревматоидный артрит — это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся синовиитом, повреждением хряща и эрозией костей, что связано с повышенной заболеваемостью и смертностью по сравнению с населением в целом [53]. Пациенты с ревматоидным артритом имеют повышенную распространенность инсулинорезистентности: около 40%, по сравнению с общей популяцией [54]. Многочисленные доказательства указывают на патогенетическую связь между ревматоидным артритом и механизмами СД2. Эти результаты были дополнительно подтверждены клиническими исследованиями, показывающими, что ингибирование интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) может позволить одновременно лечить ревматоидный артрит и сопутствующий СД2. В недавних исследованиях было доказано, что применение ингибиторов ИЛ-1 (Анакинра, Канакинумаб) при ревматоидном артрите у пациентов с СД улучшает гликемический контроль, снижая уровень гликированного гемоглобина [55]. Исходя из этого, наличие ревматоидного артрита и СД2 является поводом к назначению индивидуальной терапии, учитывая особенности пациента.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА КОСТНУЮ ТКАНЬ

Нейропатическая остеоартропатия — результат выраженных дистрофических изменений в костно-суставном аппарате стопы (остеопороз, остеолит, гиперостоз) [56]. Недавний рост заболеваемости можно объяснить доступностью лучших методов диагностики и повышением осведомленности врачей об этом осложнении СД [14].

При стопе Шарко могут отмечаться следующие клинические признаки: покраснение и отечность стопы; выпячивание и деформация костей стопы, стопа становится плоской, отмечаются патологические движения, дезорганизация суставов («мешок, наполненный костями»); нередко стопа приобретает кубическую форму или форму качалки; часто возникают спонтанные переломы костей стопы [57].

Лечение стопы Шарко подразумевает полную разгрузку стопы с использованием индивидуальной разгрузочной повязки Total Contact Cast или высоких ортезов, фиксирующих голеностопный сустав [58].

Ношение неправильно подобранной обуви — одна из основных причин развития язвенных дефектов стоп при СД. Основные требования к подбору обуви:

отсутствие жесткого подноски, что делает верх обуви мягким и податливым; ригидная подошва, что значительно снижает давление в области передней подошвенной поверхности стопы; отсутствие швов внутреннего пространства обуви, что исключает вероятность образования потертостей [59]. Основными показаниями для оперативного ортопедического лечения стопы Шарко, по данным литературы, являются грубая деформация, наличие рецидивирующего язвенного дефекта и выраженная нестабильность среднего/заднего отдела стопы или голеностопного сустава [60].

Диффузный идиопатический скелетный гиперостоз — системное невоспалительное заболевание, характеризующееся аномальным образованием костной ткани в связках и сухожилиях. Патология обычно поражает осевой скелет, в частности, в грудном сегменте, хотя часто затрагиваются и другие части позвоночника. Также диффузный идиопатический скелетный гиперостоз часто затрагивает периферические участки сухожилий и/или внутренностей либо отдельно, либо в сочетании с поражением периферических суставов [61]. Следует отметить, что основные проявления заболевания — боль и скованность в спине. Хотя этиология заболевания остается неизвестной, H.V. Le и соавт. (2021) выяснили, что СД и другие метаболические нарушения тесно связаны с диффузным идиопатическим скелетным гиперостозом [62]. Предполагаемый механизм развития патологии заключается в длительном и высоком уровне инсулина или ИФР, возникающем у больных СД и стимулирующем рост новых костей. Лечение состоит из физиотерапии, контроля гликемии и применения НПВП. Безусловно, для уточнения патогенетических механизмов и прямой зависимости между СД и диффузным идиопатическим скелетным гиперостозом необходимы дальнейшие исследования.

Остеопороз — заболевание скелета, при котором отмечается снижение плотности костной массы и нарушение микроархитектоники костной ткани.

Общее мнение таково, что СД2 влияет на минеральный состав костной ткани, прочность и качество костей. СД1 приводит к снижению минеральной плотности костной ткани, хотя при СД2 минеральная плотность кости нормальна или повышена. В случае СД1 снижение уровня инсулина, ИФР и кахексия, уровень панкреатического амилина могут способствовать снижению минеральной плотности костной ткани [63].

Несмотря на увеличенную минеральную плотность костей, наиболее вероятной причиной повышения хрупкости кости при СД2 является нарушение ее микроархитектоники. Механизмы, лежащие в основе этих патологических изменений, неоднородны и до настоящего времени изучены недостаточно, но существуют различные теории, объясняющие нарушения свойств костной ткани при СД2 (рис. 1) [64].

Ранняя диагностика остеопороза и риска переломов может осуществляться с помощью алгоритма FRAX (Fracture Risk Assessment) — инструмента для оценки риска переломов, в котором будут учитываться различные показатели: возраст, пол, вес, рост, анамнез переломов, употребление алкоголя, курение и наличие ревматоидного артрита. С другой стороны, FRAX не учитывает повышенные риски возникновения остеопороза и недооценивает риск переломов у пациентов с диабетом, так как в программе нет вопроса о наличии СД.

Было подсчитано, что риск переломов при диабете, рассчитанный с помощью FRAX, эквивалентен увеличению возраста на 10 лет или снижению показателя BMD (bone mineral density) T-score на 0,5 SD [65]. Одним из вариантов является замена ревматоидного артрита на СД2 типа при FRAX. Такая корректировка FRAX при

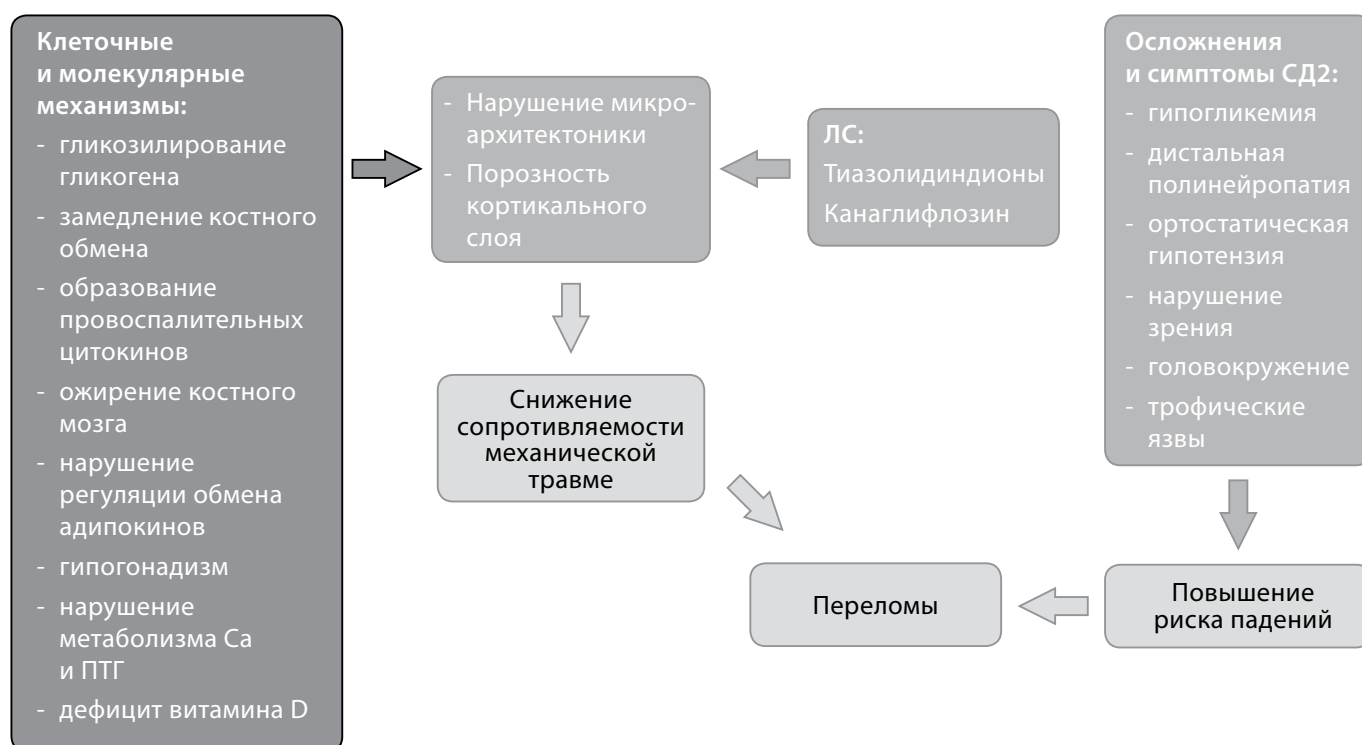


Рисунок 1. Возможные причины повышения риска переломов при СД2 (адаптировано из N. Napoli и соавт. [64]).

Примечания: ПТГ — паратиреоидный гормон; ЛС — лекарственные средства; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

СД2 может быть клинически полезной, что поможет добиться наиболее точной оценки возможных рисков [66]. В настоящее время рассматривается вопрос о включении СД в алгоритм FRAX, и это будет иметь большую диагностическую ценность.

«Золотым стандартом» оценки минеральной плотности костной ткани и диагностики остеопороза на сегодняшний день является рентгеновская денситометрия. При наличии Т-балла минеральной плотности кости <-2,5 в позвоночнике или бедре у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет подтверждается диагноз остеопороза, что ведет к назначению медикаментозной терапии. Однако, выполняя это исследование при СД, следует иначе оценивать результаты, так как нужно учитывать повышенный риск переломов у пациентов с диабетом. Таким образом, при Т-балле -2 в позвоночнике или бедре у пациентов с СД можно рассмотреть вопрос о проведении медикаментозной терапии [67].

Переломы, связанные с остеопорозом

Изучая результаты метаанализа, который включал около 140 000 пациентов с переломами, можно отметить суммарный относительный риск (ОР) любого перелома 3,16 (95% ДИ 1,51–6,63; $p=0,002$), переломов бедра 3,78 (95% ДИ 2,05–6,98; $p<0,001$) и переломов позвоночника 2,88 (95% ДИ 1,71–4,82; $p<0,001$) при СД1. ОР перелома шейки бедра у женщин с СД1 составил 5,19 (95% ДИ 2,22–12,11; $p<0,001$) по сравнению с женщинами без диабета [68]. D.R. Weber и соавт. (2015) показали, что повышенный риск переломов у таких пациентов распространяется на всю жизнь, при этом частота переломов шейки бедра у пациентов с СД1 возникает на 10–15 лет раньше, чем у пациентов без диабета [69]. В некоторых исследованиях СД2 также сообщалось о повышенном риске переломов [70].

Подбирая сахароснижающую терапию, нужно иметь в виду, что лекарства от СД имеют различное влияние на плотность костей, уделяя большое внимание пациентам с повышенным риском переломов.

Исследования *in vitro* показали положительное влияние метформина на экспрессию RUNX2 (Runt-related transcription factor 2), улучшая, в свою очередь, формирование кости. Клинические данные подтвердили либо нейтральное, либо положительное влияние на переломы, что делает этот широко используемый препарат безопасным вариантом в отношении здоровья костей [71].

Ряд исследований *in vitro* и клинических испытаний доказали, что лечение как росиглитазоном, так и пиогли-

тазоном вызывает потерю костной массы [72]. Ранее считалось, что препараты из группы глифлозинов отрицательно сказываются на костной ткани, однако недавний метаанализ 20 исследований ингибиторов SGLT2 фактически не подтвердил повышенный риск переломов при применении дапаглифлозина, эмпаглифлозина или канаглифлозина [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при СД могут развиваться разнообразные скелетно-мышечные нарушения, которые оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов. Эти проявления могут остаться долгое время незамеченными и привести к прогрессированию заболевания. Поэтому так необходимо знать эти нарушения, их симптоматику, уметь выполнять диагностические тесты для их выявления, применять основные методы лечения. Ранняя оценка и строгий контроль диабета могут помочь в предотвращении этих осложнений или в их своевременном лечении.

Известно, что физические упражнения у людей с диабетом являются неотъемлемой частью комплексного подхода к лечению, оказывая значительное влияние на показатели гликемического контроля, артериального давления, дислипидемии и ИМТ. Однако возникновение мышечно-скелетных болей не является поводом для уменьшения физической активности, а служит лишь поводом для обращения к врачу с целью своевременного распознавания этих нарушений и их коррекции.

Несмотря на то, что многочисленные данные подтверждают необходимость включения физикального осмотра на предмет наличия мышечно-скелетных нарушений у пациентов с СД, он еще не реализован в рекомендациях и клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.

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

Автор одобрила финальную версию статьи перед публикацией, выразила 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. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
2. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(7):377–390. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>
3. Merashli M, Chowdhury TA, Jawad AS. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *QJM*. 2015; 108(11):853–857. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv106>
4. Majjad A, Errahali Y, Toufik H, et al. Musculoskeletal disorders in patients with diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Int J Rheumatol*. 2018;2018:1–6. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3839872>
5. Muluneh AG, Adem KS, Dawud JS, et al. Upper-extremity musculoskeletal disorders and their associated factors among diabetes mellitus patients attending at felege hiwot comprehensive specialized hospital, Bahir Dar, Northwest Ethiopia: Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1–6. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.856521>
6. Lichtenstein A, Tiosano S, Comaneshter D, et al. Cross-sectional analysis of the associations between fibromyalgia and diabetes mellitus. *Reumatologia*. 2018; 56(5):275–278. doi: <https://doi.org/10.5114/reum.2018.79496>
7. Pai L-W, Hung C-T, Li S-F, et al. Musculoskeletal pain in people with and without type 2 diabetes in Taiwan: a population-based, retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(1):364. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0819-4>

8. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: A review. *Mol Med*. 2018; 24(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0060-3>
9. Реушева С.В., Паничева Е.А., Пастухова С.Ю., и др. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека // *Успехи современного естествознания*. — 2013. — №11. — С. 27-31. [Reusheva SV, Panicheva EA, Pastukhova SYu, et al. The importance of vitamin D deficiency in the development of human diseases. *Successes of modern natural science*. 2013;(11):27-31. (In Russ.)].
10. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TP Jr, et al. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(4):1016-1021. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1016>
11. Wang X, Bao W, Liu J, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2013; 36(1):166-175. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0702>
12. Sena CM, Leandro A, Azul L, et al. Vascular oxidative stress: Impact and therapeutic approaches. *Front Physiol*. 2018;(9). doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01668>
13. Занозина О.В., Боровков Н.Н., Щербатюк Т.Г. Свободнорадикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности // *Современные технологии в медицине*. — 2010. — №3. — С. 104-112. [Zanozina OV, Borovkov NN, Sherbatyuk TG. Free-radical oxidation at a diabetes mellitus of the 2 type: sources of formation, components, pathogenetic mechanisms of toxicity. *Modern technologies in medicine*. 2010;(3):104-112. (In Russ.)].
14. Sözen T, Başaran NÇ, Tınazlı M, et al. Musculoskeletal problems in diabetes mellitus. *Eur J Rheumatol*. 2018;5(4):258-265. doi: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2018.18044>
15. Morcuende JA, Dobbs MB, Crawford H, et al. Diabetic muscle infarction. *Iowa Orthop J*. 2000;(20):65-74.
16. Trujillo-Santos AJ. Diabetic muscle infarction: an underdiagnosed complication of long-standing diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(1):211-215. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.1.211>
17. Horton WB, Taylor JS, Ragland TJ, Subauste AR. Diabetic muscle infarction: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3(1):e000082. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000082>
18. Dyck PJB, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: New insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve*. 2002;25(4):477-491. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.10080>
19. Kelkar P. Mononeuritis multiplex in diabetes mellitus: evidence for underlying immune pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(6):803-806. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.6.803>
20. Arkkila PE, Kantola IM, Viikari JS. Limited joint mobility in type 1 diabetic patients: correlation to other diabetic complications. *J Intern Med*. 1994;236(2):215-223. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb01286.x>
21. Kim YS, Kim JM, Lee YG, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1, CD54) is increased in adhesive capsulitis. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(04):e181-188. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00525>
22. Dias R, Cutts S, Massoud S. Frozen shoulder. *BMJ*. 2005; 331(7530):1453-1456. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7530.1453>
23. Cho CH, Bae KC, Kim DH. Treatment strategy for frozen shoulder. *Clinics in orthopedic surgery*. 2019;11(3), 249-257. doi: <https://doi.org/10.4055/cios.2019.11.3.249>
24. Page MJ, Green S, Kramer S, et al. Manual therapy and exercise for adhesive capsulitis (frozen shoulder). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;236(2):215-223. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011275>
25. Sun Y, Chen J, Li H, et al. Steroid injection and nonsteroidal anti-inflammatory agenda for shoulder pain: a PRISMA systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(50):e2216. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002216>
26. Aleppo G, Kanapka LG, Foster NC, et al. Cheiroarthropathy: a common disorder in patients in the T1d exchange. *Endocr Pract*. 2019;25(2):138-143. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0346>
27. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996; 25(2):473-483. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70335-2](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70335-2)
28. Goyal A, Tiwari V, Gupta Y. Diabetic hand: A neglected complication of diabetes mellitus. *Cureus*. 2018;10(6):e2772. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.2772>
29. Salini V, Abate M. Percutaneous steroid treatment in relapses of chronic tendinopathies: A pilot study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(1):211-216. doi: <https://doi.org/10.1177/039463201102400125>
30. Ardic F, Soyuppek F, Kahraman Y, Yorgancioglu R. The musculoskeletal complications seen in type II diabetics: predominance of hand involvement. *Clin Rheumatol*. 2003;22(3):229-233. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0704-7>
31. Bayat A, Watson JS, Stanley JK, et al. Genetic susceptibility to Dupuytren disease: association of ZF9 transcription factor gene. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111(7):2133-2139. doi: <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000060531.98180.32>
32. Lam WL, Rawlins JM, Karoo RO, et al. Re-visiting Luck's classification: a histological analysis of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Eur*. 2010;35(4):312-317. doi: <https://doi.org/10.1177/1753193410362848>
33. Rayan GM. Dupuytren disease: anatomy, pathology, presentation, and treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(1):189-198. doi: <https://doi.org/10.2106/00004623-200701000-00026>
34. Junot HSN, Anderson Hertz AFL, Gustavo Vasconcelos GR, et al. Epidemiology of trigger finger: metabolic syndrome as a new perspective of associated disease. *Hand (N Y)*. 2021;16(4):542-545. doi: <https://doi.org/10.1177/1558944719867135>
35. Wu F, Rajpura A, Sandher D. Finkelstein's test is superior to Eichhoff's test in the investigation of de Quervain's disease. *J Hand Microsurg*. 2018;10(2):116-118. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1626690>
36. Peters-Veluthamaningal C, van der Windt DA, Winters JC, Meyboom-de Jong B. Corticosteroid injection for trigger finger in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;16(4):542-545. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005617.pub2>
37. Ettema AM, Amadio PC, Zhao C, et al. A histological and immunohistochemical study of the subsynovial connective tissue in idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(7):1458-1466. doi: <https://doi.org/10.2106/00004623-200407000-00014>
38. Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2002;25(3):565-569. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.3.565>
39. Jeong DH, Kim CH. The quantitative relationship between physical examinations and the nerve conduction of the carpal tunnel syndrome in patients with and without a diabetic polyneuropathy. *Ann Rehabil Med*. 2014;38(1):57. doi: <https://doi.org/10.5535/arm.2014.38.1.57>
40. Wright AR, Atkinson RE. Carpal Tunnel Syndrome: An Update for the Primary Care Physician. *Hawaii journal of health & social welfare*. 2019; 78(1152), 6-10. [cited 30.05.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6874691/>
41. Piazzini DB, Aprile I, Ferrara PE, et al. A systematic review of conservative treatment of carpal tunnel syndrome. *Clin Rehabil*. 2007;21(4):299-314. doi: <https://doi.org/10.1177/0269215507077294>
42. Lundbaek K. Stiff Hands in Long-term Diabetes. *Acta Med Scand*. 2009;158(6):447-451. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1957.tb15511.x>
43. Rho YH, Lu N, Peloquin CE, et al. Independent impact of gout on the risk of diabetes mellitus among women and men: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):91-95. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205827>
44. Suppiah R, Dissanayake A, Dalbeth N. High prevalence of gout in patients with Type 2 diabetes: male sex, renal impairment, and diuretic use are major risk factors. *N Z Med J*. 2008;121(1283):43-50. Available from: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=fd1ee5d661af07554b491c4bdf32215a49ba78f8>
45. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1048-1052. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212288>
46. Steiger S, Harper JL. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(1):392. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0392-5>
47. Choi HK, Ford ES. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology*. 2008;47(5):713-717. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken066>

48. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-1847. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
49. Chu CC, Chen YC, Lin MH, et al. Association between clinical use of colchicine and risk of type 2 diabetes mellitus among gouty patients: A nationwide cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(6):3395. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19063395>
50. Rehling T, Björkman A-SD, Andersen MB, et al. Diabetes is associated with musculoskeletal pain, osteoarthritis, osteoporosis, and rheumatoid arthritis. *J Diabetes Res*. 2019;2019(19):1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/6324348>
51. Veronese N, Cooper C, Reginster JY, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):9-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.01.005>
52. Bradley D. The intriguing intersection of type 2 diabetes, obesity-related insulin resistance, and osteoarthritis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):e2370-e2372. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab009>
53. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
54. Nicolau J, Lequerré T, Bacquet H, Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Jt Bone Spine*. 2017;84(4):411-416. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.09.001>
55. Di Muzio C, Cipriani P, Ruscitti P. Rheumatoid arthritis treatment options and type 2 diabetes: unravelling the association. *BioDrugs*. 2022;36(6):673-685. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00561-7>
56. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. 3-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022; С. 328-333. [Dedov II, Melnichenko GA, Fadeev VV. Endocrinology. 3rd edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. P. 328-333. (In Russ.)].
57. Lee CR, Frykberg RG, Armstrong DG, et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2123-2129. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-0844>
58. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Современные принципы ведения больных с синдромом диабетической стопы // *Сахарный диабет*. — 2005. — Т. 8. — №3. — С. 26-32. [Galstyan GR, Tokmakova AY. Modern principles of management of patients with diabetic foot syndrome. *Diabetes mellitus*. 2005;8(3):26-32. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5575>
59. Ульянова И.Н., Токмакова А.Ю., Ярославцева М.В., и др. Диабетическая остеоартропатия: современные методы терапии // *Сахарный диабет*. — 2010. — №4. — С. 70-73. [Ul'yanova IN, Tokmakova AY, Yaroslavtseva MV, et al. Diabetic osteoarthropathy: modern methods of therapy. *Diabetes mellitus*. 2010;13(4):70-73. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6061>
60. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
61. Mader R, Baraliakos X, Eshed I, et al. Imaging of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) [published correction appears in *RMD Open*. 2020;6(1)]. *RMD Open*. 2020;6(1):e001151. doi: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001151>
62. Le HV, Wick JB, Van BW, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the spine: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021;29(24):1044-1051. doi: <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-20-01344>
63. Gupta V, Ezhilarasan Santhi SS, Ravi S, Ramanan EA. Rheumatological and musculoskeletal complications in diabetes patients. *J Endocrinol Metab*. 2022;12(4-5):117-124. doi: <https://doi.org/10.14740/jem811>
64. Napoli N, Schwartz AV, Schafer AL, et al. Vertebral fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(1):63-69. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3287>
65. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA*. 2011;305(21):2184-2192. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.715>
66. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res*. 2012;27(11):2231-2237. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1759>
67. Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int*. 2018;29(12):2585-2596. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4650-2>
68. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med*. 2015;32(9):1134-1142. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12734>
69. Weber DR, Haynes K, Leonard MB, et al. Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care*. 2015;38(10):1913-1920. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0783>
70. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*. 2005;48(7):1292-1299. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1786-3>
71. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):208-219. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>
72. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, et al. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int*. 2015;26(8):2073-2089. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3123-0>
73. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Low serum level of the endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE) is a risk factor for prevalent vertebral fractures independent of bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2263-2268. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-0901>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Балахонова Екатерина Александровна, студент [Ekaterina A. Balakhonova, student]; адрес: Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85 [address: 85 Pobedy street, 308015 Belgorod, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3328-843X>; e-mail: balakhonova.kat@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Балахонова Е.А. Скелетно-мышечные нарушения при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 275-283. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12985>

TO CITE THIS ARTICLE:

Balakhonova EA. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(3):275-283. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12985>

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С СИНДРОМОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ТИПА А

© Е.А. Сечко*, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова, Д.Н. Лаптев

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

Синдром инсулинорезистентности типа А — моногенное заболевание, в основе которого лежит дефект действия инсулина, наблюдается у лиц женского пола с *acanthosis nigricans* (АН), гиперандрогенией, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью (ИР) без ожирения.

Представлен семейный случай сахарного диабета (СД) с ИР у двух сестер с ожирением и отягощенной наследственностью по СД в трех поколениях.

Через 5–6 мес после перенесенной инфекции COVID-19 была зафиксирована гипергликемия в 13 лет у старшей сестры и в 11 — у младшей сестры. У матери, 40 лет, СД 2 типа (СД2) диагностирован одновременно с детьми. У бабушки по материнской линии СД2 с 58 лет. Через 6 мес после диагностики гипергликемии проведено обследование. У старшей сестры отмечались ожирение, АН, стрии. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 6,2%, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гиперинсулинемия и ИР, гиперандрогения. Диагностированы неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), артериальная гипертензия. У младшей сестры — ожирение, стрии. HbA_{1c} — 6,0%. Диагностированы нарушение гликемии натощак, НТГ, гиперинсулинемия, ИР, НАЖБП. Аутоантитела (ААт) к ZnT8A, IA2, GAD отсутствовали у обеих сестер. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена гетерозиготная мутация в гене *INSR* p.V167M у обеих сестер, матери и бабушки.

Особенностью данного клинического случая является диагностика синдрома ИР типа А в семье с фенотипом СД2, что демонстрирует необходимость проведения молекулярно-генетического исследования детям с нарушениями углеводного обмена и ожирением при отсутствии ААт. Одновременная диагностика СД у трех членов одной семьи после перенесенной инфекции COVID-19, ранее не имевших нарушений углеводного обмена, позволяет предполагать, что SARS-CoV-2 может явиться триггером развития нарушений углеводного обмена при ИР типа А.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет у детей; инсулинорезистентность; инсулинорезистентность типа А; моногенный сахарный диабет; рецептор инсулина; ген *INSR*; гиперандрогения

DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH TYPE A INSULIN RESISTANCE

© Elena A. Sechko, Tamara L. Kuraeva, Valentina A. Peterkova, Dmitry N. Laptev

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Insulin resistance type A is a monogenic disorder with insulin action defect, observed in females with *acanthosis nigricans* (AN), hyperandrogenism, hyperinsulinemia, insulin resistance (IR) without obesity.

We present a family case of diabetes mellitus (DM) with IR in two sisters with obesity and positive family history of DM in three generations. Hyperglycemia was identified at the age of 13 in the older sister and at 11 in the younger sister after COVID-19. Type 2 diabetes (DM2) was diagnosed in mother in the same time with children. Maternal grandmother was diagnosed with DM2 in 58 years old.

Patients were examined in 6 months after diagnosis hyperglycemia in Endocrinology Research Centre. The older sister had obesity, AN, and striae distensae. Glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) 6.2%. Impaired glucose tolerance (IGT), hyperinsulinemia and IR, hyperandrogenism, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), arterial hypertension were diagnosed. The younger sister had obesity, striae distensae. HbA_{1c} — 6.0%. Impaired fasting glucose (IFG), IGT, hyperinsulinemia, IR, NAFLD were diagnosed. Antibodies (AAb) to ZnT8A, IA2, GAD absented in both sisters. A genetic test was provided, a heterozygous mutation in the *INSR* gene p.V167M was identified in both sisters, mother and grandmother.

IR type A was identified in a family with the phenotype of DM2 in this case. This case demonstrated that children with carbohydrate metabolism disorders and obesity without Islet cell autoantibodies have to be referred for a genetic testing. Disordered carbohydrate metabolism was diagnosed in the same time after a COVID-19 in three family members who did not previously have disordered carbohydrate metabolism. We suppose that SARS-CoV-2 can be a trigger for the development of carbohydrate metabolism disorders in IR type A.

KEYWORDS: diabetes mellitus in children; insulin resistance; insulin resistance type A; monogenic diabetes mellitus; insulin receptor; gene *INSR*; hyperandrogenism

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инсулинорезистентность (ИР) — патологическое состояние, которое характеризуется снижением биологических эффектов инсулина и сопровождается нарушением метаболизма углеводов, жиров, белков. Развитие ИР может быть ассоциировано с наличием ожирения [1] или быть обусловленным генетическими причинами [2]. Клинически ИР проявляется acantosis nigricans (AN), гиперандрогенией, синдромом поликистозных яичников (СПЯ), неалкогольной дистрофией печени, дислипидемией, дисфункцией эндотелия сосудов и т.д. [3].

С увеличением частоты ожирения в популяции детей во всем мире частота ИР среди них возрастает, вместе с тем увеличивается частота сахарного диабета 2 типа (СД2). Все чаще различные формы СД (СД 1 типа (СД1), моногенные формы СД) сочетаются с ожирением и ИР [4, 5]. У лиц с нормальной массой тела также может быть выявлена ИР: у детей в период полового созревания отмечается физиологическая ИР [1]. ИР без ожирения может быть одним из компонентов многих генетических патологий — синдрома Донахью, Рабсона–Минденхолла, ИР типа А, врожденной генерализованной липодистрофии, семейной парциальной липодистрофии, прогероидных синдромов, мандибулоакральной дисплазии и пр. [2].

Синдромы Донахью и Рабсона–Минденхолла — заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования и тяжелой ИР с мутацией в гене рецептора к инсулину [6, 7]. Менее выраженная ИР наблюдается при аутосомно-доминантных формах заболевания — при ИР типа А [2].

ИР типа А — редкое заболевание, которое характеризуется, как правило, сочетанием ИР с AN, гиперандрогенией, СПЯ у женщин без ожирения и признаков липодистрофии, при этом синдроме также может быть диагностирован СД [8, 9].

В данном наблюдении представлен случай семейного синдрома ИР типа А, при котором СД у трех членов семьи был диагностирован после перенесенной инфекции COVID-19.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В детское отделение ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России поступили две сестры, 13 и 11 лет, в связи с повышением гликемии после перенесенной вирусной инфекции COVID-19. До заболевания COVID-19 у обеих сестер определялась нормогликемия (проводился периодический контроль уровня глюкозы в связи с ожирением, а также наличием СД2 у бабушки).

У старшей сестры, 13 лет, ожирение наблюдалось с 3 лет прогрессирующего характера (за последний год прибавка в весе 15 кг). Через 5–6 мес после перенесенного COVID-19 появились жалобы на приступы слабости, вялости, ощущения жара в теле, повышение артериального давления (АД) до 130/90 мм рт.ст., зафиксирована гипергликемия натощак в лабораторных условиях 7,2–7,7 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) — 6,2%, гиперинсулинемия натощак — 14,3 мкЕд/мл.

У младшей сестры, 11 лет, ожирение с 3 лет. Наблюдается у невролога с задержкой развития, в 6 лет диагностирован аутизм. В связи с гипергликемией у старшей сестры и перенесенной инфекцией COVID-19 исследован углеводный обмен: гликемия натощак — 7,2 ммоль/л, HbA_{1c} — 6,2%.

Обеим сестрам назначена терапия метформином 500 мг/сут.

Семейный анамнез по СД отягощен: у матери 40 лет имеется ожирение с 24 лет; проводился периодический контроль гликемии в связи с наличием ожирения и отягощенной наследственностью по СД, определялась нормогликемия. Во время двух беременностей нарушения углеводного обмена диагностированы не были. СД2 диагностирован одновременно с детьми в 40 лет через 5–6 мес после перенесенной вирусной инфекции COVID-19, проведено исследование гликемии в связи с выявлением гипергликемии у старшей дочери, клинических симптомов СД не отмечалось. Гликемия натощак 11 ммоль/л, HbA_{1c} — 6,4%, назначена терапия: дапаглифлозин, саксаглиптин, метформин. У матери отмечаются клинические проявления ИР (AN в подмышечных

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Параметр	Старшая сестра, 13 лет	Младшая сестра, 11 лет	Референсные значения
Холестерин общий, ммоль/л	7,2	5,3	3,3–5,2
ЛПНП, ммоль/л	5,2	4,04	1,1–3,0
ЛПВП, ммоль/л	1,2	0,95	
Триглицериды, ммоль/л	2,56	1,65	0,1–1,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	384,62	-	120–320
АСТ, Ед/л	23	107	7–35
АЛТ, Ед/л	23	181	15–60
Тестостерон общий, нмоль/л	3,3	0,9	0,2–1,0
ДГЭА-с, мкмоль/л	4,02	2,88	0,92–9,99
ЛГ, Ед/л	12,4	6,28	2,6–12,1
ФСГ, Ед/л	9,58	6,08	1,9–11,7
Эстрадиол, пмоль/л	121,69	141,36	97–592
С-пептид, нг/мл	5,32	5,43	1,1–4,4

Примечание. ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ДГЭА-с — дегидроэпиандростерона сульфат, ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

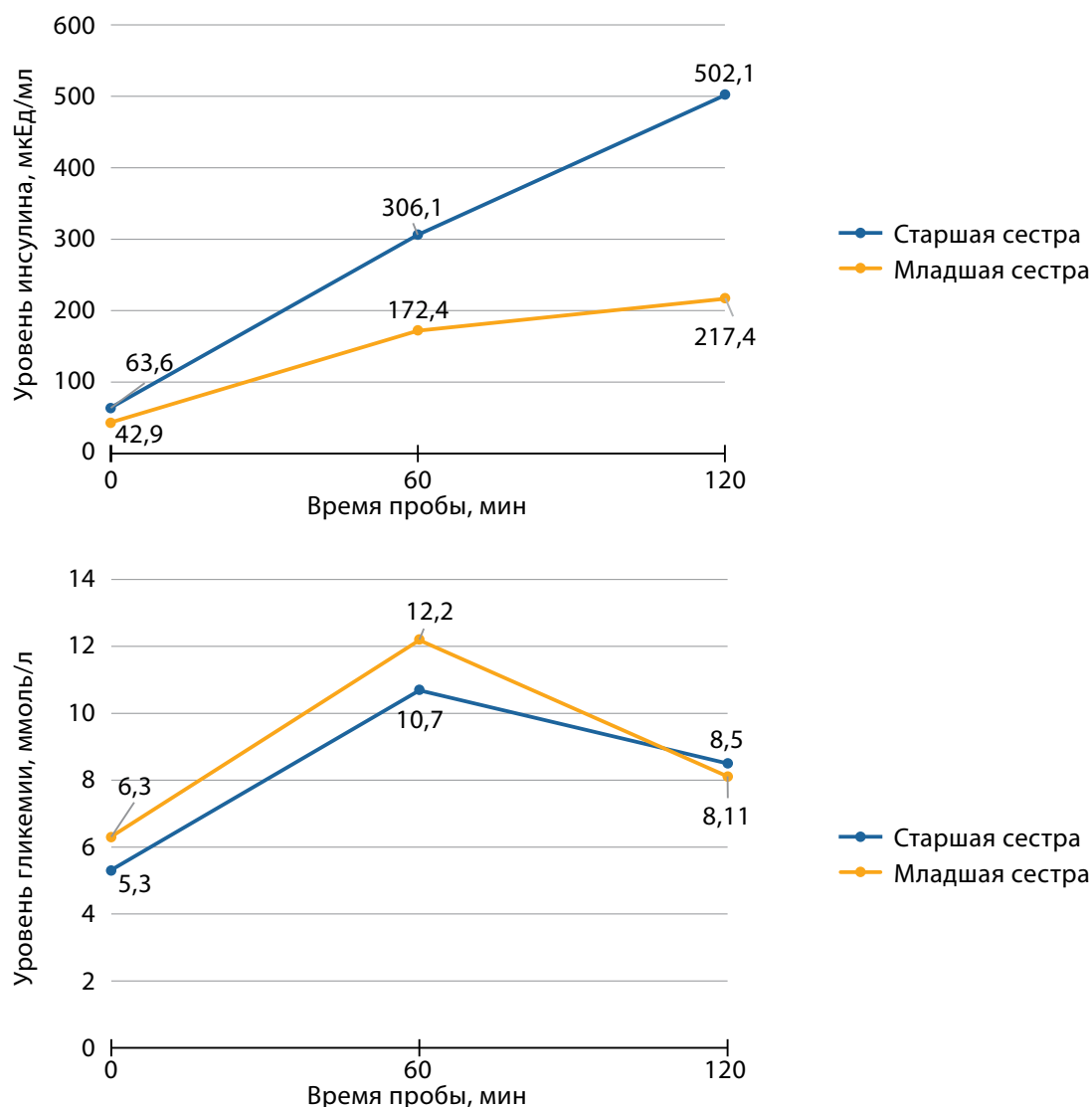


Рис. 1. Уровни глюкозы крови и секреция инсулина натощак и в ходе перорального глюкозотолерантного теста у старшей и младшей сестер.

впадинах и области шеи), гиперандрогении (гирсутизм, СПЯ). У бабушки 63 лет по материнской линии диагностирован СД2 без ожирения с 58 лет. Проводится терапия базальным инсулином.

Обследование сестер проведено при длительности СД 6 мес. Данные обследования представлены в табл. 1. Старшая сестра, 13 лет: рост — 167,6 см (SDS 1,5), вес — 93 кг, ИМТ — 33,1 кг/м² (SDS 2,3). При осмотре отмечался АН подмышечных впадин и шейной складки, стрии багрового цвета на внутренней поверхности бедер, боковых поверхностях живота, аспе vulgaris, половое оволосение с мужскими чертами. Половое развитие — Таннер 3 (Р3; В3), Ме abs. Уровень HbA_{1c} — 6,2%. По данным перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) (на фоне отмены метформина) диагностированы нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гиперинсулинемия натощак и при нагрузке, ИР НОМА 14,9 (норма до 3,2). Данные ПГТТ представлены на рис. 1.

Выявлено повышение уровня общего тестостерона — 3,3 нмоль/л (0,2–1,5). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) малого таза отмечается увеличение яичников: объем правого яичника — 12,7 см³, структура с множественными фолликулами диаметром 0,5–0,7 см, объем ле-

вого яичника — 10,7 см³, структура с фолликулами до 0,5 см. Гинекологом предположено начало развития СПЯ.

Выявлена дислипидемия. На основании данных УЗИ органов брюшной полости диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Диагностирована артериальная гипертензия — по данным суточного мониторирования среднее систолическое АД составило 152 мм рт.ст., среднее диастолическое АД — 81 мм рт.ст. Назначен анаприлин.

Младшая сестра, 11 лет: рост — 165,5 (SDS 2,38), вес — 67,3 кг, ИМТ — 24,6 кг/м² (SDS 1,63). При осмотре отмечаются стрии на боковых поверхностях живота багрового цвета. Половое развитие Таннер 2 (В2, Р2), Ме abs. Уровень HbA_{1c} — 6,0%. При проведении ПГТТ (на фоне отмены метформина) диагностированы НГН, НТГ, гиперинсулинемия, ИР (НОМА 12,06 (норма до 3,2)). Данные ПГТТ представлены на рис. 1. Выявлена дислипидемия. Диагностирована НАЖБП, стеатогепатит средней степени активности. Клинических и лабораторных признаков гиперандрогении не отмечалось.

Специфические панкреатические аутоантитела (Аат) (ZnT8A, IA2, GAD) отрицательные у обеих сестер.

Терапия метформином была продолжена в дозе 500 мг у обеих сестер.

Учитывая отягощенный семейный анамнез по СД в трех поколениях, отсутствие специфичных для СД1 Аат, заподозрена моногенная форма СД с аутосомно-доминантным типом наследования. Проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (параллельного секвенирования таргетных панелей — 27 генов), выявлена ранее не описанная, патогенная мутация в гене *INSR* p.V167M у обеих сестер, матери и бабушки.

Результаты последующего наблюдения. Через 6 мес у старшей сестры (длительность заболевания 1 год) отмечена прибавка массы тела на 4 кг до 97,9 кг (ИМТ 34,9 кг/м², SDS ИМТ 2,6), увеличение уровня HbA_{1c} до 6,7%. По данным ПГТТ определялся нормальный уровень гликемии натощак (4,6 ммоль/л) и диабетический на 120-й минуте (11,3 ммоль/л). У младшей сестры отмечена прибавка массы тела на 5 кг, масса тела 72,7 кг (ИМТ 25,7 кг/м², SDS ИМТ 1,7), увеличение уровня HbA_{1c} до 7,3%. По данным ПГТТ уровень гликемии натощак и на 120-й минуте соответствовал диабетическим значениям (уровень гликемии натощак — 7,3 ммоль/л, на 120-й минуте — 13,2 ммоль/л). Общим пациентам доза метформина была увеличена до 1000 мг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в Российской Федерации описан семейный случай неиммунного СД в сочетании с ожирением, ИР, обусловленный мутацией в гене рецептора инсулина (*INSR*). При проведении молекулярно-генетического исследования методом секвенирования нового поколения (параллельного секвенирования таргетных панелей) выявлен гетерозиготный вариант в гене *INSR* p.V167M. Вариант не имеет частот в базах данных аллельных вариантов человека и не описан в научной медицинской литературе. Компьютерные алгоритмы предсказания эффекта замены аминокислоты характеризуют данный вариант как патогенный.

Ген *INSR* у человека, кодирующий рецептор инсулина, локализован на 19 хромосоме, состоит из 22 экзонов [10] и экспрессируется в большинстве тканей. Рецептор гена инсулина — трансмембранный гликопротеиновый рецептор, относящийся к классу тирозинкиназных рецепторов, представляет собой гетеротетрамер и состоит из двух α -субъединиц и двух β -субъединиц, связанных между собой дисульфидными мостиками. α -Субъединицы расположены внеклеточно и формируют инсулинсвязывающий участок. β -Субъединицы локализованы внутри клеточной мембраны, внутриклеточная часть рецептора обладает тирозинкиназной активностью. Трансмембранный домен β -субъединицы, состоящий из липофильных аминокислот, фиксирует комплекс в мембране и стабилизирует его конформационные изменения. При связывании инсулина с α -субъединицами активируется киназная активность β -субъединиц и запускается цепь реакций, приводящих к реализации эффектов инсулина, в том числе поступление в β -клетку глюкозы посредством переносчика глюкозы GLUT-4 [11–13]. В настоящее время известно более 100 мутаций в гене *INSR* [14]. Мутации в гене *INSR* являются причиной нескольких синдромов, ассоциированных с тяжелой ИР. К синдромам с рецессивным типом наследования относятся лепречаунизм (или

синдром Донахью) и синдром Рабсона–Минденхолла, с аутосомно-доминантным типом наследования — ИР типа А [2, 6, 7]. Лепречаунизм и синдром Рабсона–Минденхолла характеризуются тяжелым течением, включая внутриутробную и постнатальную задержку роста, пороки развития, СД, раннюю гибель [6, 7]. Для ИР типа А характерно более легкое течение [15]. В описанном нами клиническом случае выявлена гетерозиготная мутация в гене *INSR* p.V167M у четырех членов семьи с СД, в трех поколениях. Данная мутация ранее не описана, однако A. Pique и соавт. описали клинический случай ИР типа А с миссенс-мутацией в том же положении (мутация p.V167L), которая была выявлена у девочки с акне, АН, гиперандрогенией, гиперинсулинизмом, диагностированными в возрасте 14 лет. Данная мутация расположена во втором экзоне в консервативном регионе, который принимает ключевое участие в фолдинге и функции белка. Известно, что мутации в данном регионе нарушают транспорт рецептора к инсулину на поверхность клетки и снижают аффинность рецептора к инсулину [16].

ИР типа А впервые описали Kahn R. и соавт. в 1976 г. у пациентов с экстремальной ИР [15]. Данное заболевание значительно чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин. При данном заболевании отмечаются ИР без ожирения, АН, гиперандрогения, СПЯ [14, 15, 17]. Степень проявления тех или иных симптомов очень вариабельна, в том числе в пределах одной семьи [18, 19]. У мужчин — носителей мутаций в гене *INSR* могут наблюдаться гиперинсулинемия, ИР, АН, а также СД [19].

В описанном случае ИР типа А у двух сестер с ожирением выявлена в возрасте 11 и 13 лет. Данный синдром был диагностирован в связи с выявлением СД у двух сестер и их матери, у всех СД был активно выявлен после перенесенной инфекции COVID-19, ранее проводился периодический контроль гликемии у всех членов семьи в связи с настороженностью в отношении СД, ожирением и отягощенной наследственностью (СД2 у бабушки). В настоящее время активно обсуждается вопрос о роли инфекции COVID-19 в развитии СД. Вероятными механизмами влияния SARS-CoV-2 на углеводный обмен могут быть: прямое цитологическое воздействие на β -клетку, опосредованное повреждение β -клеток через активацию системы врожденного иммунитета, усиление ИР из-за повышенной секреции контринсулярных гормонов [20]. Учитывая одновременное появление нарушений углеводного обмена у 3 членов одной семьи, а также достаточно раннее для данного синдрома развитие СД, можно предположить, что в описанном нами клиническом случае SARS-CoV-2 явился триггером для развития диабета.

Фенотипически клиническая картина соответствовала СД2. У обеих сестер отмечалось ожирение. При обследовании выявлены гиперинсулинемия и ИР. У пациента также диагностирован метаболический синдром (НАЖБП, артериальная гипертензия), который, вероятно, является осложнением ожирения. Возраст диагностики СД2 у детей приходится на середину пубертатного периода, в среднем 13–14 лет, стадия полового развития 3 и выше по Таннеру (клинические рекомендации). В нашем наблюдении возраст диагностики СД составил 11 и 13 лет и половое развитие соответствовало 2 и 3 стадиям по Таннеру у старшей и младшей сестры

соответственно. Согласно критериям диагностики, СД2 может быть диагностирован у детей с СД и ожирением без иммунологических маркеров СД1 и генетических маркеров моногенного СД [21]. В данном клиническом наблюдении иммунологических маркеров СД1 выявлено не было. Однако, учитывая отягощенную наследственность по СД в трех поколениях, дифференциальная диагностика также проводилась с моногенными формами СД, прежде всего MODY, так как наличие у пациентки ожирения не исключает вероятность наличия у них моногенной формы СД, более того, обсуждается роль ожирения как фактора более ранней диагностики моногенного СД [22, 23]. Проведение молекулярно-генетического исследования методом секвенирования нового поколения (параллельного секвенирования целевых панелей, 27 генов) позволило выявить мутацию в гене *INSR* и диагностировать ИР типа А. Из компонентов данного синдрома, помимо гиперинсулинемии, ИР, АН, СД, у старшей сестры дополнительно выявлены гиперандрогения и формирующийся СПЯ. Течение СД у наших пациенток носило прогрессирующий характер, за полгода наблюдения отмечено увеличение уровня HbA_{1c} . Учитывая выявленный патогенный вариант в гене рецептора инсулина у двух сестер с одинаковым фенотипом, СД можно расценивать как компонент синдрома ИР типа А в сочетании с ожирением.

Известно, что степень нарушений углеводного обмена при ИР типа А может варьировать от бессимптомной гипергликемии, не требующей лечения, до СД с тяжелым течением. Описаны случаи СД при ИР типа А, для лечения которого назначали экстремально высокие дозы инсулина — до 3000 Ед/сут. Добавление к терапии метформина позволяло снизить дозу в ряде случаев и даже полностью отменить инсулин. Несмотря на высокую дозу инсулина, комбинированную терапию, не всегда удавалось достичь компенсации углеводного обмена — уровень HbA_{1c} достигал 11,8% [19].

При СД, обусловленном мутациями в гене *INSR*, описано раннее развитие хронических диабетических осложнений. В 30-летнем проспективном исследовании С. Musso и соавт. при наблюдении за 8 женщинами с ИР типа А описано развитие ранних хронических осложнений СД у 6 пациенток, в том числе у 3 диагностирована полинейропатия, у 4 — нефропатия, у 5 — ретинопатия. Ретинопатия носила быстро прогрессирующий пролиферативный характер и у двух пациенток привела к слепоте. В связи с нефропатией двум пациенткам проводился гемодиализ [19].

В описанном клиническом случае у обеих пациенток синдром ИР типа А был диагностирован на фоне ожирения. Для ИР типа А ожирение не характерно, однако описаны единичные случаи сочетания данного синдрома с ожирением [9, 19]. В Японии описан случай ИР типа А, подтвержденный молекулярно-генетическим исследованием — выявлена гетерозиготная мутация p.Gln205Ter в гене *INSR* в сочетании с СД и избыточной массой тела. У девочки с избыточной массой тела (SDS IMT 1,7) в возрасте 9 лет выявлены гипергликемия 12,2 ммоль/л, ИР (НОМА 8,5), гиперинсулинемия, уровень HbA_{1c} 6,6%. Назначен метформин в суточной дозе 250 мг/сут с положительным эффектом — уровень HbA_{1c} снизился до 5,1–5,5%. При дальнейшем наблюдении отмечалось

повышение уровней тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-с) без клинических проявлений гиперандрогении, по данным МРТ диагностирован СПЯ [9].

ИР является наиболее характерным симптомом ИР типа А. В основе патогенеза при ИР типа А лежит снижение аффинности к инсулину или тирозинкиназной активности инсулинового рецептора. Степень ИР, а также уровень инсулина натощак могут достигать экстремальных значений от 26 до 475 мкЕд/мл [16, 19], а индекс НОМА — 38,29 [18]. Клинически ИР проявляется АН, причиной возникновения которого является пролиферирующее действие инсулина на эпидермальные кератиноциты и фибробласты дермы, реализующееся через рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1 типа [24].

СД является частым, но необязательным компонентом ИР типа А. Чаще пациенты с данным заболеванием обследуются в подростковом возрасте в связи с АН и гирсутизмом, различными нарушениями менструального цикла (аменорея, олиго- и дисменорея) [19]. При обследовании выявляются повышенные уровни инсулина, тестостерона, ДГЭА-с и ИР.

Яичниковая гиперандрогения и СПЯ являются одними из основных компонентов ИР типа А, встречаются практически у всех женщин с данным синдромом и обусловлены стимуляцией продукции тестостерона яичниками высоким уровнем инсулина [25]. Клиническими проявлениями гиперандрогении являются гирсутизм, акне, клиторомегалия, нарушения менструального цикла и фертильности [19]. Для лечения гиперандрогении применяют ципротерона ацетат, спиронолактон, флутамид [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром ИР типа А — редкое моногенное заболевание, в основе которого лежит моногенный дефект действия инсулина. Данный синдром в первую очередь следует заподозрить у лиц женского пола с АН, гиперинсулинемией, ИР без ожирения, гиперандрогенией. Особенностью нашего клинического наблюдения является диагностика данного синдрома в семье с фенотипом СД2, что демонстрирует необходимость проведения молекулярно-генетического исследования детей с нарушениями углеводного обмена и ожирением при отсутствии иммунологических маркеров СД1. Одновременная диагностика СД у трех членов одной семьи после перенесенной инфекции COVID-19 позволяет предполагать, что SARS-CoV-2 может явиться триггером развития нарушений углеводного обмена при синдроме ИР типа А.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания, номер государственного учета 123021000040-9.

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

Участие авторов. Сечко Е.А. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Кураева Т.Л. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов,

написание статьи; Петеркова В.А. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Лаптев Д.Н. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, et al. Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5189-5198. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1047>
- Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin resistance in children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:S23-S27. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00342>
- Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2526-2539. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0276>
- Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med.* 2018;20(6):583-590. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.150>
- Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 145-154. [Sechko EA, Kuraeva TL, Zilberman LI, et al. Non-immune diabetes mellitus in children due to heterozygous mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY): data of 144 patients. *Diabetes mellitus.* 2022;25(2):145-154. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12819>
- Kirkwood A, Stuart G, Harding L. Donohue syndrome: A review of literature, case series, and anesthetic considerations. *Pediatr Anesth.* 2018;28(1):23-27. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.13273>
- Longo N, Singh R, Griffin LD, et al. Impaired growth in Rabson-Mendenhall syndrome: lack of effect of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(3):799-805. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.3.8077364>
- Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest.* 2021;131(4):e142245. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI142245>
- Saito-Hakoda A, Nishii A, Uchida T, et al. A follow-up during puberty in a Japanese girl with type A insulin resistance due to a novel mutation in *INSR*. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2018;27(1):53-57. doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.27.53>
- Seino S, Bell GI. Alternative splicing of human insulin receptor messenger RNA. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;159(1):312-316. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(89\)92439-X](https://doi.org/10.1016/0006-291X(89)92439-X)
- Epstein FH, Moller DE, Flier JS. Insulin resistance — mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med.* 1991;325(13):938-948. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199109263251307>
- Ullrich A, Bell JR, Chen EY, et al. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature.* 1985;313(6005):756-761. doi: <https://doi.org/10.1038/313756a0>
- Ebina Y, Ellis L, Jarnagin K, et al. The human insulin receptor cDNA: The structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. *Cell.* 1985;40(4):747-758. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90334-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90334-4)
- Ardon O, Procter M, Trvdik T, et al. Sequencing analysis of insulin receptor defects and detection of two novel mutations in *INSR* gene. *Mol Genet Metab Reports.* 2014;(1):71-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymgmr.2013.12.006>
- Kahn CR, Flier JS, Bar RS, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med.* 1976;294(14):739-745. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197604012941401>
- Riqué S, Nogués C, Ibáñez L, et al. Identification of three novel mutations in the insulin receptor gene in type A insulin resistant patients. *Clin Genet.* 2000;57(1):67-69. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2000.570110.x>
- Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. Генетические дефекты действия инсулина. В кн.: *Сахарный диабет: многообразие клинических форм* / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. — М.: Изд-во МИА; 2016. — С. 114-122. [Peterkova VA, Kuraeva TL, Zilberman LI, et al. *Geneticheskie defekty deystviya insulin.* In: *Sakharnyi diabet: mnogoobrazie klinicheskikh form.* Ed by Dedov II, Shestakova MV. Moscow: MIA; 2016. P. 114-122. (In Russ.)].
- Domínguez-García Á, Martínez R, Urrutia I, et al. Identification of a novel insulin receptor gene heterozygous mutation in a patient with type A insulin resistance syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(5-6):67-69. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0284>
- Musso C, Cochran E, Moran SA, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (Type A and Rabson-Mendenhall Syndromes): A 30-year prospective. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(4):209-222. doi: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000133625.73570.54>
- Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Скляник И.А., и др. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения β-клеток у пациентов с COVID-19 // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №3. — С. 229-234. [Kalmykova ZA, Kononenko IV, Sklyanik IA, et al. Hyperglycemia and possible mechanisms of β-cell damage in patients with COVID-19. *Diabetes mellitus.* 2020;23(3):229-234. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12485>
- Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у детей.* — М.: МЗ РФ; 2020. [Rossijskaja asociacija jendokrinologov. *Klinicheskie rekomendacii. Saharnyj diabet 2 tipa u detej.* Moscow: MZ RF; 2020. (In Russ.)].
- Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, et al. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest.* 1997;99(4):582-591. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119199>
- Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia.* 2001;44(7):914-922. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250100548>
- Phiske M. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(3):239. doi: <https://doi.org/10.4103/2229-5178.137765>
- Diamanti-Kandaraki E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>
- Wei C, Burren CP. Diagnostic and management challenges from childhood, puberty through to transition in severe insulin resistance due to insulin receptor mutations: WEI AND BURREN. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(8):835-838. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12486>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Лаптев Д.Н. Сахарный диабет, ассоциированный с синдромом инсулинорезистентности типа А // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 284-290. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13011>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sechko EA, Kuraeva TL, Peterkova VA, Laptev DN. Diabetes mellitus associated with type A insulin resistance. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(3):284-290. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13011>

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.

