

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 26
выпуск 4 (2023)

научно-практический
медицинский журнал



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

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

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

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

Сахарный диабет

Том 26, №4**Июль-Август****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 (Падуя, Италия)
BATELINO TADEJ, MD, PhD (Любляна, Словения)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Хадера, Израиль)
RASA I., MD, Lecturer (Рига, Латвия)

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 26.07.2023 г.
Подписано в печать 30.08.2023 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

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

ПОДПИСКА:

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

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-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>

Diabetes Mellitus

Vol. 26 Issue 4

July-August

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)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	ORIGINAL STUDIES
<p>Т.С. Свеклина, С.Б. Шустов, С.Н. Колюбаева, А.Н. Кучмин, В.А. Козлов, О.А. Мирошниченко</p> <p>ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА</p>	<p>Sveklina T.S., Shustov S.B., Kolyubayeva S.N., Kuchmin A.N., Kozlov V.A., Miroshnichenko O.A.</p> <p>POLYMORPHISM OF COAGULATION FACTOR GENES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC HEART FAILURE WITH RETAINED EJECTION FRACTION</p>
304	
<p>Е.Ю. Комелягина, М.Б. Анциферов, Е.А. Коган, Н.В. Жарков</p> <p>ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРОВ РОСТА И РЕЦЕПТОРОВ К НИМ В НЕЙРОПАТИЧЕСКИХ ЯЗВЕННЫХ ДЕФЕКТАХ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ</p>	<p>Komelyagina E.Y., Antsiferov M.B., Kogan E.A., Zharkov N.V.</p> <p>GROWTH FACTORS AND THEIR RECEPTORS IN NEUROPATHIC DIABETIC FOOT ULCERS OF DIFFERENT DURATIONS</p>
311	
<p>А.К. Кунцевич, О.Д. Рымар, С.В. Мустафина, Г.И. Симонова, Л.В. Щербаклова, Е.Г. Веревкин, А.О. Щетинина, С.К. Малютина</p> <p>АССОЦИАЦИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА В РАЦИОНЕ ПИТАНИЯ С РИСКОМ ФАТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ЛИЦ С НАЛИЧИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА</p>	<p>Kuntsevich A.K., Rymar O.D., Mustafina S.V., Simonova G.I., Shcherbakova L.V., Verevkin E.G., Shchetinina A.O., Malyutina S.K.</p> <p>ASSOCIATION OF DIETARY CHOLESTEROL INTAKE WITH THE RISK OF FATAL CARDIOVASCULAR EVENTS IN INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETES</p>
318	
<p>М.Б. Анциферов, Н.А. Демидов, Н.А. Табакаев</p> <p>ВЛИЯНИЕ ДАПАГЛИФЛОЗИНА НА ОЖИДАЕМУЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ</p>	<p>Antsiferov M.B., Demidov N.A., Tabakaev N.A.</p> <p>IMPACT OF DAPAGLIFLOZIN ON LIFE EXPECTANCY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS IN ROUTINE PRACTICE</p>
328	
ОБЗОРЫ	REVIEWS
<p>В.В. Чичкова, М.А. Шаповалова, М.А. Чичкова, М.Б. Анциферов</p> <p>ОРГАНИЗАЦИЯ АМБУЛАТОРНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ. ЗАРУБЕЖНЫЙ И ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ</p>	<p>Chichkova V.V., Shapovalova M.A., Chichkova M.A., Antsiferov M.B.</p> <p>ORGANIZATION OF OUTPATIENT CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC USING TELEMEDICINE TECHNOLOGIES. FOREIGN AND DOMESTIC EXPERIENCE</p>
334	
<p>М.Ш. Шамхалова, О.Ю. Сухарева</p> <p>РАННЯЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ГЛИКОГЕМОГЛОБИНА HbA_{1c} — НЕОБХОДИМЫЕ ФАКТОРЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА МИКРО- И МАКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ</p>	<p>Shamkhalova M.S., Sukhareva O.Y.</p> <p>EARLY INTENSIFICATION OF THERAPY FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ACHIEVEMENT OF THE TARGET LEVEL OF GLYCOHEMOGLOBIN HbA_{1c} ARE NECESSARY FACTORS TO REDUCE THE RISK OF MICRO- AND MACROVASCULAR COMPLICATIONS</p>
343	
<p>К.С. Шишин, В.В. Климонтов</p> <p>СИСТЕМЫ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА С ОТКРЫТЫМ КОДОМ: ПРЕИМУЩЕСТВА, ОГРАНИЧЕНИЯ И ВЫЗОВЫ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА</p>	<p>Shishin K.S., Klimontov V.V.</p> <p>OPEN SOURCE AUTOMATED INSULIN DELIVERY SYSTEMS: BENEFITS, LIMITATIONS AND CHALLENGES IN DIABETES CARE</p>
352	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	CASE REPORT
<p>Т.Н. Маркова, В.О. Яворская, Л.С. Субботина, А.И. Ушакова</p> <p>ОПТИМИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ НА ФОНЕ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ПОЛУЧАЮЩЕЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ</p>	<p>Markova T.N., Yavorskaya V.O., Subbotina L.S., Ushakova A.I.</p> <p>OPTIMIZATION OF GLYCEMIC CONTROL WITH CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN A PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS UNDERGOING MAINTENANCE HEMODIALYSIS</p>
363	
<p>Т.С. Паневин, А.В. Торгашина, А.А. Мовсесян</p> <p>ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ IGG4-СВЯЗАННОМ ЗАБОЛЕВАНИИ</p>	<p>Panevin T.S., Torgashina A.V., Movsesyan A.A.</p> <p>FEATURES OF THE COURSE OF DIABETES MELLITUS IN IGG4-ASSOCIATED DISEASE</p>
370	
ЮБИЛЕЙ	JUBILEE GREETINGS
<p>Я.А. Эль-Тарави, Д.К. Эрикенова, А.С. Одарченко, С.Т. Магеррамова, М.В. Шестакова</p> <p>НОБЕЛЕВСКИЕ ОТКРЫТИЯ В ИСТОРИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ДИАБЕТОЛОГИИ</p>	<p>El-Taravi Y.A., Erikenova D.K., Odarchenko A.S., Magerramova S.T., Shestakova M.V.</p> <p>NOBEL PRIZE WINNERS IN METABOLISM HISTORY AND DIABETOLOGY</p>
375	

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

© Т.С. Свеклина^{1*}, С.Б. Шустов¹, С.Н. Колюбаева¹, А.Н. Кучмин¹, В.А. Козлов², О.А. Мирошниченко³

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары

³Консультативно-диагностический центр №85, городской диабетологический центр №2, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. У больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) наблюдаются независимые от уровня гликемии нарушения клеточного и плазменного гемостаза, повышенная активация тромбоцитов, сочетанная с микрососудистой ангиопатией. Изучение роли генетических маркеров нарушений гемостаза в формировании и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных СД2 позволит осуществить профилактику, возможно, оптимизировать лечение и улучшить прогноз.

ЦЕЛЬ. Выявить полиморфизмы генов системы гемостаза у больных СД2 и ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследовали частоты полиморфизмов генов факторов свертывания у пациентов с ХСНсФВ и СД2 (52 человека), ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) и СД2 (49) и здоровых добровольцев (66), средний возраст 69,9±10,1 года. ДНК выделяли из венозной крови по методике фирмы производителя. Полиморфизмы генов определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частоты полиморфизмов *rs1799963* и *rs6025* генов факторов свертывания крови *F2* (протромбин) и *F5* (фактор V свертывания крови) во всех трех группах оказались незначительными и сопоставимыми по величине. У больных с ХСН и СД2 частоты полиморфизма *rs6046* гена фактора *F7* в гетерозиготной форме были несколько выше (в 2,6 и 1,7 раза соответственно), чем в группе контроля, но результат был статистически не значим. Группы ХСНсФВ и ХСНнФВ различаются по частотам полиморфизмов генов *F13* (*rs5985*) и фибриногена (*rs1800790*), но чаще встречаются у больных ХСНнФВ и СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исходя из результатов проведенного исследования следует, что группы ХСНсФВ и ХСНнФВ значительно различаются частотами полиморфизмов исследованных генов как между собой, так и с контрольной группой. Наибольшая частота полиморфизмов генов, продукты которых участвуют в коагуляционном и клеточном звеньях гемостаза, наблюдается в группе больных СД2 и ХСНнФВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; сахарный диабет 2 типа; полиморфизм; *rs5985*; *rs1800790*

POLYMORPHISM OF COAGULATION FACTOR GENES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC HEART FAILURE WITH RETAINED EJECTION FRACTION

© Tatiana S. Svekлина^{1*}, Sergey B. Shustov¹, Svetlana N. Kolyubayeva¹, Alexey N. Kuchmin¹, Vadim A. Kozlov², Olga A. Miroshnichenko³

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

²Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, Cheboksary, Russia

³City Diabetology Center №2, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND. Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) have disorders of cellular and plasma hemostasis independent of the level of glycemia, increased platelet activation, combined with microvascular angiopathy. The study of the role of genetic markers of hemostasis disorders in the formation and progression of chronic heart failure (CHF) in patients with type 2 diabetes will allow for prevention, possibly optimize treatment and improve prognosis.

AIM. To reveal polymorphisms of genes of the hemostasis system in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure with preserved ejection fraction.

MATERIALS AND METHODS. The frequency of coagulation factor genetic polymorphisms was studied in patients with CHF-pEF and DM2 (52 people), CHF with reduced ejection fraction (CHF-rEF) and DM2 (49) and healthy volunteers (66), mean age 69.9±10.1 years old. DNA was isolated from venous blood according to the method of the manufacturer. Genetic polymorphisms were determined by real-time polymerase chain reaction.

RESULTS. The frequencies of polymorphisms *rs1799963* and *rs6025* of the genes of blood coagulation factors *F2* (prothrombin) and *F5* (factor V of blood coagulation) in all three groups were insignificant and comparable in magnitude. In patients with CHF and DM2, the frequencies of the *rs6046* polymorphism of the factor *F7* gene in the heterozygous form

were slightly higher (by 2.6 and 1.7 times, respectively) than in the control group, but the result was not statistically significant. The CHF-pEF and CHF-rEF groups differ in the frequencies of F13 (rs5985) and fibrinogen (rs1800790) genetic polymorphisms, but are more common in patients with CHF-rEF and DM2.

CONCLUSION. Based on the results of the study, it follows that the groups of CHF-pEF and CHF-rEF differ significantly in the frequencies of polymorphisms of the studied genes, both among themselves and with the control group. The highest frequency of polymorphisms of genes, the products of which are involved in the coagulation and cellular components of hemostasis, is observed in the group of patients with DM2 and CHF-rEF.

KEYWORDS: chronic heart failure with preserved ejection fraction; type 2 diabetes mellitus; polymorphism; rs5985; rs1800790

ОБОСНОВАНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — собирательный полиэтиологический синдром, формируемый многими патогенетическими механизмами. В связи с этим сам синдром неоднороден по своему клиническому течению и формам. В настоящее время ХСН принято делить на формы с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ), промежуточной и низкой фракцией выброса (ХСНнФВ). Одной из важных причин возникновения и прогрессирования ХСНсФВ является сахарный диабет 2 типа (СД2). При анализе смертности в зависимости от фракции выброса (ФВ) у больных СД2 выявлено, что этот показатель был наибольшим у больных, имеющих низкую ФВ, что не умаляет влияние на продолжительность и качество жизни ХСНсФВ [1]. Так называемая диабетическая кардиомиопатия у больных с ХСНсФВ может быть не только показателем риска, но и одним из механизмов прогрессирования дисфункции левого желудочка [2].

Известно, что СД2 протекает с метаболическим синдромом, воспалением, эндотелиальным стрессом и изменением гемостаза, стимулированным процессом свертывания крови, нарушением функции тромбоцитов и снижением фибринолитической активности [3]. Точные механизмы, связывающие гипергликемию и повышенную склонность к свертыванию, до конца не изучены. В 1979 г. R.L. Jones и соавт. [4] показали, что концентрация фибриногена у пациентов в состоянии гипергликемии увеличивается и, напротив, может уменьшаться при достижении нормальных показателей глюкозы в крови. С тех пор во многих исследованиях сообщалось, что гиперкоагуляция наблюдается у пациентов с СД2 и часто предшествует появлению симптомов, связанных с повреждением сосудов [5, 6]. Кроме того, было показано, что у больных СД2 наблюдается независимая от уровня гликемии повышенная активация тромбоцитов, сочетанная с микрососудистой ангиопатией [7]. Выявленные нарушения клеточного и плазменного гемостаза у пациентов с СД, ишемической болезнью сердца (ИБС) и последующей ХСН привели к пониманию, что факторы свертывания крови могут в перспективе использоваться в качестве маркеров основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8].

Анализ ассоциации генов с заболеваниями и последующая оценка индивидуального генетического риска имеют важное клиническое значение в ранней диагностике, профилактике и лечении мультифакториальной патологии и ее осложнений. Изучение роли генетических маркеров нарушений гемостаза в формировании и прогрессировании ХСН у больных СД2 позволит осуществить профилактику, возможно, оптимизировать ле-

чение и улучшить прогноз. Вместе с тем работ, посвященных полиморфизмам генов системы гемостаза у больных СД2 с различными формами ХСН, недостаточно, что побудило авторов к выполнению данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить полиморфизмы генов системы гемостаза у пациентов с ХСН и СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Данные о больных были получены на базах Городского диабетологического центра №2 и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, где проводились все лабораторно-инструментальные исследования.

Время исследования. Сбор данных осуществлялся с 01.12.2021 по 11.06.2022. Анализ проводился с 01.07.2022 по 13.11.2022 на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Исследуемые популяции

Критерии включения. Включались пациенты в возрасте 45–80 лет, с СД2 и сердечной недостаточностью с разными ФВ. Продолжительность СД2 — 3 года и более.

Критерии исключения. В исследование не включались пациенты с ХСН, вызванной патологией клапанного аппарата, фибрилляцией или трепетанием предсердий, кардиомиопатиями и болезнями накопления сердца, онкологическими, инфекционными заболеваниями, синдромом обструктивного апноэ сна, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, анемией, диабетической нефропатией, а также с острыми состояниями.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Больных подбирали по мере поступления или обращения в учреждения (Городской диабетологический центр №2, кафедра пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова).

Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование.

Методы

Всем пациентам для определения наличия ХСН проводились: тест 6-минутной ходьбы, определение N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа)

(NT-proBNP) с помощью автоматического биохимического анализатора Cobas h 232 фирмы Roche Diagnostics и оценка ФВ с помощью эхокардиографии (Эхо-КГ, на ультразвуковом аппарате Vivid E95). У пациентов с ФВ от 50% и более оценивалось наличие диастолической дисфункции, если она отсутствовала — проводился диастолический стресс-тест (с помощью стресс-системы «Астрокард полисистем»). Диагноз СД2, гипертоническая болезнь и ожирение устанавливались на основании последних рекомендаций. У обследованных изучали полиморфизмы генов, представляющих собой однонуклеотидные замены оснований. Для получения ДНК использовалась венозная кровь. Контроль концентрации и чистоты выделенной ДНК проводили на спектрофотометре Nanodrop 2000C (Thermoscientific, США). Использовали наборы «Генетика гемостаза» компании «ДНК-технология» (Россия), в состав которых входили смеси для амплификации, ПЦР-буфер, Taq-АТ-полимераза, минеральное масло. Методом исследования являлась полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (Real-time PCR). Амплификация проводилась в амплификаторе ДТ-прайм 5 («ДНК-технология», Россия).

Статистический анализ

Частоту встречаемости аллелей риска в контрольной группе сравнивали с частотой встречаемости этого показателя у лиц европейской популяции [9]. *Статистическая обработка* полученных данных осуществлена в онлайн-калькуляторах: Харди Вайнберга для двух аллелей (<https://www.easycalculation.com/health/hardy-weinberg-equilibrium-calculator.php>), точного критерия Фишера и критерия χ^2 с поправкой Йейтса (<https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>), отношения шансов (ОШ) (<https://medstatistic.ru/calculators/calccodds.html>). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, выписка из протокола № 271 от 22.11.2021 г. Все пациенты до начала участия в исследовании подписывали добровольное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 167 пациентов, которые были распределены на 3 группы: ХСНсФВ и СД2 (52 человека), ХСНнФВ и СД2 (49 человек) — группа сравнения и пациенты без ХСН и без СД2 (относительно здоровые добровольцы) — контрольная группа (66 человек). Средний возраст больных составил $69 \pm 10,1$ года. Пациенты получали стандартную сахароснижающую, антигипертензивную, гиполипидемическую терапию. Имели сопоставимые уровни гликированного гемоглобина ($7,9 \pm 2,3\%$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($2,31 \pm 1,2$ ммоль/л).

Полученные результаты исследования частот выявляемых полиморфизмов генов показаны в таблицах 1 и 2. Частоты полиморфизмов *rs1799963* и *rs6025* генов факторов свертывания крови *F2* (протромбин) и *F5* (фактор V свертывания крови) во всех трех группах оказались не-

значительными и сопоставимыми по величине (табл. 1). У больных с ХСН и СД2 частоты полиморфизма *rs6046* гена фактора *F7* в гетерозиготной форме были несколько выше (в 2,6 и 1,7 раза соответственно), чем в группе контроля. Результат статистически не значим, тем не менее ОШ контрольной группы к группе ХСНсФВ составляет 3,0, а к группе ХСНнФВ — 1,83.

Частоты полиморфизма *rs5985* гена фактора свертывания крови *F13* (фибринстабилизирующий фактор) оказались высокими во всех трех группах. В контрольной группе он встречался только в гетерозиготном варианте. У больных с ХСН и СД2 он обнаружен как в гетеро-, так и гомозиготном вариантах. У пациентов с ХСНнФВ частота полиморфизма *rs5985*, вариантов *GT* и *TT* оказалась максимальной. Статистически значимых различий частот между контрольной группой и группой ХСНсФВ нет, но обе эти группы значимо отличаются от группы ХСНнФВ (критерии $\chi^2=5,613$ и $9,764$ соответственно).

Частота полиморфизма *rs1800790* гена фибриногена оказалась в 3,0 раза выше в группе пациентов с ХСНнФВ, по сравнению с контрольной группой и группой с ХСНсФВ, причем преобладал гетерозиготный вариант. Кроме того, в этой группе встречался и генотип *AA*, тогда как в контрольной и группе с ХСНсФВ он не обнаружен. Различия статистически значимы со значительной величиной ОШ (критерии $\chi^2=14,373$ и $15,337$ соответственно).

Таким образом, полиморфизмы генов *F13* (*rs5985*) и фибриногена (*rs1800790*) чаще встречаются у больных с ХСНнФВ и СД2 по сравнению с ХСНсФВ и группой контроля.

Частота полиморфизма гена *ITGA2* (*rs1126643*) семейства молекул адгезии к клеточной поверхности в контрольной группе и группе ХСНсФВ была высокой. Сумма гетеро- и гомозигот значительно превышала 60% (табл. 2). Но в группе ХСНнФВ она была статистически значимо меньше, чем в контрольной группе. Полиморфизм *rs5918* гена *ITGB3* не обнаружен у пациентов группы ХСНсФВ. В группе ХСНнФВ его частота была в 2,6 раза выше, чем в контрольной группе. В обеих группах полиморфизм *rs5918* встречался и в гетеро-, и в гомозиготном варианте. Отношение шансов между контрольной группой и группой ХСНнФВ составило 3,4. Между группами ХСНсФВ и ХСНнФВ — 25,743 (критерии $\chi^2=4,633$ и $18,668$ соответственно).

По сравнению с контрольной группой у пациентов групп ХСНсФВ и ХСНнФВ наблюдалась высокая частота полиморфизма *rs1799889* гена ингибитора активатора плазминогена — в 1,8 и 2,1 раза с ОШ 4,614 ($\chi^2=11,808$) и 15,818 ($\chi^2=41,147$) соответственно. Между группами ХСНсФВ и ХСНнФВ статистически значимых различий нет. Таким образом, частоты полиморфизмов генов *ITGA2* (*rs1126643*), *ITGB3* (*rs5918*) и *PAI-1* (*rs1799889*) группы ХСНсФВ и ХСНнФВ значительно различаются. Если частота полиморфизма *rs1126643* в группе ХСНнФВ меньше, чем в контрольной группе, то полиморфизмы *rs5918* и *rs1799889* в этой же группе встречаются чаще, чем в контрольной группе и в группе ХСНсФВ.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных СД2 с ХСНнФВ наблюдается высокая частота полиморфизмов генов, продуктами которых являются фибринстабилизирующий фактор (*F13*)

Таблица 1. Результаты исследования частот полиморфизмов генов факторов коагуляционного звена гемостаза у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью

Название гена: полиморфизм	Исследуемая группа	Частота распределения генотипов (%) вариантов «риска»:			S	ОШ ДИ Значения p
		гомозиготный без аллеля «риска»	гетерозиготный аллель риска	гомозиготный аллель риска		
<i>F2: 20210 G>A rs1799963</i>	Контрольная группа, n=49	93,9	0,0	6,12	6,12	1,57* (0,35–6,92) 0,855
	ХСНсФВ, n=54	90,7	3,7	5,56	9,26	1,63** (0,37–7,23) 0,779
	ХСНнФВ, n=52	90,4	3,85	5,77	9,62	0,96*** (0,26–3,53) 0,788
<i>F5: 1691 G>A rs6025</i>	Контрольная группа, n=50	96,0	4,0	0,0	4,00	0,923* (0,13–6,81) 0,666
	ХСНсФВ, n=54	96,3	3,7	0,0	3,70	2,000** (0,65–11,4) 0,711
	ХСНнФВ, n=52	92,3	7,69	0,0	7,69	2,167*** (0,38–12,4) 0,640
<i>F7: 10976 G>A rs6046</i>	Контрольная группа, n=51	92,2	7,84	0,0	7,84	3,01* (0,89–10,15) 0,121
	ХСНсФВ, n=54	79,6	20,4	0,0	20,4	1,83** (0,50–6,67) 0,546
	ХСНнФВ, n=52	86,5	13,5	0,0	13,5	0,61*** (0,22–1,71) 0,492
<i>F13: _G>T rs5985</i>	Контрольная группа, n=48	56,3	43,8	0,0	43,8	0,76* (0,34–1,67) 0,756
	ХСНсФВ, n=54	63,0	29,6	7,41	37,0	2,89** (1,27–6,57) 0,018
	ХСНнФВ, n=52	30,8	44,3	25,0	69,2	3,83*** (1,71–8,58) 0,002
<i>FGB: -455 G>A rs1800790</i>	Контрольная группа, n=50	84,0	16,0	0,0	16,0	0,96* (0,33–2,78) 0,852
	ХСНсФВ, n=52	84,6	15,4	0,0	15,4	6,13** (2,41–15,6) 0,000
	ХСНнФВ, n=52	46,2	48,1	5,77	53,9	7,71*** (1,86–11,95) 0,000

Примечание, здесь и далее: ОШ — отношение шансов; ДИ — 95% доверительный интервал. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом.

Различия частот встречаемости полиморфизма:

* контрольная группа по отношению к группе ХСНсФВ;

** контрольная группа по отношению к группе ХСНнФВ;

*** группа ХСНсФВ по отношению к группе ХСНнФВ.

S — сумма гетеро- и гомозигот; ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

Таблица 2. Результаты исследования частот полиморфизмов генов семейства молекул адгезии к клеточной поверхности и плазминогена у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью

Название гена: полиморфизм	Исследуемая группа	Частота распределения генотипов (%) вариантов «риска»:				S	ОШ ДИ Значения p
		гомозиготный без аллеля «риска»	гетерозиготный аллель риска	гомозиготный аллель риска	S		
ITGA2: 807 C>T <i>rs1126643</i>	Контрольная группа, n=51	31,4	50,98	17,7	68,6	1,14* (0,49–2,67) 0,779	
	ХСНсФВ, n=50	36,0	30,0	34,0	64,0	0,36** (0,16–0,81) 0,022	
	ХСНнФВ, n=52	55,8	28,9	15,4	44,2	0,41*** (0,2–0,99) 0,072	
ITGB3: 1565 T>C <i>rs5918</i>	Контрольная группа, n=48	87,5	12,5	0,0	12,5	0,13* (0,02–1,14) 0,025	
	ХСНсФВ, n=54	100,0	0,00	0,0	0,0	3,4** (1,21–9,55) 0,031	
	ХСНнФВ, n=52	67,3	32,7	0,0	32,7	25,7*** (3,28–202,3) 0,000	
PAI-1: -675 5G>4G <i>rs1799889</i>	Контрольная группа, n=51	56,9	37,3	5,9	43,1	4,61* (1,98–10,8) 0,000	
	ХСНсФВ, n=54	22,2	48,2	29,6	77,8	15,8 (4,96–50,5) 0,000**	
	ХСНнФВ, n=52	7,69	36,5	55,8	92,3	0,28*** (0,09–0,86) 0,070	

Примечание, здесь и далее: ОШ — отношение шансов; ДИ — 95% доверительный интервал. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом.

Различия частот встречаемости полиморфизма:

* контрольная группа по отношению к группе ХСНсФВ;

** контрольная группа по отношению к группе ХСНнФВ;

*** группа ХСН-сФВ по отношению к группе ХСНнФВ.

ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; S — сумма гетеро- и гомозигот; ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

и фибриноген. С точки зрения реализации механизма развития ИБС, и в частности инфаркта миокарда, полиморфизм *F13:G>T (Val35Leu)* оказывает защитный эффект. Это было показано в работе М. Shafey и соавт. на основании 12 исследований, охвативших 8743 пациентов, 3663 из которых был поставлен диагноз «острый инфаркт миокарда» (протективный эффект: для варианта Leu/Val ОШ=0,79; 95% ДИ 0,68–0,93; для Leu/Val и Leu/Leu ОШ=0,79; 95% ДИ 0,66–0,93) [10]. Похожие данные были продемонстрированы в охватившем 5346 человек метаанализе, в котором изучался риск развития ИБС. После статистической обработки данных протективный эффект полиморфизма *rs5985* был выявлен: для Leu/Val ОШ=0,82; 95% ДИ 0,73–0,94; для Leu/Val и Leu/Leu ОШ=0,81; 95% ДИ 0,70–0,92 [11]. По данным метаанализа 12 исследований (3165 человек), показано протективное действие полиморфизма *rs5985* в отношении венозной тромбоэмболии:

для варианта Leu/Leu ОШ=0,63; 95% ДИ 0,46–0,86; для Leu/Val ОШ=0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; для варианта Leu/Val и Leu/Leu ОШ=0,85; 95% ДИ 0,77–0,95. Все варианты рассматривались относительно Val/Val [12]. Из данных литературы следует, что больные с ХСНнФВ благодаря наличию полиморфизма *rs5985* находятся в состоянии более выгодного генетического статуса, чем пациенты с ХСНсФВ и СД2.

Полиморфизмы *rs1800790* связаны с повышенными концентрациями фибриногена в крови и риском развития ХСН, что следует из ряда публикаций. При изучении взаимосвязи у женщин (25 565 европейек, 476 афроамериканок, 277 испаноязычных и 370 азиаток) полиморфизмов генов фибриногена (*-455G>A, rs1800790*) с концентрациями воспалительных биомаркеров и расовой (этнической) принадлежностью минорные аллели *-455G>A* среди белых, испаноязычных и азиатских женщин встречались с частотой 17,2–21,9% — результат,

сопоставимый с нашими данными в группах контроля и ХСНсФВ, тогда как в группе ХСНнФВ частота полиморфизма *rs1800790* значительно выше. У афроамериканок частота этого полиморфизма была значительно ниже — 6,6% ($P < 0,001$). Минорный аллель был связан с повышенным уровнем фибриногена только у европейцев и азиатов [13]. У больных СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями генотип β -фибриногена *455 G>A* встречался в 38,9% случаев, а генотип *PAI-1 5G>4G* — в 58,9% [14].

В отличие от *F13* полиморфизм *PAI-1 4G/5G* связан с риском нефатального инфаркта миокарда у женщин по данным Стокгольмской программы кардиологической эпидемиологии. Аллель *4G* не был обнаружен у лиц мужского пола [15]. Частоты генотипов *PAI-1 4G/4G*, *4G/5G* и *5G/5G* составили 16,9, 51,7 и 31,4% соответственно против 24,8, 57,6 и 17,6% в контроле соответственно. Предполагают, что *PAI-1 4G/5G* может быть вероятным фактором риска развития СД2 у жителей Ирана. При этом более высокий риск развития СД2 имеют лица с аллелем *5G* по сравнению с лицами с аллелем *4G* [16]. В нашем исследовании вариант *5G/5G* встречался значительно чаще.

Полиморфизмы генов *ITGA* молекул адгезии к клеточной поверхности приводят к увеличению числа альфа-субъединиц интегрин на поверхности тромбоцита. При этом будет наблюдаться «резистентность к аспирину», или он потребуется в большей дозе до достижения терапевтического эффекта. Частота гомозиготы *C/C* в популяции 38,44%, без особенностей. Наличие гетерозиготы *C/T* (частота 47,12%) или гомозиготы *T/T* (частота 14,44%) приводит к увеличению скорости адгезии тромбоцитов, что повышает риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоэмболических осложнений.

Полиморфизм *ITGA2: 807 C>T (rs1126643)* обнаружен у 43,5% гетеро- и 16,0% гомозигот в популяции из 943 пациентов с ИБС, СД2, гипертонией и гиперлипидемией. Авторы предполагают, что этот полиморфизм связан с высоким сердечно-сосудистым риском [17]. Других публикаций, где исследовалась бы связь *rs1126643* с СД2 и ХСН, нами в свободном доступе не обнаружено.

Полиморфизм *rs5918 (PIA1 / A2)* в гене *ITGB3* может способствовать развитию ИБС у разных популяций, включая иранскую [18]. Наличие данного полиморфизма также ассоциируется с увеличением осложнений СД2 [19].

Исходя из результатов проведенного исследования следует, что группы ХСНсФВ и ХСНнФВ значительно различаются частотами полиморфизмов исследованных генов как между собой, так и с контрольной группой. Наибольшая частота полиморфизмов генов, продукты которых участвуют в коагуляционном и клеточном звеньях гемостаза, наблюдается в группе больных СД2 и ХСНнФВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Группы пациентов с СД2 и ХСНсФВ или ХСНнФВ статистически значимо различаются по частотам полиморфизмов генов:

- *F13 (rs5985)* и фибриногена (*rs1800790*) — чаще встречаются у больных с ХСНнФВ и СД2, чем в контрольной группе и у больных с ХСНсФВ;
- *ITGA2 (rs1126643)* — реже встречается в группе ХСНнФВ, чем в контрольной группе;
- *ITGB3 (rs5918)* и *PAI-1 (rs1799889)* *rs5918* — встречаются чаще, чем в контрольной и в группе ХСНсФВ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Свеклина Т.С. — отбор пациентов, сбор клинического материала, обзор публикаций на тему статьи, обработка и анализ полученных данных, написание текста; Шустов С.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование, финальное утверждение рукописи; Колюбаева С.Н. — внесение в рукопись важных правок; Кучмин А.Н. — внесение в рукопись важных правок; Козлов В.А. — обработка и анализ материалов, написание текста; Мирошниченко О.А. — вклад в получение данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377-1385. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153>
2. Kindermann M, Bohm M. Sweet hearts die earlier – lessons from CHARM. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1342-1343. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn203>
3. Kubisz P, Stančiaková L, Staško J, et al. Endothelial and platelet markers in diabetes mellitus type 2. *World J Diabetes*. 2015;6(3):423-431. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.423>
4. Jones RL, Peterson CM. Reduced fibrinogen survival in diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1979;63(3):485-493. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI109326>
5. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role or hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia*. 1993;36(11):1119-1125. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00401055>
6. Skibowska A, Raszeja-Specht A, Szutowicz A. Platelet function and acetyl-coenzyme a metabolism in type 1 diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(9):1136-1143. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.176>
7. Kajita K, Ishizuka T, Miura A, et al. Increased platelet aggregation in diabetic patients with microangiopathy despite good glycemic control. *Platelets*. 2001;12(6):343-351. doi: <https://doi.org/10.1080/09537100120078386>
8. Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2018;16(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s12959-018-0166-4>
9. Ašić A, Salazar R, Storm N, et al. Population study of thrombophilic markers and pharmacogenetic markers of warfarin prevalence in Bosnia and Herzegovina. *Croat Med J*. 2019;60(3):212-220. doi: <https://doi.org/10.3325/cmj.2019.60.212>
10. Shafey M, Anderson J, Scarvelis D, et al. Factor XIII Val34Leu variant and the risk of myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2007;97(04):635-641. doi: <https://doi.org/10.1160/TH06-09-0517>

11. Vokó Z, Bereczky Z, Katona É, et al. Factor XIII Val34Leu variant protects against coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2007;97(03):458-463. doi: <https://doi.org/10.1160/TH06-11-0676>
12. Wells PS, Anderson JL, Scarvelis DK, et al. Factor XIII Val34Leu variant is protective against venous thromboembolism: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2006;164(2):101-109. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwj179>
13. Albert MA, Pare G, Morris A, et al. Candidate genetic variants in the fibrinogen, methylenetetrahydrofolate reductase, and intercellular adhesion molecule-1 genes and plasma levels of fibrinogen, homocysteine, and intercellular adhesion molecule-1 among various race/ethnic groups: data from the Women's Genome Health Study. *Am Heart J.* 2009;157(4):777-783. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.12.012>
14. Mihaleva I, Mincheva M, Hristova-Savova M, et al. Screening for Genetic Variants Suggests β -fibrinogen -455 G/A Genotype as a Contributor to Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. 2020; PREPRINT (Version 1) available at Research Square. [Digital]. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-51215/v1>
15. Leander K, Wiman B, Hallqvist J, et al. PAI-1 level and the PAI-1 4G/5G polymorphism in relation to risk of non-fatal myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2003;89(06):1064-1071. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613409>
16. Miri S, Sheikhha MH, Dastgheib SA, et al. Association of ACE I/D and PAI-1 4G/5G polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(2):1191-1197. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00839-7>
17. Rath D, Schaeffeler E, Winter S, et al. GPlA Polymorphisms Are Associated with Outcomes in Patients at High Cardiovascular Risk. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4(2):1191-1197. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00052>
18. Khatami M, Heidari MM. Common rs5918 (PIA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease. *Arch Med Sci - Atheroscler Dis.* 2016;1(1):9-15. doi: <https://doi.org/10.5114/amsad.2016.59587>
19. Nikolajević-Starčević J, Petrović MG, Petrović D. A1/A2 polymorphism of the glycoprotein IIIa gene and diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2011;39(7):665-672. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2011.02520.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Свеклина Татьяна Сергеевна**, к.м.н., доцент [Tatiana S. Sveklina, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: Россия, 191124, Суворовский проспект, д. 63а [address: 63a Suvorovsky avenue, 191124 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9546-7049>; Scopus Author ID: 37001299900; eLibrary SPIN: 3561-6503; e-mail: Sveklinats@mail.ru

Шустов Сергей Борисович, д.м.н., профессор [Sergey B. Shustov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9075-8274>; eLibrary SPIN: 5237-2036; e-mail: sbs5555@mail.ru

Колюбаева Светлана Николаевна, д.б.н., с.н.с. [Svetlana N. Kolyubaeva, PhD in Biology, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2441-9394>; eLibrary SPIN: 2077-2557; e-mail: ksnwma@mail.ru

Кучмин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор [Alexey N. Kuchmin, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2888-9625>; eLibrary SPIN: 7787-1364; e-mail: kuchmin.63@mail.ru

Козлов Вадим Авенирович, д.б.н. [Vadim A. Kozlov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>;

Scopus Author ID: 56712299500; eLibrary SPIN: 1915-5416; e-mail: pooh12@yandex.ru

Мирошниченко Ольга Анатольевна, к.м.н. [Olga A. Miroshnichenko, MD, PhD]; e-mail: dc85@zdrav.spb.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Свеклина Т.С., Шустов С.Б., Колюбаева С.Н., Кучмин А.Н., Козлов В.А., Мирошниченко О.А. Полиморфизмы генов факторов свертывания у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 304-310. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13006>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sveklina TS, Shustov SB, Kolyubayeva SN, Kuchmin AN, Kozlov VA, Miroshnichenko OA. Polymorphism of coagulation factor genes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure with retained ejection fraction. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(4):304-310. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13006>

ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРОВ РОСТА И РЕЦЕПТОРОВ К НИМ В НЕЙРОПАТИЧЕСКИХ ЯЗВЕННЫХ ДЕФЕКТАХ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ

© Е.Ю. Комелягина^{1*}, М.Б. Анциферов¹, Е.А. Коган², Н.В. Жарков²

¹Эндокринологический диспансер, Москва

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Факторы роста (ФР) играют одну из ведущих ролей в заживлении ран. Их дефицит при синдроме диабетической стопы продемонстрирован в экспериментальных работах, в большинстве своем выполненных на острых ранах. При этом в настоящее время эффективность местной терапии ФР этой категории больных, а также показания и противопоказания к ней противоречивы и являются предметом для дискуссии. Данных о содержании ФР в язвенных дефектах при синдроме диабетической стопы различной длительности нет. Между тем полученные результаты помогут расширить представление о патогенетических механизмах течения и исходов хронических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы, находящихся на разных стадиях заживления.

ЦЕЛЬ. Проведение сравнительного анализа экспрессии ФР и рецепторов к ним в хронических незаживающих язвенных дефектах разной длительности при синдроме диабетической стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследовались 89 образцов нейропатических язвенных дефектов. Иммуногистохимический анализ биоптатов выполнялся при помощи антител к следующим ФР и их рецепторам: сосудистый эндотелиальный ФР (СЭФР), инсулиноподобный ФР (ИФР), эпидермальный ФР (ЭФР). В зависимости от длительности существования раны биоптаты были разделены на 3 группы: группа 1 — ≤90 дней, группа 2 — 91–365 дней, группа 3 — >365 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В образцах ран, длительность которых не превышала 90 дней, экспрессия ФР и рецепторов к ним была значимо выше, чем в ранах большей длительности ($p=0,0001$). Значимой разницы в количественных показателях экспрессии ФР и рецепторов к ним между ранами длительностью от 91 до 365 дней и более 365 дней не получено. Согласно данным корреляционного анализа, экспрессия СЭФР, ИФР, ЭФР и рецепторов к ним имеет значимую отрицательную зависимость от длительности существования раны ($p=0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В язвенных дефектах при нейропатической форме синдрома диабетической стопы длительностью ≤90 дней экспрессия таких ФР, как СЭФР, ИФР, ЭФР, и рецепторов к ним статистически значимо выше, чем в ранах большей длительности. Выявлена зависимость экспрессии ФР от длительности существования язвенного дефекта. Полученные данные могут объяснять различия в исходах течения хронических ран и отсутствие в ряде случаев эффекта от местной терапии ФР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром диабетической стопы; незаживающие язвенные дефекты; факторы роста; сосудистый эндотелиальный фактор роста; инсулиноподобный фактор роста; эпидермальный фактор роста

GROWTH FACTORS AND THEIR RECEPTORS IN NEUROPATHIC DIABETIC FOOT ULCERS OF DIFFERENT DURATIONS

© Elena Y. Komelyagina^{1*}, Mikhail B. Antsiferov¹, Eugenia A. Kogan², Nikolay V. Zharkov²

¹Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical State Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND. Growth factors play a leading role in wound healing. Their deficiency in diabetic foot syndrome has been demonstrated in experimental studies, most of them performed on acute wounds. At the same time, currently the effectiveness of local therapy with growth factors of this category of patients, as well as indications and contraindications to it are contradictory and are a subject for discussion. There is no data on the content of growth factors in diabetic foot ulcers of various durations. Meanwhile, the results obtained will help to expand the understanding of the pathogenetic mechanisms of the course and outcomes of diabetic foot ulcers at different stages of healing.

AIM: To evaluate the level of growth factors and their receptors in non-healing neuropathic diabetic foot ulcers of different duration.

MATERIALS AND METHODS. 89 samples of neuropathic diabetic foot ulcers were examined. Immunohistochemical analysis of biopsies was performed using antibodies to the following growth factors and their receptors: vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor (IGF), epidermal growth factor (EGF). Depending on the duration of the wound, the biopsies were divided into 3 groups: group 1 — ≤ 90 days, group 2 — 91–365 days, group 3 — > 365 days.

RESULTS. In the samples of wounds, the duration of which did not exceed 90 days, the expression of growth factors and receptors to them was significantly higher than in wounds of longer duration ($p=0.0001$). There was no significant difference

in quantitative indicators of the expression of growth factors and their receptors between wounds lasting from 91 to 365 days and more than 365 days. According to the data of correlation analysis, the expression of VEGF, IGF, EGF and their receptors has a significant negative dependence on the duration of the wound ($p=0.0001$).

CONCLUSION. In diabetic foot ulcers lasting less than 90 days, the expression of growth factors such as VEGF, IGF, EGF and their receptors is significantly higher than in wounds of longer duration. The dependence of the expression of growth factors on the duration of the ulcer was revealed. The data obtained may explain the differences in the outcomes of chronic wounds and the absence in some cases of the effect of local therapy with growth factors.

KEYWORDS: *diabetic foot syndrome; hard to heal ulcers; growth factors; vascular endothelial growth factor; insulin-like growth factor; epidermal growth factor*

ОБОСНОВАНИЕ

При сахарном диабете (СД) изменяется количество факторов роста (ФР), которые участвуют в процессе заживления [1]. Следует отметить, что данных, объективизирующих дефицит ФР у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС), немного. В указанном аспекте в обзорных работах [2, 3] обсуждается недостаточное количество инсулиноподобного ФР (ИФР), трансформирующего ФР β (ТФР- β), ФР нервов, тромбоцитарного ФР, сосудистого эндотелиального ФР (СЭФР) [4–6]. При этом к одному из существенных по своим негативным последствиям воздействий на процесс заживления хронических ран при СДС относится разрушающее действие протеаз, уровень которых у больных с СД значительно превышает нормальные показатели. Протеолизу подвергаются не только ФР, воздействующие на синтез и пролиферацию компонентов грануляционной ткани, но и рецепторы к ним [7, 8]. Таким образом, эти биологически активные вещества становятся неактивными и процесс репарации язв замедляется.

Следует отметить, что большинство работ, изучающих особенности заживления хронических ран при СДС, выполняются в эксперименте и на острых ранах [2]. Между тем, несмотря на универсальность процесса заживления ран, хронические раны по многим параметрам значительно отличаются от острых. Кроме того, нельзя исключить, что молекулярный состав незаживающей раны длительностью несколько недель будет отличаться от такового в ране длительностью более 12 мес. Работ, оценивающих содержание ФР в ране в зависимости от длительности ее существования, нет.

ЦЕЛЬ

Проведение сравнительного анализа экспрессии ФР и рецепторов к ним в хронических незаживающих язвенных дефектах разной длительности при синдроме диабетической стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. В исследовании приняли участие пациенты, обратившиеся за помощью в отделение диабетической стопы ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы».

Время исследования. Были проанализированы образцы нейропатических язвенных дефектов больных с СДС в период с 01.2014 г. по 12.2018 г.

Исследуемые популяции

Критерии включения в исследование были следующими:

- СД 1 или 2 типа;
- возраст старше 18 лет;
- наличие нейропатического язвенного дефекта I–II степени по Вагнеру;
- отсутствие клинических признаков инфекционно-воспалительного процесса;
- подписанное информированное согласие.

Дизайн исследования

Одноцентровое сравнительное исследование.

Способ формирования выборки

Сплошной.

Методы

Всем пациентам при первичном обращении проводилось стандартное обследование состояния периферической чувствительности и магистрального кровотока [9]. Вибрационная чувствительность оценивалась при помощи биотезиометра на уровне 1-х плюснефаланговых сочленений обеих стоп. Полученные значения выражались в вольтах (В). Значения более 25 В соответствовали выраженной нейропатии. Состояние коленных и ахилловых рефлексов проводилось по стандартной методике с использованием неврологического молоточка. Для суммарной оценки состояния болевой, температурной, тактильной чувствительности, коленных и ахилловых рефлексов вычислялся нейропатический дисфункциональный счет (шкала НДС). Значения ≥ 14 баллов соответствовали выраженной нейропатии [10]. Состояние магистрального кровотока оценивалось при помощи пальпации тибиальных артерий с проведением ультразвуковой доплерографии и вычислением лодыжечно-плечевого индекса. По показаниям выполнялись ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей и транскутанная оксиметрия пораженной стопы [9].

Местное лечение язвенных дефектов проводилось в соответствии со стандартами оказания помощи больным с нейропатической формой СДС и включало в себя назначение режима разгрузки пораженной конечности, иссечение окружающего рану гиперкератоза, промывание раствором антисептика, механическое удаление

некротических масс, наложение перевязочного средства. В качестве перевязочных средств использовались мажевые повязки, содержащие 10% повидон-йод, в случае умеренно или обильно экссудующих ран применялись покрытия, содержащие альгинаты или гидроволокна [9].

Морфологические методы исследования

Биопсийный материал забирался из краев и из центра раны после промывания ее физиологическим раствором и очищения от некротических масс. Скальпелем срезался верхний слой раны в объеме до 0,5 см³, фиксировался в 10% нейтральном растворе формалина и заливался в парафин. Серийные парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимические реакции ставились по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в ретривере на серийных парафиновых срезах биоптата раны. Блокирование эндогенной пероксидазы проводилось 3% пероксидом водорода в депарафиновых срезах. В качестве первичных специфических антител использовались антитела к СЭФР (Мо anti-Hu, клон VG1, Dako) и рецепторам к нему (СЭФР_p; Rb anti-Hu, поликлональные, Abcam), ИФР (Rb anti-Hu, поликлональные, Abcam) и рецепторам к нему (ИФР_p; Мо anti-Hu, клон JWB902, LifeSpan BioSciences), ЭФР (Rb anti-Hu, поликлональные, Abcam) и рецепторам к нему (ЭФР_p; Мо anti-Hu, клон H11, Dako). Для визуализации результатов иммуногистохимической реакции использовалась система детекции N-Histofine® Simple Stain MAX PO (MULTI; Nichirei, Япония).

Результаты иммуногистохимических реакций оценивались качественно по количеству клеток, экспрессирующих ФР и рецепторы к ним, и количественно по проценту окрашенных клеток на 300 клеток одного вида, принятых за 100%, и выражались в баллах. В табл. 1 отражена оценка образца в баллах в зависимости от экспрессии того или иного ФР и рецепторов к нему.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS, версия 17.0.

Непрерывные показатели представлены как средние со стандартным отклонением ($M \pm SD$), качественные величины — как абсолютное число с его процентным

Таблица 1. Оценка в баллах образцов в зависимости от экспрессии факторов роста и рецепторов к ним

Выставляемый балл	Экспрессия ФР или рецепторов к нему, %
1	≤10
2	11–20
3	21–30
4	>31

Примечание. ФР — фактор роста.

выражением (n, %). Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA применялся для сравнения групп с непрерывными значениями, критерий χ^2 вычислялся при сравнении групп с номинальными переменными. Для выявления уровня межгрупповой значимости использовался post hoc множественный тест Tukey. Применение теста Tukey возможно только для сравнения групп с непрерывными значениями однофакторным дисперсионным анализом ANOVA. Для изучения возможного значимого взаимного влияния параметров выполнялся корреляционный анализ. Применялся коэффициент корреляции Пирсона. Разница считалась значимой при уровне $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы» (Протокол № 34 от 20.10.2013 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биоптаты из язвенных дефектов были разделены на 3 группы в зависимости от длительности существования ран: ≤90 дней (группа 1) — 63 образца; 91–365 дней (группа 2) — 17 образцов; >365 дней (группа 3) — 9 образцов. В табл. 2 приведены данные клинических параметров обследуемых групп.

Таким образом, сравнительный анализ выявил, что больные с разной длительностью язвенных дефектов были сопоставимы по таким клиническим характеристикам, как возраст, пол, тип СД и его длительность, уровень контроля углеводного обмена, наличие и степень тяжести периферической полинейропатии.

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических параметров обследуемых групп

Параметр	Группа 1 (n=63)	Группа 2 (n=17)	Группа 3 (n=9)	P
Возраст, лет	57,9±8,75	58,1±9,35	61,4±6,15	0,52
Пол (М/Ж), n (%)	44/19 (70/30)	12/5 (71/29)	3/6 (33/67)	0,09
Тип СД (1/2), n (%)	9/54 (14/86)	4/13 (24/76)	1/8 (11/89)	0,6
Длительность СД, годы	15,0±11,0	14,0±8,2	14,2±8,8	0,23
HbA _{1c} , %	8,22±1,72	8,49±1,25	7,66±1,2	0,51
Вибрационная чувствительность, вольты	49,0±10,0	48,0±11,0	48,0±10,0	0,12
НДС, баллы	14±3,8	14,5±4,4	13,7±4,7	0,55

Примечание. Данные представлены как среднее со стандартным отклонением ($M \pm SD$). HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; Ж — женщины; М — мужчины; НДС — нейропатический дисфункциональный счет; СД — сахарный диабет.

Таблица 3. Соотношение клеток, экспрессирующих факторы роста и рецепторы к ним, в грануляционной ткани образцов нейропатических язвенных дефектов различной длительности (качественная оценка)

Параметр, n (%)	Группа 1 (n=63)	Группа 2 (n=17)	Группа 3 (N=9)	P
СЭФР	45 (71,4)	5 (29,4)	1 (11,1)	0,0001
СЭФР_р	45 (71,4)	4 (23,5)	0 (0)	0,0001
ИФР	43 (68,3)	1 (5,9)	0 (0)	0,0001
ИФР_р	43 (68,3)	1 (5,9)	0 (0)	0,0001
ЭФР	43 (68,3)	1 (5,9)	0 (0)	0,0001
ЭФР_р	42 (66,7)	1 (5,9)	1 (11,1)	0,0001

Примечание. Данные представлены как абсолютная величина и процентное отношение (n, %). СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста; СЭФР_р — рецепторы к сосудистому эндотелиальному фактору роста; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ИФР_р — рецепторы к инсулиноподобному фактору роста; ЭФР — эпидермальный фактор роста; ЭФР_р — рецепторы к эпидермальному фактору роста.

Таблица 4. Показатели экспрессии факторов роста и их рецепторов в грануляционной ткани образцов нейропатических язвенных дефектов различной длительности (количественная оценка)

Параметр, n (%)	Группа 1 (n=63)	Группа 2 (n=17)	Группа 3 (N=9)	P
СЭФР, баллы	3,27±2,36	0,71±1,21	0,22±0,67	0,0001*
СЭФР_р, баллы	2,98±2,18	0,59±1,18	0,0±0,0	0,0001*
ИФР, баллы	2,00±1,76	0,12±0,49	0,0±0,0	0,0001*
ИФР_р, баллы	1,81±1,51	0,12±0,49	0,0±0,0	0,0001*
ЭФР, баллы	1,65±1,32	0,12±0,49	0,0±0,0	0,0001*
ЭФР_р, баллы	1,59±1,3	0,12±0,49	0,0±0,0	0,0001*

Примечание. Данные представлены как среднее со стандартным отклонением (M±SD). * — разница значима между группами 1 и 2, 1 и 3. СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста; СЭФР_р — рецепторы к сосудистому эндотелиальному фактору роста; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ИФР_р — рецепторы к инсулиноподобному фактору роста; ЭФР — эпидермальный фактор роста; ЭФР_р — рецепторы к эпидермальному фактору роста.

Сравнительный анализ экспрессии ФР и рецепторов к ним представлен в табл. 3 и 4, на рис. 1.

По данным, представленным в табл. 3, количество клеток, экспрессирующих ФР и рецепторы к ним, значительно выше в ранах с длительностью существования до 90 дней (3 мес).

Таким образом, по данным представленным в табл. 4 и рис. 1, в образцах ран, длительность существования ко-

торых не превышала 90 дней, экспрессия ФР и рецепторов к ним была значимо выше, чем в ранах большей длительности. Значимой разницы в количественных показателях экспрессии ФР и рецепторов к ним между ранами длительностью 91–365 дней и >365 дней не получено.

Для выявления взаимосвязи между экспрессией ФР и длительностью существования язвенного дефекта был выполнен корреляционный анализ зависимости между

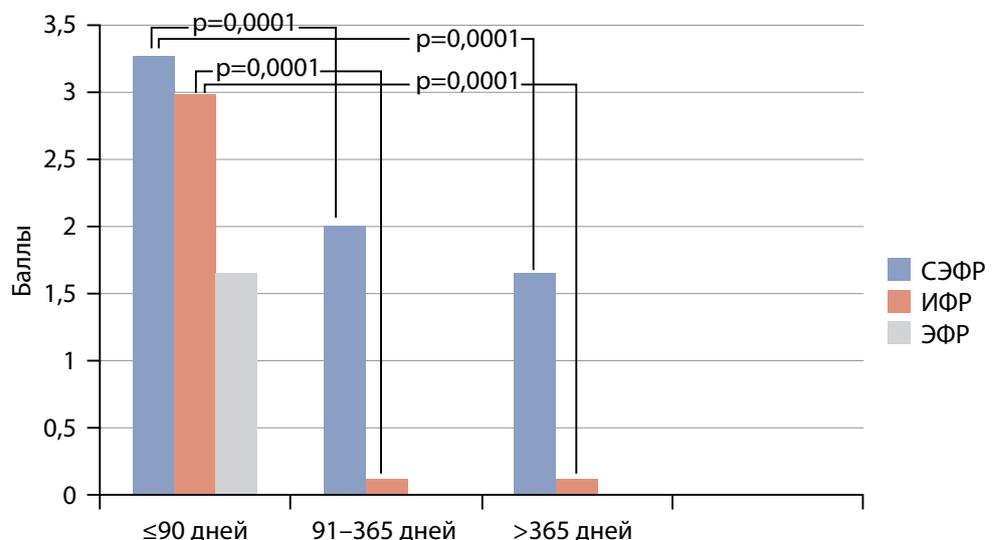


Рисунок 1. Показатели экспрессии факторов роста в язвенных дефектах разной длительности.

Примечание. СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ЭФР — эпидермальный фактор роста.

Таблица 5. Корреляция между экспрессией факторов роста, рецепторов к факторам роста и длительностью существования язвенного дефекта

Экспрессия факторов роста и рецепторов к ним	Коэффициент корреляции с длительностью существования раны	p
СЭФР	-0,376	0,0001
СЭФР_p	-0,390	0,0001
ИФР	-0,360	0,0001
ИФР_p	-0,378	0,0001
ЭФР	-0,389	0,0001
ЭФР_p	-0,341	0,0001

Примечание. СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста; СЭФР_p — рецепторы к сосудистому эндотелиальному фактору роста; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ИФР_p — рецепторы к инсулиноподобному фактору роста; ЭФР — эпидермальный фактор роста; ЭФР_p — рецепторы к эпидермальному фактору роста.

экспрессией ФР и их рецепторов и длительностью существования раны. Данные представлены в табл. 5.

Согласно данным корреляционного анализа, экспрессия СЭФР и рецепторов к нему, рецепторов к ИФР, ЭФР и рецепторов к нему имеет значимую отрицательную зависимость от длительности существования раны, т.е. чем меньше длительность существования раневого дефекта, тем больше экспрессия ФР и рецепторов к ним. На рис. 2 изображена экспрессия СЭФР в ране длительностью <90 дней (рис. 2а), от 91 до 365 дней (рис. 2б), >365 дней (рис. 2в). Отчетливо

видна разница в количестве экспрессирующих СЭФР клеток в ранах разной длительности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании выявлено, что экспрессия различных ФР и рецепторов к ним значимо выше в образцах язвенных дефектов длительностью менее 3 мес. Это первая работа в мировой практике по оценке данного параметра в ранах различной длительности.

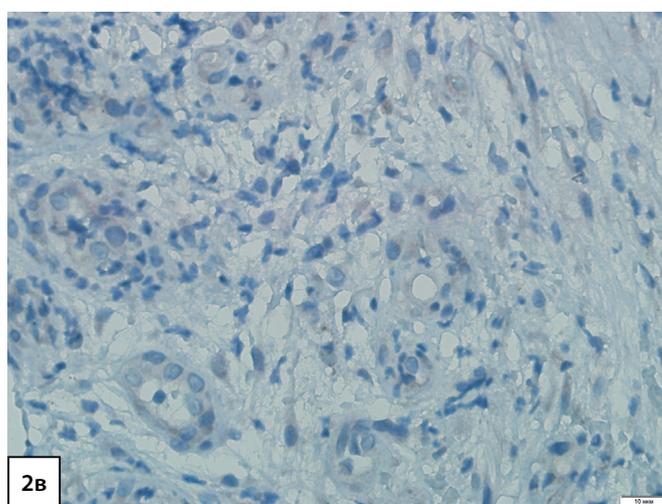
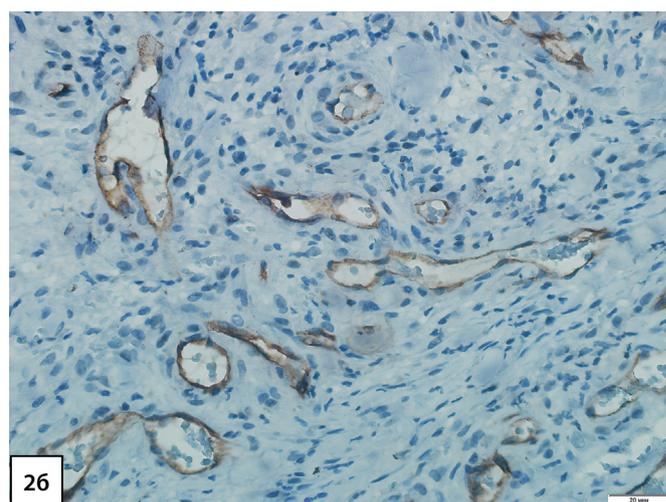
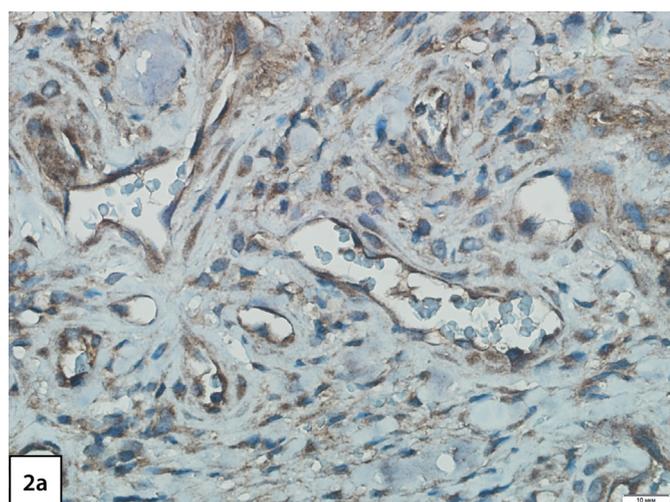


Рисунок 2. Микропрепараты экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) в ранах разной длительности (окраска гематоксилином и эозином; экспрессированные клетки окрашены в коричневый цвет).

2а. Экспрессия СЭФР в ранах длительностью <90 дней. 2б. Экспрессия СЭФР в ранах длительностью от 90 до 365 дней. 2в. Экспрессия СЭФР в ранах с длительностью существования >365 дней.

Для возможного объяснения полученных результатов следует обратиться к процессу заживления ран. Нарушение целостности кожных покровов, независимо от этиологии, проходит следующие стадии: воспаление, регенерация, эпителизация. При неосложненном течении длительность 1-й фазы (воспаление) не превышает 3–5 сут, 2-й (регенерация) — может достигать 30 дней, а 3-й (эпителизация) — растягивается на многие месяцы. Для адекватного процесса заживления патофизиологические механизмы, заложенные в каждой фазе, должны быть реализованы в полной мере. Так, для адекватного синтеза грануляционной ткани (2-я фаза) рана должна быть полностью очищена от микробных агентов в фазу воспаления. В ней должны присутствовать в необходимом количестве ФР и рецепторы к ним. При этом ведущая роль ФР в процессе заживления, особенно в фазе синтеза грануляционной ткани и эпителизации, не вызывает сомнения. Одним из источников большинства ФР являются активированные тромбоциты и клетки воспаления, в частности макрофаги, играющие ключевую роль как в 1-й фазе заживления, так и в инициации процессов синтеза грануляционной ткани в фазе пролиферации. Тромбоциты активируются и деградируют на ранних этапах процесса заживления в ответ на повреждение. Как уже указывалось выше, длительность фазы воспаления в норме не превышает 3–5 дней, но при хронизации процесса значительно удлиняется. С учетом полученных данных мы можем предположить, что тромбоциты, являясь одним из источников ФР, через длительный срок от момента возникновения раны уже не активны и не могут их синтезировать. Вторым важным продуцентом ФР являются макрофаги. При этом ФР вырабатывают макрофаги с фенотипом M2 [11, 12]. Показано, что дисбаланс M1/M2 в сторону преобладания M1 приводит к хронизации процесса заживления и замедленной репарации [13, 14]. Учитывая, что в исследуемых группах отмечается значительное превышение сроков заживления по сравнению с показателями в норме, можно сделать предположение о наличии у макрофагов дисбаланса M1/M2 и, как следствие, сниженного количества ФР. Таким образом, в ранах, существующих более 3 мес, уже нет эндогенных источников синтеза ФР. При этом речь идет не только о макрофагах, но и о компонентах грануляционной ткани (капиллярная сеть и фибробласты), которые в длительно существующих ранах замещаются фиброзом. Таким образом, чем дольше существует рана, тем меньше в ней сохраняются клетки, ответственные за синтез ФР, что и продемонстрировано в данной работе. Помимо значимо сниженного количества ФР, в ранах, существующих более 90 дней, крайне низкое содержание рецепторов к ФР, а в язвенных дефектах длительностью более 365 дней они (рецепторы к ФР) не определяются. В этой связи вызывает вопрос целесообразность назначения ФР для ускорения заживления таких ран.

Продолжительность существования язвенного дефекта до обращения за специализированной помощью является одним из ключевых параметров как исхода течения, так и сроков его заживления. В международных рекомендациях максимально быстрое обращение за специализированной медицинской помощью выделено в отдельный пункт, относящийся к профилактике ампутаций нижних конечностей. При этом следует отметить, что эта рекомендация основана в основном на мнении экспертов, а не на научно обоснованных доказательствах [15]. По нашим данным, длительность существования язвенного дефекта имеет принципиальное значение и оказывает статистически значимое влияние как на само заживление, так и на его сроки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные дают возможность сделать вывод о том, что содержание ФР и рецепторов к ним в нейропатических язвенных дефектах при СДС зависит от длительности существования хронической раны. Содержание таких факторов роста, как СЭФР, ИФР, ЭФР, и рецепторов к ним в язвенных дефектах длительностью до 90 дней статистически значимо выше, чем в хронических ранах, существующих более длительный срок. Выявленные различия позволяют объективизировать необходимость максимально быстрого обращения пациентов с СДС за специализированной помощью. Полученные различия могут значимо влиять на исход течения язвенного дефекта, сроки его заживления при назначении лечения в специализированном лечебном учреждении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования учреждения.

Конфликт интересов. Явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием статьи, нет.

Участие авторов. Комелягина Е.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор клинического материала, отбор пациентов, обзор публикаций по теме статьи, обработка и анализ полученных данных, написание текста; Анциферов М.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование, финальное утверждение рукописи; Коган Е.А. — концепция исследования, выполнение морфологических исследований, утверждение финальной рукописи; Жарков М.Е. — подготовка биопсийных материалов к выполнению морфологических исследований.

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

- Blakytyn R, Jude E. Altered molecular mechanisms of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2009;8(2):95-104. doi: <https://doi.org/10.1177/1534734609337151>
- Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(6):594-608. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01773.x>
- Bruhn-Olszewska B, Korzon-Burakowska A, Gabig-Cimińska M, et al. Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome. *Acta Biochim Pol*. 2012;59(4):507-513. doi: https://doi.org/10.18388/abp.2012_2085
- Zhou K, Ma Y, Brogan MS. Chronic and non-healing wounds: The story of vascular endothelial growth factor. *Med Hypotheses*. 2015;85(4):399-404. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.06.017>
- Jude EB, Blakytyn R, Bulmer J, et al. Transforming growth factor-beta 1, 2, 3 and receptor type I and II in diabetic foot ulcers. *Diabet Med*. 2002;19(6):440-447. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00692.x>

6. Blakytty R, Jude EB, Martin Gibson J, et al. Lack of insulin-like growth factor 1 (IGF1) in the basal keratinocyte layer of diabetic skin and diabetic foot ulcers. *J Pathol.* 2000;190(5):589-594. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200004\)190:5<589::AID-PATH553>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200004)190:5<589::AID-PATH553>3.0.CO;2-T)
7. Trengove NJ, Stacey MC, Macauley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen.* 1999;7(6):442-452. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1999.00442.x>
8. McCarty SM, Percival SL. Proteases and delayed wound healing. *Adv Wound Care.* 2013;2(8):438-447. doi: <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0370>
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №S1. — С.1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
10. Boulton AJM, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 1998;15(6):508-514. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199806\)15:6<508::AID-DIA613>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199806)15:6<508::AID-DIA613>3.0.CO;2-L)
11. Sheehan P, Jones P, Caselli A, et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1879-1882. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1879>
12. Song E. Influence of alternatively and classically activated macrophages on fibrogenic activities of human fibroblasts. *Cell Immunol.* 2000;204(1):19-28. doi: <https://doi.org/10.1006/cimm.2000.1687>
13. Sunderkotter C, Goebler M, Schulze-Osthoff K, et al. Macrophage-derived angiogenesis factors. *Pharmacol Ther.* 1991;51(2):195-216. doi: [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(91\)90077-y](https://doi.org/10.1016/0163-7258(91)90077-y)
14. Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med.* 2011;13(6):e23. doi: <https://doi.org/10.1017/S1462399411001943>
15. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* 2007;50(1):18-25. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0491-1>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Комелягина Елена Юрьевна**, к.м.н. [**Elena Y. Komelyagina**, PhD]; адрес: Россия, 119034, Москва, ул. Пречистенка, д. 37 [address: 37 Prechistenka street, 119034 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0798-0139>; eLibrary SPIN: 2847-1270; e-mail: komelelena@yandex.ru

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

Коган Евгения Александровна, д.м.н., профессор [Evgeniya A. Kogan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>; eLibrary SPIN: 2709-2449; e-mail: koganevg@gmail.com

Жарков Николай Владимирович [Nikolay V. Zharkov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>; eLibrary SPIN: 8812-9731; e-mail: nickzharkov@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б., Коган Е.А., Жарков Н.В. Экспрессия факторов роста и рецепторов к ним в нейропатических язвенных дефектах различной длительности // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 311-317. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13009>

TO CITE THIS ARTICLE:

Komelyagina EY, Antsiferov MB, Kogan EA, Zharkov NV. Growth factors and their receptors in neuropathic diabetic foot ulcers of different durations. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(4):311-317. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13009>

АССОЦИАЦИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА В РАЦИОНЕ ПИТАНИЯ С РИСКОМ ФАТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ЛИЦ С НАЛИЧИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

© А.К. Кунцевич*, О.Д. Рымар, С.В. Мустафина, Г.И. Симонова, Л.В. Щербакова, Е.Г. Веревкин, А.О. Щетинина, С.К. Малютина

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

ОБОСНОВАНИЕ. Питание является одним из факторов, влияющих на состояние здоровья населения. Одним из питательных компонентов в рационе является холестерин пищи, источником которого являются в основном мясные продукты и яйца. К настоящему времени нет достаточно однозначного ответа о наличии связи потребления холестерина с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что определяет актуальность исследования этого вопроса.

ЦЕЛЬ. Изучить ассоциацию холестерина продуктов питания с риском фатальных исходов от ССЗ у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

МЕТОДЫ. Базовое исследование проведено в рамках проекта HAPIEE в 2003–2005 гг. Период наблюдения за когортой, в т.ч. за лицами с СД2, длился с 2003–2005 гг. по 31 декабря 2018 г. и составил в среднем 12,8 года, средний возраст для лиц обоего пола — $58,1 \pm 6,6$ года. Данные по фактическому питанию были получены при опросе 678 участников с использованием вопросника по оценке частоты потребления пищевых продуктов и включали информацию по 147 продуктам. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS v.13.0. Для сравнения двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни U. Оценка отношения рисков (HR) проведена с использованием регрессии Кокса. Критический уровень статистической значимости различий принимался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Было установлено, что у лиц с наличием СД2 (45–69 лет) риск фатального исхода от ССЗ в третьем тертиле потребления холестерина питания/1000 ккал по сравнению с первым тертилем увеличивался на 56% ($p=0,009$). Анализ потребления куриных яиц/1000 ккал в рационе питания показал повышение риска смерти от ССЗ в максимальном тертиле на 52% ($p=0,003$). Потребление мясных продуктов/1000 ккал не было связано с риском смерти от ССЗ ($p=0,361$) в тертилях потребления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В обследованной когорте жителей Новосибирска с историей СД2 высокий уровень холестерина (505 мг/день в максимальном тертиле) в рационе питания был значимо связан с повышением риска смерти от ССЗ. Результаты данной работы могут свидетельствовать о возможной связи продуктов с высоким содержанием холестерина (яйца, мясо) с повышением риска смерти у лиц с СД2, указывая на необходимость для лиц с СД более строгого контроля уровня холестерина и более оптимального типа диеты для данной категории населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; холестерин пищи; сердечно-сосудистые заболевания

ASSOCIATION OF DIETARY CHOLESTEROL INTAKE WITH THE RISK OF FATAL CARDIOVASCULAR EVENTS IN INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETES

© Aleksandr K. Kuntsevich*, Oksana D. Ryamar, Svetlana V. Mustafina, Galina I. Simonova, Liliya V. Shcherbakova, Evgeny G. Verevkin, Anna O. Shchetinina, Sofia K. Malyutina

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

BACKGROUND: Nutrition is one of the factors affecting the health of a population. One of the nutritional components in the diet is dietary cholesterol, which comes from meat products and eggs. To date, there is no unequivocal answer about the presence of a relationship between cholesterol consumption and the risk of cardiovascular diseases, which determines the relevance of the study of this issue.

AIM: To study the association of dietary cholesterol with the risk of fatal outcomes from cardiovascular disease (CVD) in individuals with type 2 diabetes mellitus (DM2).

MATERIALS AND METHODS: The baseline study was carried out within the framework of the HAPIEE project in 2003–2005. The period of observation of the cohort, incl. for persons with DM2 lasted from 2003–2005 to December 31, 2018 and averaged 12.8 years, the average age for both sexes was 58.1 ± 6.6 years. Data on actual nutrition were obtained from a survey of 678 participants using a questionnaire to assess the frequency of food intake and included information on 147 products. Statistical data processing was carried out using the SPSS v.13.0 application package. To compare independent paired

groups of variables, the nonparametric Mann-Whitney U test was used. The risk ratio (HR) was estimated using Cox regression. The critical level of statistical significance of differences was taken at $p < 0.05$.

RESULTS: It was found that in individuals with DM2, the risk of a fatal outcome from CVD in the maximum tertile of dietary cholesterol intake/1000 kcal increased by 56% compared with controls ($p = 0.009$). An analysis of the consumption of chicken eggs/1000 kcal in the diet showed an increase in the risk of death from CVD in the maximum tertile of by 52% ($p = 0.003$). Consumption of meat products/1000 kcal was not associated with the risk of death from CVD ($p = 0.361$).

CONCLUSION: In the surveyed cohort of Novosibirsk residents with a history of DM2, high dietary cholesterol levels (505 mg/day in the maximum tertile) in the diet were significantly associated with an increased risk of death from CVD. The results of this study may suggest a possible association of high-cholesterol foods with an increased risk of death in people with type 2 diabetes, pointing to the need for people with diabetes to control their dietary cholesterol levels and more optimal type of diet for this population.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; food cholesterol; cardiovascular diseases

ВВЕДЕНИЕ

Холестерин (ХЛС) является распространенным веществом в рационе человека, который обеспечивает около 30% потребности организма (70% синтезируется в печени). Основными источниками ХЛС являются мясные продукты и яйца [1].

Результаты проведенных метаанализов возможной связи ХЛС, поступающего с пищей, с риском фатального исхода от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) к настоящему моменту не дают однозначного ответа. Такое положение может быть связано с неоднородностью доступных исследований, трудностями в проведении и интерпретации данных, направленных на выявление независимого влияния ХЛС в составе рациона на риск ССЗ, а также с недостаточным объемом данных. К этому можно добавить отсутствие четких данных о связи уровня потребления ХЛС пищи с концентрацией ХЛС крови [1–4]. Другими факторами, которые могут влиять на результаты, могут быть этническая принадлежность и образ жизни, связанные с различными уровнями потребления ХЛС [5].

Исследования по этой теме продолжают. Было показано наличие значимой связи ХЛС, поступающего с пищей, с риском ССЗ в двух больших исследованиях популяции США [6, 7]. В большинстве работ, помимо оценки связи ХЛС пищи с риском смерти, авторы рассматривали и возможную связь потребления населением продуктов, богатых ХЛС, в том числе яиц.

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования было изучение ассоциации ХЛС рациона питания с риском фатального сердечно-сосудистого исхода у лиц с наличием сахарного диабета 2 типа (СД2), а также с потреблением яиц и мясных продуктов населения г. Новосибирска.

МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Работа выполнена на материале российской ветви международного исследования НАРИЕЕ: «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе». Объектом исследования НАРИЕЕ явилась представительная популяционная выборка жителей 45–69 лет двух административных районов г. Новосибирска, типичных как для Новосибирска, так и для других крупных промышленных

городов Сибири. Период наблюдения за когортой длился с 2003–2005 гг. по 31 декабря 2018 г. и составил в среднем 12,8 года (min — 1,1; max — 16,0 года).

Исследуемая выборка

Выборка была сформирована на основе избирательных списков с использованием таблиц случайных чисел. Общий объем выборки из генеральной совокупности определен протоколом проекта НАРИЕЕ. С 2003 по 2005 г. сотрудниками НИИ терапии СО РАМН (с 2017 г. — НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН) проведено обследование 9360 мужчин и женщин в указанном возрасте (принципиальные исследователи Новосибирского центра — акад. Ю.П. Никитин, проф. С.К. Малютина). Отклик составил 61% [8]. Из 9360 обследованных СД2 был у 982 человек. Исключены из настоящего анализа лица с СД2, имевшие в анамнезе на момент базового обследования нефатальный инфаркт миокарда и/или мозговой инсульт, — 139 человек, лица, у которых за наблюдаемый период причиной смерти явились не ССЗ, — 123 человека, а также 39 человек, о которых не получено информации за период наблюдения — всего 301 человек. Таким образом, в анализ включены данные базового обследования 681 человека с СД2 (284 мужчины, 397 женщин). Фатальные случаи, произошедшие за наблюдаемый период, были идентифицированы путем комбинации нескольких источников информации. Проводили выкопировку данных из «Медицинских свидетельств о смерти», полученных в Отделе регистрации актов гражданского состояния о смерти по г. Новосибирску (загс). Также собирали информацию о фатальных событиях при проведении повторных скринингов в 2006–2008 гг. и 2015–2017 гг. и двух почтовых опросов. Причины сердечно-сосудистой смерти были установлены в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра — I (0–99). За период наблюдения фатальный исход от ССЗ имел место у 207 человек (107 мужчин и 100 женщин). Всем участникам проекта на базовом скрининге проведено обследование, которое включало антропометрические измерения (рост, вес, расчет индекса массы тела (ИМТ)), сбор информации с помощью структурированного вопросника проекта НАРИЕЕ о наличии СД2, о наличии артериальной гипертензии (АГ), уровне образования, семейном положении, статусе курения, физической активности [9]. Для оценки фактического питания использовали адаптированный вопросник по определению частоты потребления пищевых продуктов [10].

В анкету были включены 147 продуктов. Питание оценивали за предшествующие 3 мес при ответе на 9 вопросов по частоте потребления порции определенного продукта — от «никогда или реже одного раза в месяц» до «до шести и более раз в день», опрос проводил подготовленный интервьюер, данные по питанию были получены у 678 участников.

Дизайн исследования

1. Кросс-секционное одномоментное исследование с 2003 по 2005 гг.: формирование когорты участников обследования с наличием СД2; анализ данных структурированных вопросников проекта HAPIEE, антропометрическое исследование, биохимический анализ крови.
2. Одноцентровое наблюдательное когортное проспективное исследование с 2003–2005 по декабрь 2018 гг.: регистрация «конечных точек» о фатальных событиях.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS v.13.0. Оценка нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием теста Колмогорова–Смирнова. По результатам проверки для сравнения двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни U. Данные представлены в виде медианы и квартилей – Me [Q25; Q75]. Оценка отношения рисков (HR) проведена с использованием модели регрессии Кокса с учетом влияющих факторов: тертили потребления исследованных компонентов питания, пол, возраст, энергетическая ценность (ЭЦ) питания, ИМТ, уровень образования (ниже среднего, среднее, высшее), семейное положение (одинок/живет с партнером), курение (курит/не курит), АГ, физическая активность (количество часов занятия спортом в неделю). Критический уровень статистической значимости различий принимался при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Данное исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 118а от 17.12.2018). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследованной когорте населения г. Новосибирска с наличием СД2 потребление ХЛС в рационе питания было выше нормы и составило 372 мг/день (рекомендовано 300 мг/день [11]). Уровень липидов крови был выше нормы: общий холестерин крови (ОХС) — 262 мг/дл (норма < 200 мг/дл), триглицеридов крови (ТГ) — 207 мг/дл (норма — < 150 мг/дл), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) крови — 112 мг/дл (норма для лиц с СД среднего риска $< 100,5$ мг/дл) [12]. При сравнении группы лиц с/без фатального сердечно-сосудистого исхода у пациентов с фатальным исходом средний возраст был на 4 года выше, ЭЦ питания на 121 ккал ниже, а ИМТ значительно не различался. Потребление всех мясных продуктов в расчете на 1000 ккал ЭЦ питания, а также отдельно красного мяса

(говядины, свинины, баранины) и курицы значительно не различалось между группами с фатальным исходом и без. Потребление куриных яиц было значительно выше в группе с фатальным исходом. Также в этой группе потребление как ХЛС всех продуктов питания в расчете на 1000 ккал, так и ХЛС из яиц на 1000 ккал было значительно выше. Показатели липидов крови у лиц с фатальным исходом, по сравнению с группой без фатального исхода, значительно не различались, за исключением ТГ — у лиц с фатальным исходом имело место более низкое значение. Доли (%) вклада белков, жиров и углеводов в рацион питания в обеих группах населения не различались, можно отметить, что питание в обеих группах отличалось от рекомендованных показателей — повышенное потребление жиров и пониженное потребление углеводов (табл. 1).

Было установлено, что при разделении на тертили потребления ХЛС/1000 ккал у лиц в третьем тертиле, по сравнению с первым, наблюдалось значительно более высокое потребление яиц — в 5,7 раза (менее 1 яйца vs ≈ 5 штук в неделю, $p < 0,001$), а также мясных продуктов на 34% ($p < 0,001$). Важно отметить, что уровень липидов крови — ОХС, ТГ, ЛПВП и ЛПНП значительно не различался между лицами в 1 тертиле потребления ХЛС пищи и в 3 тертиле. В рационе питания в 3 тертиле потребления ХЛС/1000 ккал отмечались более низкая доля потребления углеводов и более высокая доля потребления белков и жиров (табл. 2).

При разделении на тертили потребления куриных яиц/1000 ккал в 3 тертиле количество потребляемых яиц было в разы выше по сравнению с 1 тертилем, при этом потребление мясных продуктов между группами значительно не различалось. Величина потребления ХЛС пищи также была значительно выше в 3 тертиле по сравнению с минимальным тертилем, показатели липидов крови значительно не различались. Вклад общих углеводов в рацион питания в 3 тертиле потребления куриных яиц/1000 ккал не различался при сравнении с 1 тертилем. Доля (%) белков и жиров между 1 и 3 тертилями не различалась (табл. 3).

В тертилях потребления мясных продуктов/1000 ккал: величина потребляемого ХЛС в пище была выше в 3 тертиле в сравнении с 1 тертилем; количество потребляемых яиц в 1 и 3 тертилях было равным. Показатели липидов крови не различались в изучаемых тертилях потребления мясных продуктов. В 3 тертиле, по сравнению с 1 тертилем, отмечались более низкая доля потребления углеводов и более высокая доля потребления белков и жиров (табл. 4).

Анализ связи потребления ХЛС/1000 ккал в составе рациона питания с риском фатального исхода от ССЗ проведен с использованием модели регрессии Кокса при учете влияющих факторов (табл. 5). Было установлено, что высокое потребление ХЛС в 3 тертиле по сравнению с 1 тертилем было связано с повышением риска сердечно-сосудистой смерти на 56%, $p = 0,009$.

Был проведен также анализ связи потребления продуктов с высоким содержанием ХЛС — куриных яиц и мясных продуктов с риском фатального исхода от ССЗ в изучаемой когорте. В максимальном тертиле потребления яиц/1000 ккал, по сравнению с минимальным, выявлено повышение риска фатального исхода от ССЗ на 64%, $p = 0,003$.

Потребление мясных продуктов/1000 ккал (г/день) в рамках нашего исследования не оказало значимой ассоциации с риском смерти от ССЗ (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность СД2 среди жителей Новосибирска (45–69 лет) составила 11,3% и не различалась между мужчинами и женщинами [13]. Ранее мы отметили, что фактическое питание жителей Новосибирска в данной возрастной группе является несбалансированным и не соответствующим рекомендациям по питанию [14].

У лиц с СД2 средний уровень потребления ХЛС пищи составил 372,0 мг/день, доля лиц, в рационе питания которых потребление ХЛС с пищей было более 300 мг/день, составила 59,7%. Полученные данные близки к показателям потребления ХЛС рациона питания населения г. Новосибирска (45–69 лет, n=9322) — 382 мг/день (62% лиц, у которых уровень потребления ХЛС пищи более 300 мг/день).

Для сравнения: среднее потребление ХЛС населением США старше 20 лет (n=5047) составило в общем 293 мг/день. Доля лиц, потреблявших ХЛС >300 мг/день, составила 39% [5]. В странах Восточной

Таблица 1. Исходные базовые показатели возраста, энергетической ценности питания, индекса массы тела, потребления яиц и мясных продуктов, в рационе питания холестерина, биохимические показатели крови у жителей г. Новосибирска с наличием сахарного диабета 2 типа

Показатели	Общая выборка	Без фатального исхода ССЗ	Фатальный исход ССЗ	P
	n=678	n=471	n=207	
	Me [Q25; Q75]			
Возраст, лет	60,0 [54,0; 65,3]	58,1 [52,5; 64,1]	64,1 [58,2; 67,3]	<0,001
ЭЦ, ккал/день	2298 [1887; 2838]	2340 [1956; 2870]	2184 [1757; 2762]	0,014
ИМТ, кг/м ²	30,86 [27,8; 35,0]	30,9 [27,9; 34,8]	30,9 [27,3; 35,4]	0,862
Продукты, г/день				
Яйца	17,1 [5,7; 17,1]	17,1 [5,71; 17,1]	17,1 [5,71; 17,14]	0,007
Яйца/1000 ккал	5,66 [1,87; 9,22]	5,18 [1,84; 8,24]	6,99 [2,20; 11,0]	<0,001
Мясные продукты	173 [125; 234]	177 [129; 244]	163 [116; 217]	0,008
Мясные продукты/1000 ккал	73,1 [58,9; 92,1]	74,2 [59,4; 94,0]	70,9 [57,3; 90,7]	0,093
Говядина, свинина, баранина/1000 ккал	25,1 [14,2; 35,2]	24,7 [14,5; 35,0]	26,1 [13,3; 36,4]	0,910
Курица/1000 ккал	14,7 [6,37; 21,4]	14,6 [6,38; 21,0]	15,5 [6,31; 22,6]	0,522
ХЛС в рационе питания, мг/день				
ХЛС/1000 ккал, из всех продуктов	145 [119; 173]	141 [119; 168]	153 [120; 184]	0,006
ХЛС/1000 ккал, из яиц	32,3 [10,7; 52,6]	29,5 [10,5; 47,0]	39,8 [12,5; 62,5]	<0,001
Доля нутриентов в рационе				
% белков	13,9 [12,8; 15,4]	13,9 [12,8; 15,3]	13,9 [12,7; 15,4]	0,894
% общих углеводов	37,8 [33,0; 42,7]	37,9 [32,8; 42,6]	37,5 [33,4; 42,8]	0,936
% жиров	44,4 [40,6; 48,9]	44,5 [40,7; 49,2]	44,3 [40,4; 48,4]	0,395
% НЖК	13,8 [12,4; 15,4]	13,9 [12,3; 15,5]	13,7 [12,4; 15,4]	0,571
% МНЖК	14,2 [12,6; 15,8]	14,3 [12,6; 16,0]	14,0 [12,5; 15,4]	0,079
% ПНЖК	10,4 [8,70; 13,8]	10,2 [8,70; 13,8]	10,5 [8,7; 14,1]	0,604
Липиды крови, мг/дл				
ОХС	254 [224; 294]	256 [225; 295]	252 [221; 292]	0,333
ХС ЛПВП	52,0 [45,0; 61,0]	52,0 [45,0; 62,0]	52,0 [45,0; 61,0]	0,847
ТГ	175 [125; 253]	183 [127; 266]	165 [122; 219]	0,012
ХС ЛПНП	116 [79,5; 147]	116 [75,7; 147]	117 [83,8; 146]	0,557

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭЦ — энергоценность, ИМТ — индекс массы тела, ХЛС — холестерин, НЖК — насыщенные жирные кислоты, МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Европы среднее потребление ХЛС достаточно высоко, например, в Латвии — 367 мг/день, Белоруссии — 352 мг/день, Литве — 348 мг/день, Румынии — 439 мг/день. Среднее потребление ХЛС жителями Западной Европы близко к рекомендациям и составляло 290 мг/день [15].

Проведенный анализ связи ХЛС пищи с риском фатального исхода от ССЗ показал, что высокой уровень ХЛС в рационе питания в максимальном тертиле ХЛС/1000 ккал значительно повышает риск смерти у лиц с наличием СД2 в 1,56 раза по сравнению с минимальным. Важно отметить, что в данном исследовании

не наблюдалось значимого изменения уровня липидов крови (ОХС, ЛПВП, ТГ и ЛПНП) при сравнении 3 тертиля потребления ХЛС/1000 ккал с 1 тертилем, что указывает на отсутствие связи между потреблением ХЛС рациона питания и изменением уровня липидов крови в изучаемой выборке.

Оценка связи потребления куриных яиц, продукта с богатым содержанием ХЛС, с риском смерти от ССЗ показала, что количество яиц в рационе питания (≈ 5 штук в неделю) в максимальном тертиле повышало риск фатального исхода от ССЗ по сравнению с минимальным в 1,52 раза ($p=0,014$).

Таблица 2. Исходные базовые данные в 1 и 3 тертилях потребления холестерина/1000 ккал (мг/день) в рационе питания населения Новосибирска с наличием сахарного диабета 2 типа

Показатели	1 тертиль	3 тертиль	P
	n=226	n=226	
Me [Q25; Q75]			
Возраст, лет	61,6 [54,1; 65,4]	60,4 [54,8; 65,5]	0,819
ЭЦ питания, ккал/день	2181 [1802; 2735]	2401 [2006; 2916]	0,065
ИМТ, кг/м ²	31,1 [28,4; 35,3]	31,0 [28,4; 34,9]	0,038
ХЛС в рационе питания, мг/день			
ХЛС/1000 ккал	110 [95,1; 119]	187 [173; 211]	<0,001
ХЛС, все продукты	235 [178; 296]	459 [354; 580]	<0,001
ХЛС/1000 ккал, яйца	9,31 [5,94; 16,7]	60,1 [45,1; 82,0]	<0,001
ХЛС, яйца	15,2 [15,2; 32,6]	97,7 [97,9; 179]	<0,001
(ХЛС продукты — ХЛС яйца)/1000 ккал	94,3 [83,3; 105]	131 [118; 149]	<0,001
Продукты, г/день			
Яйца/1000 ккал	1,63 [1,04; 2,93]	10,5 [7,9; 14,4]	<0,001
Яйца	2,67 [2,67; 5,71]	17,1 [17,2; 31,4]	<0,001
Яйца, штук в неделю	< 1 шт.	≈ 5 шт.	<0,001
Мясные продукты	144 [103; 194]	193 [145; 253]	<0,001
Мясные продукты/1000 ккал	64,5 [51,5; 77,9]	84,7 [66,7; 102]	<0,001
Говядина, свинина, баранина /1000 ккал	19,2 [8,26; 28,8]	29,7 [19,7; 40,4]	<0,001
Курица/1000 ккал	14,1 [5,19; 22,1]	15,1 [7,19; 21,2]	0,435
Доля нутриентов в рационе			
% белков	13,0 [11,9; 14,0]	15,0 [13,7; 16,0]	<0,001
% общих углеводов	39,5 [35,2; 43,9]	36,2 [32,4; 41,1]	<0,001
% жиров	43,6 [39,5; 48,2]	45,3 [41,1; 49,6]	0,002
% НЖК	12,8 [11,4; 14,5]	14,7 [12,8; 16,1]	<0,001
% МНЖК	13,4 [11,5; 15,1]	14,7 [13,3; 16,6]	<0,001
% ПНЖК	11,9 [9,10; 15,6]	9,93 [8,51; 12,2]	<0,001
Липиды крови, мг/дл			
ОХС	252 [223; 291]	254 [223; 295]	0,881
ХС ЛПВП	51,5 [45,0; 62,3]	53,0 [46,0; 61,0]	0,238
ТГ	173 [128; 255]	168 [119; 233]	0,304
ХС ЛПНП	115 [74,5; 149]	117 [81,0; 145]	0,817
Число лиц с фатальным исходом ССЗ, абс. (%)	61 (27,0)	92 (40,7)	0,002

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭЦ — энергоценность, ИМТ — индекс массы тела, ХЛС — холестерин, НЖК — насыщенные жирные кислоты, МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Так же, как и в случае с потреблением ХЛС пищи, не наблюдалось значимого изменения уровня липидов крови в тертилях потребления яиц/1000 ккал.

Наши данные согласуются с результатами последних публикаций по изучению связи потребления ХЛС рациона пищи и яиц с риском фатального исхода.

В большом исследовании населения США (521 120 участников, средний возраст 62,2 года, период наблюдения 16 лет) было установлено, что повышение на 300 мг/день потребления ХЛС пищи было значимо связано с увеличением риска ССЗ на 16% ($p < 0,001$) и смертности от всех причин на 19% ($p < 0,001$). Анализ

связи потребления яиц с фатальным исходом показал, что каждая дополнительная половина яйца в рационе была значимо связана с повышением риска смерти на 7%, как от ССЗ, так и от всех причин ($p < 0,001$) [6]. В другом исследовании населения США (выборка включала 29615 взрослых, средний возраст 51,6 год, медиана наблюдения 17,5 лет) было установлено, что ХЛС пищи был значимо связан с повышением риска ССЗ на 17% ($HR=1,17$; ДИ 1,09–1,26) и смертности от всех причин на 18% ($HR=1,18$; ДИ 1,10–1,26). В этой работе также показано, что потребление дополнительно половины яйца в день была значимо связана с повышением риска ССЗ

Таблица 3. Исходные базовые данные в 1 и 3 тертилях потребления куриных яиц/1000 ккал (г/день) в рационе питания населения Новосибирска с наличием сахарного диабета 2 типа

Показатели	1 тертиль	3 тертиль	P
	n=226	n=226	
Me [Q25; Q75]			
Возраст, лет	61,0 [54,2; 65,1]	60,5 [54,2; 65,6]	0,949
ЭЦ питания, ккал/день	2298 [1802; 2741]	2094 [1774; 2718]	0,176
ИМТ, кг/м ²	31,4 [28,7; 35,8]	30,1 [26,7; 34,8]	0,003
Продукты, г/день			
Яйца/1000 ккал	1,34 [0,87; 1,88]	10,8 [9,19; 14,4]	<0,001
Яйца	2,67 [2,67; 5,71]	24,3 [17,2; 40,0]	<0,001
Яйца, штук в неделю	<1/2 шт./неделю	≈5 шт./неделю	<0,001
Мясные продукты	166,2 [114; 239]	168 [120; 213]	0,574
Мясные продукты/1000 ккал	71,5 [57,7; 95,2]	74,3 [57,4; 92,3]	0,974
Говядина, свинина, баранина /1000 ккал	24,48 [12,4; 35,9]	25,2 [14,7; 34,3]	0,654
Курица/1000 ккал	14,9 [5,98; 23,8]	14,7 [6,88; 22,4]	0,869
ХЛС в рационе питания, мг/день			
ХЛС/1000 ккал	116 [97,4; 130,9]	182 [162; 210]	<0,001
ХЛС, все продукты	263 [192; 338]	374 [299; 552]	<0,001
ХЛС/1000 ккал, яйца	7,61 [4,97; 10,7]	61,6 [52,4; 82,0]	<0,001
ХЛС, яйца	15,2 [15,2; 32,6]	138 [97,9; 179]	<0,001
Доля нутриентов в рационе			
% белков	13,9 [12,7; 15,5]	14,3 [13,1; 15,7]	0,080
% общих углеводов	37,5 [32,4; 42,4]	37,2 [33,3; 42,5]	0,880
% жиров	45,0 [41,1; 49,1]	44,2 [40,2; 48,8]	0,316
% НЖК	13,9 [12,5; 15,6]	13,8 [12,3; 15,3]	0,537
% МНЖК	14,2 [12,5; 16,1]	14,1 [12,6; 15,9]	0,908
% ПНЖК	10,9 [9,03; 14,2]	10,1 [8,69; 12,8]	0,066
Липиды крови, мг/дл			
ОХС	256 [226; 293]	247 [220,0; 290]	0,070
ХС ЛПВП	51,0 [45,0; 62,0]	51,0 [45,0; 62,0]	0,788
ТГ	176 [128; 248]	163 [118; 248]	0,160
ХС ЛПНП	118 [82,2; 147]	111 [79,0; 142]	0,190
Число лиц с фатальным исходом ССЗ, абс. (%)	60 (26,5%)	94 (41,6%)	<0,001

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭЦ — энергоценность, ИМТ — индекс массы тела, ХЛС — холестерин, НЖК — насыщенные жирные кислоты, МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

на 6% (HR=1,06; ДИ 1,03–1,10) и смерти от всех причин на 8% (HR=1,08; ДИ 1,04–1,11) [7]. Исследование питания жителей Италии (20 562 мужчин (53%) и женщин (47%), средний возраст 54 года, период наблюдения 8,3 года) показал, что употребление в пищу более 4 яиц в неделю, по сравнению с низким потреблением (до 1 яйца в неделю), было связано с увеличением риска фатального исхода от всех причин на 50% (HR=1,50; ДИ 1,13–1,99) и от ССЗ на 75% (HR=1,75; ДИ 1,07–2,87). Также пищевой холестерин был значимо связан с риском фатального исхода. Так, каждые дополнительные 186 мг/день холестерина пищи были связаны с повышением риска смерти от всех

причин на 28% (HR=1,28; ДИ 1,07–1,51) и смерти от ССЗ на 39% (HR=1,39; ДИ 1,03–1,88). Важно отметить, что ХЛС пищи, как и в нашем исследовании, не был значимо связан с уровнем липидов крови, возможно, его неблагоприятное воздействие может передаваться через иные механизмы, не связанные с контролем уровня липидов крови [16].

Интересные данные приведены в статье Xia P-F и соавт., 2020 (жители США, 37 121 участник, средний возраст 50,2 года, период наблюдения 7,8 года), где установили U-образную зависимость между потреблением ХЛС питания и смертностью от всех причин. Пороговое

Таблица 4. Исходные базовые данные в тертилях потребления мясных продуктов/1000 ккал (г/день) в рационе питания населения Новосибирска с наличием сахарного диабета 2 типа

Показатели	1 тертиль	3 тертиль	P
	n=226	n=226	
	Me [Q25; Q75]		
Возраст, лет	61,5 [54,2; 65,6]	59,2 [54,0; 65,0]	0,168
ЭЦ питания, ккал/день	2199 [1794; 823]	2313 [1961; 2811]	0,170
ИМТ, кг/м ²	30,5 [27,4; 34,4]	30,7 [28,0; 35,0]	0,327
Продукты, г/день			
Мясные продукты	116 [79,9; 149]	242,82 [194,0; 295,3]	<0,001
Мясные продукты/1000 ккал	52,4 [42,4; 59,0]	100,3 [92,1; 114,3]	<0,001
Говядина, свинина, баранина/1000 ккал	15,3 [7,70; 23,9]	35,92 [26,3; 44,9]	<0,001
Курица/1000 ккал	10,7 [4,07; 18,2]	17,28 [8,93; 23,8]	<0,001
Яйца/1000 ккал	5,69 [1,94; 9,46]	5,60 [1,82; 9,33]	0,935
Яйца	17,1 [5,71; 17,1]	17,1 [5,71; 17,1]	0,850
Яйца, шт./неделю	≈5 штук	≈5 штук	1,00
Доля нутриентов в рационе			
% белков	12,9 [11,8; 14,1]	15,3 [14,1; 16,3]	<0,001
% общих углеводов	41,7 [36,0; 46,3]	34,3 [30,4; 38,1]	<0,001
% жиров	41,9 [38,4; 46,6]	46,8 [43,4; 51,3]	<0,001
% НЖК	12,6 [11,3; 14,4]	15,0 [13,7; 16,5]	<0,001
% МНЖК	12,6 [11,3; 14,0]	16,0 [14,4; 17,7]	<0,001
% ПНЖК	11,2 [8,72; 15,4]	10,0 [9,01; 12,19]	0,005
ХЛС в рационе питания, мг/день			
ХЛС/1000 ккал, все продукты	130 [100; 159]	161 [132; 188]	<0,001
ХЛС, все продукты	287 [218; 394]	385 [287; 508]	<0,001
ХЛС/1000 ккал, яйца	32,4 [11,1; 53,9]	31,9 [10,4; 53,2]	0,935
ХЛС, яйца	97,7 [32,6; 97,7]	97,7 [32,6; 97,7]	0,850
Липиды крови, мг/дл			
ОХС	253 [227; 293]	258 [224; 298]	0,703
ХС ЛПВП	51,0 [44,0; 61,0]	52,0 [45,0; 61,0]	0,428
ТГ	175 [130; 258]	183 [127; 262]	0,755
ХС ЛПНП	116 [80,4; 146]	119 [77,8; 155]	0,556
Число лиц с фатальным исходом ССЗ, абс. (%)	72 (31,9%)	60 (26,5%)	0,215

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭЦ — энергоценность, ИМТ — индекс массы тела, ХЛС — холестерин, НЖК — насыщенные жирные кислоты, МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 5. Взаимосвязь (отношение рисков (модель регрессии Кокса)) потребления ХЛС/1000 ккал, куриных яиц и мясных продуктов с фатальными исходами от сердечно-сосудистых заболеваний

Показатели	1 тертиль	3 тертиль
	n=226	n=226
ХЛС/1000 ккал, мг/день		
Модель 1		
HR	1,00	1,654 p=0,003
ДИ		1,190–2,300
Модель 2		
HR	1,00	1,560 p=0,009
ДИ		1,116–2,179
Яйцо/1000 ккал, г/день		
Модель 1		
HR	1,00	1,638 p=0,003
ДИ		1,177–2,280
Модель 2		
HR	1,00	1,521 p=0,014
ДИ		1,088–2,126
Мясные продукты/1000 ккал, г/день		
Модель 1		
HR	1,00	0,824 p=0,278
ДИ		0,581–1,169
Модель 2		
HR	1,00	0,848 p=0,361
ДИ		0,594–1,209

Примечания. Модель 1 — при учете влияния пола, возраста, ЭЦ питания и ИМТ; Модель 2 — при учете влияния пола, возраста, ЭЦ питания, ИМТ, уровня образования (ниже среднего, среднее, высшее), семейного положения (одинокий/живет с партнером), курения (курит/не курит), АГ, физической активности (количество часов занятия спортом в неделю).

значение 250 мг/день потребления ХЛС было поворотной точкой U-образной ассоциации, т.е. в группе лиц с потреблением ХЛС <250 мг/день наблюдалось значимое снижение риска смерти (HR=0,87; ДИ 0,77–0,098) и при потреблении >250 мг/день — повышение риска смерти от всех причин (HR=1,07; ДИ 1,01–1,12). При этом в данной работе не было установлено значимой связи потребления ХЛС пищи со смертностью от ССЗ [17].

В пользу наличия связи потребления яиц с риском смерти свидетельствуют результаты ранее проведенного проспективного когортного исследования в США (21 327 участников, 40–86 лет), в котором установлена связь потребления куриных яиц с относительным риском смерти от всех причин при сравнении максимального квинтиля потребления (≥ 7 яиц/неделю) с минимальным (<1 яйца/неделю) (HR=1,22; ДИ 1,09–1,35), причем среди лиц с СД2 риск смерти был выше в 2 раза (HR=2,01; ДИ 1,26–3,20) [18]. Проспективное исследование жителей Греции с наличием СД (1013 участников) показало, что среди исследованных продуктов питания (овощи, бобовые, картофель, молочные продукты, зерновые, мясные продукты, рыба и морепродукты, яйца) только потребление яиц было значимо связано с риском фатального исхода. Увеличение суточного потребления яиц на 10 г повышало риск общей смертности на 31% (HR=1,31; ДИ 1,07–1,60) [19].

Вероятно, о важной роли потребления яиц свидетельствуют данные статьи, где показано, что в верхних квартилях потребления ХЛС питания жителями США (у мужчин 731 мг/день, 519 мг/день у женщин) основной вклад вносили именно яйца, которые и являются преобладающим источником среди лиц с высоким потреблением ХЛС [5]. Нужно отметить, что, помимо данных о наличии связи потребления яиц с риском смерти, сообщалось об отсутствии такой ассоциации на большой выборке (более 117 000 участников из 50 стран) [20]. Результаты исследования потребления куриных яиц населением Китая (выборка 461 213 участников) показали значимое снижение риска смерти от ССЗ у лиц, которые потребляли около 1 яйца в день, по сравнению с лицами с крайне низким уровнем потребления (никогда или <1 яйца в месяц) [21]. Все это указывает на неоднозначность результатов и необходимость дальнейших исследований.

В нашем исследовании мы не наблюдали значимой связи потребления мясных продуктов/1000 ккал со смертностью от ССЗ, что может быть связано с небольшой разницей в потреблении ХЛС в максимальном тертиле мясных продуктов/1000 ккал в сравнении с минимальным (в 1 тертиле величина ХЛС рациона питания составила 327 мг/день, в 3 тертиле — 415 мг/день).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования рациона питания жителей Новосибирска (45–69 лет) показали, что уровень потребления ХЛС в рационе питания в исследованной когорте лиц с СД2 был высоким — у 60% участников обследования он был выше рекомендованных показателей. Было установлено, что повышенный уровень потребления ХЛС/1000 ккал (мг/день) пищи был ассоциирован с увеличением риска фатального исхода ССЗ при учете влияющих факторов. В связи с этим следует обратить внимание на контроль потребления продуктов, богатых ХЛС (яйца, красное мясо, обработанное мясо), в рационе питания у лиц с СД2. В нашей работе не наблюдалось значимой связи ХЛС пищи с уровнем липидов крови, предикторов ССЗ, что ставит вопрос о важности дальнейшего изучения возможного механизма действия.

Данные исследования могут свидетельствовать в пользу необходимости для лиц с СД2 более строгого контроля уровня ХЛС питания в рационе и более оптимального типа диеты для данной категории населения.

Необходимо отметить наличие ограничений данного исследования. Во-первых, возраст обследуемых составил 45–69 лет, что не позволяет полученные данные распространять для более широкой возрастной группы. Во-вторых, объем выборки был ограничен, не были проанализированы данные отдельно у мужчин и женщин. Использование в анализе общей выборки связано с повышением мощности статистического анализа. В-третьих, потребление продуктов питания измерялось только на исходном уровне обследования, поэтому вполне допустимо изменение в питании в течение пе-

риода наблюдения. В-четвертых, желательнее учитывать и социально-экономический статус (благополучие или доход семьи) при оценке связи питания с уровнем состояния здоровья населения. В-пятых, использовали количественный частотный вопросник (FFQ) для оценки рациона питания, который не является мерой оценки абсолютного потребления продуктов, но подходит для квалификации людей по категориям потребления и является часто применяемым инструментом в популяционных исследованиях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы РНФ № 20-15-00371 и бюджетными темами НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № АААА-А17-117112850280-2 и № 0259-2019-0006. Базовый проект HAPIEE поддержан грантами Wellcome Trust (81081/Z/06/Z); National Institute of Aging (1R01 AG23522).

Вклад авторов: Кунцевич А.К. — обработка материала, анализ данных, написание текста; Рымар О.Д., — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста; Мустафина С.В. — сбор материалов, анализ данных; Симонова Г.И. — анализ данных; Щербакова Л.В. — формирование базы данных, анализ данных; Веревкин Е.Г. — формирование базы данных, анализ данных; Щетинина А.О. — сбор и обработка материалов; Малютина С.К. — исследователь HAPIEE, анализ данных, редактирование текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добропорядочностью любой части работы.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Carson JAS, Lichtenstein AH, Anderson CAM, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(3):e39–e53. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000743>
- Berger S, Raman G, Vishwanathan R, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102(2):276–294. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.100305>
- Vincent MJ, Allen B, Palacios OM, et al. Meta-regression analysis of the effects of dietary cholesterol intake on LDL and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109(1):7–16. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy273>
- Сметнева Н.С., Погожева А.В., Васильев Ю.Л., и др. Роль оптимального питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // *Вопросы питания*. — 2020. — Т. 89. — №3. — С. 114–124. [Smetneva NS, Pogozheva AV, Vasil'ev YuL, et al. The role of optimal nutrition in the prevention of cardiovascular diseases. *Problems of Nutrition*. 2020; 89(3):114–124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10035>
- Xu Z, McClure S, Appel L. Dietary Cholesterol Intake and Sources among U.S Adults: Results from National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), 2001–2014. *Nutrients*. 2018; 10(6):771. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10060771>
- Zhuang P, Wu F, Mao L, et al. Egg and cholesterol consumption and mortality from cardiovascular and different causes in the United States: A population-based cohort study. *PLoS Medicine*. 2021; 18(2):e1003508. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003508>
- Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, et al. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality. *JAMA*. 2019; 321(11):1081–1095. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.1572>
- Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2006; 6(1):255. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-255>
- Рымар О.Д., Щетинина А.О., Мустафина С.В., и др. Потребление основных макронутриентов и продуктовых групп питания, связь с риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц с сахарным диабетом 2 типа: проспективное когортное исследование // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2021. — Т. 41. — №6. — С. 91–100. [Rymar OD, Shchetinina AO, Mustafina SV, et al. Base macronutrients and food groups consumption, associations with the risk of fatal cardiovascular disease development in people with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41(6):91–100. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210611>
- Brunner E, Stallone D, Juneja M, et al. Dietary assessment in Whitehall II: comparison of 7 d diet diary and food frequency questionnaire and validity against biomarkers. *Br. J. Nutr*. 2001; 86(3):405–414. doi: <https://doi.org/10.1079/bjn2001414>
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах в различных группах населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21*. М.: Роспотребнадзор; 2021. [Normy fiziologicheskikh potrebnostey v energii i pishchevykh veshchestvakh v razlichnykh grupp naseleniya Rossijskoj Federacii. Metodicheskie rekomendacii MR 2.3.1.0253-21. Moscow: Rospotrebnadzor. 2021. (In Russ.)].
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24 — №51 — С. 1–235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021; 24(51):1–235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>

13. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Малютина С.К., и др. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 329-334. [Mustafina SV, Rymar OD, Malyutina SK, et al. Prevalence of diabetes in the adult population of Novosibirsk. *Diabetes Mellitus*. 2017; 20(5):329-334. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM8744>
14. Кунцевич А.К., Мустафина С.В., Малютина С.К., и др. Популяционное исследование питания городского населения при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №4. — С. 59-65. [Kuntsevich AK, Mustafina SV, Malyutina SK, et al. Population-based nutrition study on an urban population with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2015; 18(4):59-65. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM7174>
15. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, et al. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ*. 2014; 348(18):g2272-g2272. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g2272>
16. Ruggiero E, Di Castelnuovo A, Costanzo S, et al. Egg consumption and risk of all-cause and cause-specific mortality in an Italian adult population. *Eur J Nutr*. 2021; 60(7):3691-3702. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02536-w>
17. Xia P, Pan X, Chen C, et al. Dietary intakes of eggs and cholesterol in relation to all-cause and heart disease mortality: A prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(10):3691-3702. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015743>
18. Djousse L, Gaziano JM. Egg Consumption and cardiovascular disease and mortality the physicians' health study. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(4):964-969. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.964>
19. Trichopoulos A, Psaltopoulou T, Orfanos P, Trichopoulos D. Diet and physical activity in relation to overall mortality amongst adult diabetics in a general population cohort. *J Intern Med*. 2006; 259(6):583-591. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01638.x>
20. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, et al. Association of egg intake with blood lipids, cardiovascular disease, and mortality in 177,000 people in 50 countries. *Am J Clin Nutr*. 2020; 111(4):795-803. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz348>
21. Qin C, Lv J, Guo Y, et al. Associations of egg consumption with cardiovascular disease in a cohort study of 0.5 million Chinese adults. *Heart*. 2018; 104(21):1756-1763. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312651>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кунцевич Александр Константинович**, к.б.н. [Aleksandr K. Kuntsevich, PhD in Biology]; адрес: Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1 Borisa Bogatkova street, 630089 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2191-1706>; Researcher ID: S-1262-2016; Scopus Author ID: 7004871156; eLibrary SPIN: 1688-6325; e-mail: akkun2006@rambler.ru

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., профессор [Oksana D. Rymar, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>; Researcher ID: P-9647-2017; Scopus Author ID: 24339174300; eLibrary SPIN: 8345-9365; e-mail: orymar23@gmail.ru

Мустафина Светлана Владимировна, д.м.н. [Svetlana V. Mustafina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>; Researcher ID: Q-9286-2017; eLibrary SPIN: 8395-1395; e-mail: svetlana3548@gmail.com

Симонова Галина Ильинична, д.м.н., профессор [Galina I. Simonova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4030-6130>; Researcher ID: AAT-4345-2021; Scopus Author ID: 7003519907; e-mail: g.simonova2019@gmail.com

Щербакова Лилия Валерьевна [Liliya V. Shcherbakova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9270-9188>; Researcher ID: ABA-9069-2021; eLibrary SPIN: 5849-7040; e-mail: 9584792@mail.ru

Веревкин Евгений Георгиевич, к.б.н. [Evgeny G. Verevkin, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2877-1846>; Scopus Author ID: 21735150600; eLibrary SPIN: 8149-8917; e-mail: ewer@mail.ru

Щетинина Анна Олеговна [Anna O. Shchetinina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7658-7053>; e-mail: ivaninskaya@mail.ru

Малютина Софья Константиновна, д.м.н., профессор [Sofia K. Malyutina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>; Researcher ID: J-1651-2018; Scopus Author ID: 6603876724; eLibrary SPIN: 6780-9141; e-mail: smalyutina@hotmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Кунцевич А.К., Рымар О.Д., Мустафина С.В., Симонова Г.И., Щербакова Л.В., Веревкин Е.Г., Щетинина А.О., Малютина С.К. Ассоциация потребления холестерина в рационе питания с риском фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц с наличием сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 318-327. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12940>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuntsevich AK, Rymar OD, Mustafina SV, Simonova GI, Shcherbakova LV, Verevkin EG, Shchetinina AO, Malyutina SK. Association of dietary cholesterol intake with the risk of fatal cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2023; 26(4):318-327. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12940>

ВЛИЯНИЕ ДАПАГЛИФЛОЗИНА НА ОЖИДАЕМУЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© М.Б. Анциферов¹, Н.А. Демидов², Н.А. Табакаев^{3*}

¹Эндокринологический диспансер, Москва

²Щербинская городская больница, Москва

³Medical Adviser's Group, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Значимость сахарного диабета в качестве медико-социальной проблемы растет во всем мире. При этом большие трудности для улучшения прогноза у больных сахарным диабетом составляет высокая частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Для ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина в ходе анализа исследования CARDIA-MOS было показано снижение общей смертности на 38,6%.

ЦЕЛЬ. Проанализировать количество добавленных лет жизни для пациентов, получающих дапаглифлозин, по сравнению с больными, не получавшими кардиопротективных сахароснижающих препаратов.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ. В популяцию пациентов, получавших дапаглифлозин, включены 499 пациентов, то же число больных отобрано в контрольную группу. Дапаглифлозин повышал ожидаемую продолжительность жизни. При этом, чем раньше назначали лечение, тем более выраженным был эффект по сравнению со стандартной терапией. Для пациентов в возрасте 60 лет дапаглифлозин добавлял 3,7 года жизни, для больных в возрасте 75 лет — 1,4 года. Показанная динамика сохранялась при анализе методом локально взвешенного сглаживания диаграммы рассеивания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, применение дапаглифлозина в реальной клинической практике было ассоциировано с повышением ожидаемой продолжительности жизни. Более раннее назначение дапаглифлозина приводило к большему числу добавленных лет жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; дапаглифлозин; иНГЛТ-2; выживаемость; продолжительность жизни

IMPACT OF DAPAGLIFLOZIN ON LIFE EXPECTANCY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS IN ROUTINE PRACTICE

© Mikhail B. Antsiferov¹, Nikolay A. Demidov², Nikolay A. Tabakaev^{3*}

¹Endocrinological dispensary, Moscow, Russia

²Scherbinskaya City Hospital, Moscow, Russia

³Medical Adviser's Group, Moscow, Russia

BACKGROUND: Value of diabetes mellitus as social and medical issue seems to be growing worldwide. High rates of concomitant cardiovascular disease represent significant problem for prognosis improvement in diabetes mellitus patients. During analysis of CARDIA-MOS study results overall mortality decrease of 38.6% was demonstrated for sodium-glucose cotransporter-2 dapagliflozin.

AIM: To analyze the number of added life years in patients receiving dapagliflozin compared to patients who did not receive hypoglycemic treatment with cardioprotective effects.

MATERIALS AND METHODS: To evaluate outcome rates in patients included in CARDIA-MOS register, two samples were formulated according to predetermined criteria: 1) patients who started dapagliflozin treatment in 2017 and received medication for 48 months; 2) control group of patients not receiving cardioprotective hypoglycemic treatment comparable to study group in key characteristics: age, duration of diabetes mellitus, presence of cardiovascular disease, use of insulin, glycated hemoglobin (HbA_{1c}) levels.

RESULTS: Dapagliflozin increased life expectancy. Earlier prescription of treatment was associated with larger difference compared to standard therapy. For patients aged 60 years old dapagliflozin added 3.7 years of life, while in patients aged 75 years — 1.4 years. Demonstrated trend was consistent in analysis using locally weighted scatterplot smoothing.

CONCLUSION: Therefore, use of dapagliflozin in real clinical practice was associated with increase in life expectancy. Earlier start of treatment led to higher number of life years added.

KEYWORDS: diabetes mellitus; dapagliflozin; SGLT-2 inhibitor; survival; life expectancy

ОБОСНОВАНИЕ

Высокая распространенность сахарного диабета (СД) является одной из ключевых проблем глобального здравоохранения. Согласно данным Международной федерации диабета (International diabetes federation, IDF), в 2021 г. в мире среди лиц в возрасте от 20 до 79 лет было 537 млн больных СД. Таким образом, каждый десятый в данном возрастном диапазоне имел СД, а более 1% всех пациентов (6,7 млн) погибли в 2021 г. [1].

В ближайшем будущем эпидемиологи не ожидают существенного снижения бремени СД. Напротив, предполагается рост числа больных СД: согласно прогнозам IDF, к 2030 г. их в мире будет 578 млн, а в 2045 — 700 млн [2].

Системный характер метаболических и микроваскулярных нарушений при СД ассоциирован с повышенным риском сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний. Так, среди пациентов из Юго-Западной Германии при СД 2 типа (СД2) дополнительный риск (отношение шансов [ОШ]) наличия ожирения был выше в 2,8–3 раза, артериальной гипертензии — в 2,4–7, ишемической болезни сердца — в 1,8–1,9, почечной недостаточности — в 2,8–3,4, ретинопатии — в 2,8–2,9 раза. При этом для пациентов с СД2 были характерны не только повышенный риск перечисленных состояний, но и более раннее их развитие по сравнению с населением, не страдающим СД2 [3].

Учитывая широкую распространенность коморбидности среди больных СД2, дополнительные эффекты лекарственных препаратов могут иметь ключевое значение при выборе схемы терапии. В клинических исследованиях для ряда ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) показана их способность влиять на выживаемость пациентов, в частности при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Эмпаглифлозин снижал риск сердечно-сосудистой смерти на 38% и смерти от всех причин — на 32% [4] у пациентов с ССЗ в анамнезе. Согласно метаанализу плацебо-контролируемых исследований Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) и Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure (DELIVER), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и средним значением фракции выброса левого желудочка $44 \pm 14\%$ дапаглифлозин, по сравнению с плацебо, снижал риск смерти от всех причин на 24%, а риск сердечно-сосудистой смерти — на 16% [5]. В контролируемом исследовании DAPA-HF у пациентов с фракцией выброса левого желудочка $< 40\%$ (средний возраст $66,3 \pm 10,9$ года) дапаглифлозин, по сравнению с плацебо, увеличивал выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью на 1,7 года (95% доверительный интервал [ДИ] от 0,1 до 3,3; $p=0,03$) [6].

Результаты клинических исследований могут обладать значительным ограничением в плане принятия терапевтических решений по сравнению с данными реальной клинической практики — недостаточной репрезентативностью выборки пациентов, которая может влиять на валидность результатов [7]. Согласно результатам рутинной клинической практики терапии СД2 в Москве (исследование CARDIA-MOS), применение дапаглифлозина приводило к снижению относительного риска смерти от всех причин на 38,6% [8]. В связи с этим особый интерес представляет оценка продолжительности жизни данной категории пациентов. По этой причине большое значение в дополнительной оценке эффективности использования различных терапевтических стратегий имеют данные реальной клинической практики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования был анализ влияния дапаглифлозина на продолжительность жизни больных, включенных в наблюдательное исследование CARDIA-MOS.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

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

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

Исследуемые популяции

Для анализа использовались данные пациентов с СД2, включенных в исследование CARDIA-MOS. Отбор пациентов в исследование CARDIA-MOS проводился с помощью формирования выборок из Московского сегмента федерального регистра сахарного диабета (ФРСД). В дальнейшем по каждому пациенту был проведен анализ данных, содержащихся в его электронной амбулаторной карте (база данных ЕМИАС). Были сформированы две группы пациентов. В первую (основную) группу были включены пациенты, соответствующие следующим критериям:

1. возраст 50–75 лет;
2. диагноз СД2 установлен до 2017 г.;
3. ранее не получали иНГЛТ-2, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1);
4. наличие в анамнезе ССЗ или ≥ 1 фактора риска ССЗ (т.е. артериальной гипертензии, дислипидемии);
5. начало терапии дапаглифлозином в 2017 г.;
6. наличие информации о состоянии здоровья на протяжении не менее 48 мес после начала терапии дапаглифлозином (кроме случаев смерти в течение периода наблюдения).

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Из выборки исключали пациентов, у которых в течение 48 мес наблюдения перерыв в терапии дапаглифлозином превышал 3 мес. Из оставшихся пациентов сплошным способом была сформирована основная группа (когорты дапаглифлозина), включавшая 499 пациентов.

В дальнейшем на основании данных о возрасте на момент назначения терапии, статусе инсулинотерапии, уровне гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и наличии ССЗ в анамнезе пациентов распределили в 36 кластеров. Для каждого кластера в Московском сегменте ФРСД (с последующей верификацией данных в базе ЕМИАС) была сформирована сопоставимая по указанным ключевым исходным характеристикам контрольная когорта пациентов, не получавших ИНГЛТ-2 или аргПП-1. Далее с помощью генератора случайных чисел из этой когорты была сформирована контрольная группа (499 пациентов).

Дизайн исследования

Ретроспективное двухвыборочное сравнительное одноцентровое исследование, срок наблюдения 48 мес.

Статистический анализ

На основании данных, полученных из первичной медицинской документации (база данных ЕМИАС), о пациентах обеих групп был проведен анализ выживаемости методом Каплана–Мейера.

Полученные кривые выживаемости использовали для анализа ожидаемой продолжительности жизни пациентов от момента включения в исследование в зависимости от использования в терапии дапаглифлозина. Методом локально взвешенного сглаживания

диаграммы рассеивания (locally weighted scatterplot smoothing, LOESS) оценивали ожидаемую длительность периода дожития до возраста 85 лет. Также для каждого возраста в диапазоне от 50 до 75 лет вычисляли разницу ожидаемой продолжительности жизни от момента включения в исследование в основной и контрольной стратах пациентов, а для оценки тенденции использовали метод LOESS с представлением 95% ДИ для сглаженной оценки.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы» (номер протокола отсутствует, заключение от 28.06.2022). Настоящий анализ не требовал дополнительного сбора данных и считался поисковым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая популяция

В каждую группу для анализа включили данные 499 пациентов.

Исходные характеристики пациентов из исследуемых групп (табл. 1) были сопоставимыми по большинству основных показателей.

По ряду характеристик между группами выявлены статистически значимые различия (уровень HbA_{1c} , уровень систолического артериального давления, частота использования метформина). При этом исходные показатели уровня артериального давления и HbA_{1c} в группе дапаглифлозина были хуже, чем в группе контроля. Пациенты из группы дапаглифлозина принимали метформин реже, чем больные из контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

	Контроль	Дапаглифлозин	p*
Количество, n	499	499	p>0,050
Возраст, лет (SD)	62,7 (6,0)	62,5 (5,8)	p>0,050
Пол, муж., n (%)	205 (41,1)	205 (41,1)	p>0,050
Длительность СД2, лет (SD)	8,7 (4,5)	8,8 (5,6)	p>0,050
ИМТ, кг/м ² (SD)	34,0 (4,7)	33,9 (5,9)	p>0,050
САД, мм рт. ст. (SD)	133,3 (9,7)	134,9 (10,4)	p=0,013
HbA_{1c} , % (SD)	8,27 (0,9)	8,53 (1,2)	p<0,001
ОХС, ммоль/л (SD)	5,84 (1,1)	5,99 (1,1)	p>0,050
ЛПНП, ммоль/л (SD)	2,75 (0,9)	2,72 (0,9)	p>0,050
Подтвержденное ССЗ, n (%)	217 (43,5)	211 (42,3)	p>0,050
Терапия:			
Метформин, n (%)	468 (93,8)	429 (86,0)	p<0,001
ПСМ, n (%)	289 (57,9)	284 (56,9)	p>0,050
идПП-4, n (%)	63 (12,6)	56 (11,2)	p>0,050
Инсулин, n (%)	193 (38,7)	193 (38,7)	p>0,050

Примечания: *p — для сравнений контрольной группы с группой дапаглифлозина; идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ИМТ — индекс массы тела; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ОХС — общий холестерин; ПСМ — препараты сульфонилмочевины; САД — систолическое артериальное давление; СД2 — сахарный диабет 2 типа; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

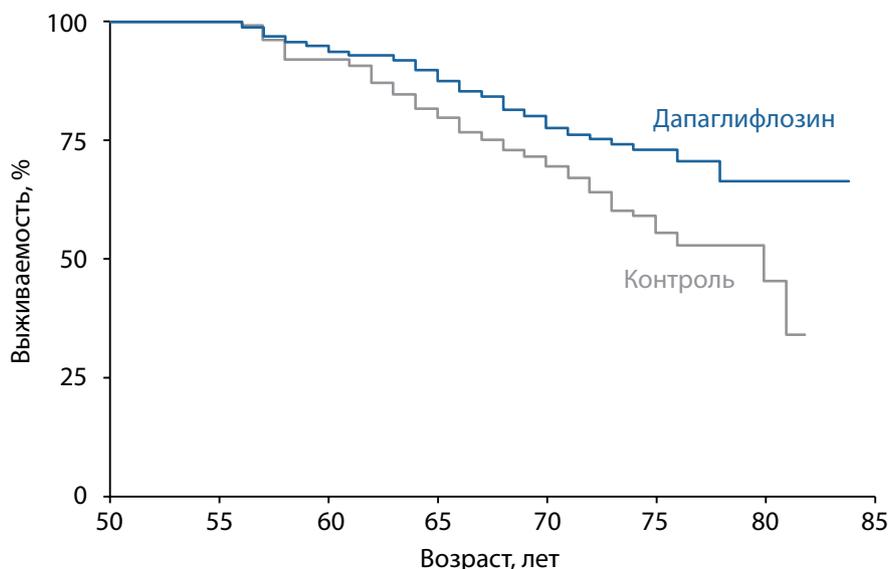


Рисунок 1. Прогнозируемая выживаемость пациентов на фоне терапии с использованием дапаглифлозина или без него (контроль).

Прогноз выживаемости в зависимости от терапии

Прогнозируемая выживаемость до возраста 85 лет отражена на рис. 1. Существенное расхождение кривых выживаемости Каплана–Мейера наблюдали с 62 лет. Оценка кривых выживаемости указывала на значительно лучшие показатели общей выживаемости для пациентов, получавших дапаглифлозин, с наиболее выраженными различиями после достижения возраста 80 лет.

Ожидаемая продолжительность жизни от момента включения в исследование

На рис. 2 отражены показатели ожидаемой средней продолжительности жизни от момента включения пациентов в исследование в зависимости от возраста начала терапии дапаглифлозином по сравнению с пациентами из группы контроля.

Ожидаемая средняя продолжительность жизни от момента включения в исследование для пациентов

в возрасте 50 лет составила 29 лет при терапии дапаглифлозином и 25,2 года — для пациентов из контрольной группы (разница 3,8 лет [95% ДИ от 1,1 до 6,1]).

С возрастом наблюдали снижение разницы в ожидаемой продолжительности жизни между группами пациентов. Так, для возраста включения 60 лет ожидаемая продолжительность жизни составила 20,5 лет на терапии дапаглифлозином и 16,8 лет для пациентов из контрольной группы: разница 3,7 лет (95% ДИ 1,4 до 5,8). Для пациентов в возрасте 70 лет ожидаемая продолжительность жизни соответствовала 9,2 и 7,9 лет, средняя разница 1,4 года (95% ДИ от -0,8 до 3,3) (рис. 2).

При анализе разницы ожидаемой продолжительности жизни методом LOESS отмечали сохранение тенденции к снижению разницы между стратами с увеличением возраста начала терапии.

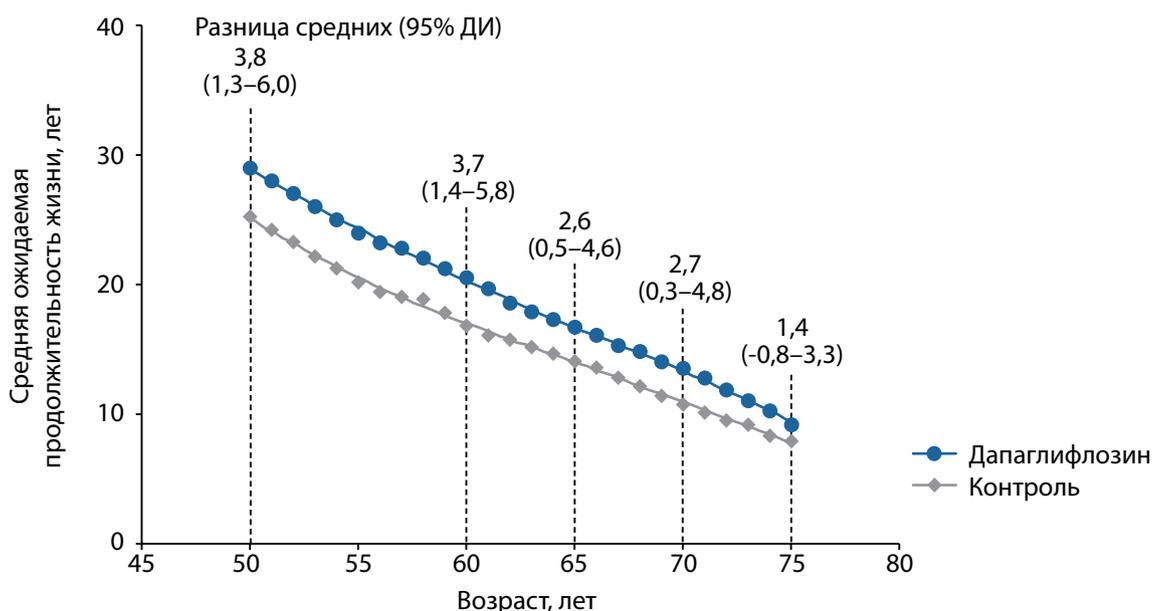


Рисунок 2. Ожидаемая продолжительность жизни от момента включения в исследование в группах с использованием дапаглифлозина или без него (контроль).

Примечания: ДИ — доверительный интервал.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Выборка, использованная для проведения настоящего исследования, представляет собой когорту пациентов из рутинной практики. Отбор пациентов выполнен с учетом цели исследования — оценки влияния дапаглифлозина на продолжительность жизни пациентов с ССЗ и СД2. В то же время когорта пациентов набрана в одном московском центре, что может оказать влияние на применимость результатов исследования к российской популяции в целом.

Сопоставление с другими публикациями

В рамках текущего анализа удалось установить клинически значимое увеличение продолжительности жизни больных СД2 при использовании в терапии дапаглифлозина по сравнению со схемами терапии без использования препаратов с кардиопротективными свойствами. Примечательно, что влияние на выживаемость было тем более существенным, чем раньше пациент начинал терапию дапаглифлозином: средняя разница ожидаемой продолжительности жизни для пациентов в возрасте 50–57 лет составила 3,8 года, для пациентов в возрасте 75 лет — 2,6 года, в возрасте 75 лет — 1,4 года жизни.

В нескольких публикациях проведен анализ влияния ИНГЛТ-2 на ожидаемую продолжительность жизни и выживаемость на основании данных клинических исследований. В. Clagget и соавт. (2018) провели *post-hoc* анализ влияния эмпаглифлозина на ожидаемую продолжительность жизни в контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME. Было установлено, что по сравнению с плацебо эмпаглифлозин увеличивал продолжительность жизни пациентов в возрасте 50 лет на 3,1 года. При этом выраженность данного эффекта также снижалась при увеличении возраста начала терапии ИНГЛТ-2 [9].

Исследование *in silico* (на основе компьютерного моделирования) на популяции больных СД2 с нецелевым контролем гликемии на фоне приема метформина показало, что канаглифлозин в сравнении с глимепиридом в течение 20 лет предполагаемого наблюдения повышал число выживших пациентов на 14 для каждой 1000 наблюдений [10].

Положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы показано и для ряда представителей других классов препаратов, используемых в терапии СД2. Так, арГПП-1 лираглутид в исследовании LEADER снижал риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СД2 [11]. Согласно имеющимся в настоящее время данным, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) не оказывают существенного влияния на сердечно-сосудистые исходы пациентов с СД2 [12]. Однако ввиду различий методов исследований сравнение данных исследований сердечно-сосудистых исходов арГПП-1 и иДПП-4 с результатами проведенного нами анализа не представляется возможным. Данные о влиянии арГПП-1 и иДПП-4 на ожидаемую продолжительность жизни пациентов с СД2 на данный момент отсутствуют.

Клиническая значимость результатов

Насколько нам известно, данный анализ представляет собой первую оценку влияния ИНГЛТ-2 на ожидаемую продолжительность жизни в условиях реальной клинической практики терапии СД2 в РФ. Результаты исследования могут оказать существенное влияние на алгоритмы принятия решений в рутинной практике.

Ограничения исследования

Необходимо отметить, что значимый отрезок периода наблюдения в 2019 и 2020 гг. был ассоциирован с широким распространением коронавируса 2-го типа, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2), что могло существенно повлиять на показатели смертности больных СД2, а также на структуру причин смерти. Для ряда пациентов на момент анализа не были доступны данные о причинах смерти, что в целом является одним из ограничений для ретроспективных исследований, проведенных с использованием данных рутинной практики.

Направления дальнейших исследований

Учитывая продемонстрированное увеличение ожидаемой продолжительности жизни при использовании дапаглифлозина в рутинной практике России, дальнейший интерес представляет оценка клинико-экономических показателей результатов терапии дапаглифлозином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение дапаглифлозина в реальной клинической практике лечения пациентов с СД2 в Москве было ассоциировано с повышением ожидаемой продолжительности жизни по сравнению с терапией без использования кардиопротективных препаратов. При этом более раннее назначение дапаглифлозина приводило к большему числу добавленных лет жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Анциферов М.Б. — формирование концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, внесение в рукопись существенных правок; Демидов Н.А. — формирование концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, внесение в рукопись существенных правок; Табакаев Н.А. — анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректура рукописи.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность Якову Пахомову из Medical Adviser's Group (Москва, Россия) за поддержку в подготовке данной публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. Tenth Edition [Internet]. [cited 2022 Nov 8]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;(157):107843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
3. Boehme MWJ, Buechele G, Frankenhauser-Mannuss J, et al. Prevalence, incidence and concomitant co-morbidities of type 2 diabetes mellitus in South Western Germany - a retrospective cohort and case control study in claims data of a large statutory health insurance. *BMC Public Health.* 2015;15(1):855. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2188-1>
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
5. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022;28(9):1956-1964. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>
6. Docherty KF, Jhund PS, Claggett B, et al. Extrapolating long-term event-free and overall survival with dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(11):1298. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2632>
7. Kostis JB, Dobrzynski JM. Limitations of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2020;(129):109-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.05.011>
8. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Балберова М.А., и др. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина на показатели общей смертности больных сахарным диабетом 2 типа (исследование CARDIA-MOS, Москва) // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 439-448. [Antsiferov MB, Demidov NA, Balberova MA, et al. Influence of type 2 sodium-glucose co-transporter inhibitors (dapagliflozin) on the indicators of total mortality in patients with type 2 diabetes (CARDIA-MOS study, Moscow). *Diabetes mellitus.* 2022;25(5):439-448. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12929>
9. Claggett B, Lachin JM, Hantel S, et al. Long-term benefit of empagliflozin on life expectancy in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease. *Circulation.* 2018;138(15):1599-1601. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033810>
10. Gupta V, Willis M, Johansen P, et al. Long-term clinical benefits of canagliflozin 100 mg versus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin in India. *Value Heal Reg Issues.* 2019;(18):65-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2018.06.002>
11. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
12. Chen S-Y, Kong X-Q, Zhang K-F, et al. DPP4 as a Potential Candidate in Cardiovascular Disease. *J Inflamm Res.* 2022;(15):5457-5469. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S380285>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Николай Александрович Табакаев** [Nikolay A. Tabakaev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4090-3664>; eLibrary SPIN: 4339-9519; e-mail: tabakaev@mdwrt.com

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

Николай Александрович Демидов, к.м.н., [Nikolay A. Demidov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>; eLibrary SPIN: 7715-4508; e-mail: nicolay13@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Табакаев Н.А. Влияние дапаглифлозина на ожидаемую продолжительность жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа в рутинной клинической практике // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 328-333. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13010>

TO CITE THIS ARTICLE:

Antsiferov MB, Demidov NA, Tabakaev NA. Impact of dapagliflozin on life expectancy in type 2 diabetes mellitus patients in routine practice. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(4):328-333. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13010>

ОРГАНИЗАЦИЯ АМБУЛАТОРНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ. ЗАРУБЕЖНЫЙ И ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ

© В.В. Чичкова^{1,2*}, М.А. Шаповалова², М.А. Чичкова^{2,4}, М.Б. Анциферов³

¹Городская поликлиника №6, Москва

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань

³Эндокринологический диспансер, Москва

⁴Клиническая больница №1 (Воынская), Москва

Пандемия COVID-19 оказала серьезное влияние на мировое здравоохранение и показала, что нынешнее состояние большинства систем здравоохранения в мире было не готово к подобной чрезвычайной ситуации. В период пандемии оказание специализированной плановой медицинской помощи больным с хроническими заболеваниями было приостановлено, в связи с чем во многих странах мира стали активно использоваться телемедицинские технологии для дистанционного наблюдения за пациентами. В Российской Федерации ведущими экспертами были выпущены организационно-методические рекомендации по ведению пациентов с сахарным диабетом (СД) и другими хроническими заболеваниями в период пандемии COVID-19. Принятые правительством меры по лекарственному обеспечению и профилактике заражения COVID-19 позволили многим пациентам с СД соблюдать режим самоизоляции. Между тем появляются данные о негативном влиянии самоизоляции на общее состояние больных в силу различных причин: снижение уровня самоконтроля и физической активности, сокращение объемов плановой специализированной медицинской помощи. Телемедицинские технологии в Российской Федерации успешно использовались для дистанционного контроля за больными с легкой и средней тяжестью COVID-19. В настоящее время повсеместное использование телемедицины и современных цифровых технологий, подтвердивших свою эффективность во время пандемии в лечении и контроле СД, пока не достигло оптимального уровня. В данном обзоре рассмотрены возможности использования телемедицинских технологий для пациентов с СД, проанализирован опыт зарубежных стран и РФ по ведению больных СД во время пандемии, дается анализ эффективности управленческих мер по оказанию медицинской помощи пациентам с СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; организация здравоохранения; COVID-19; телемедицина

ORGANIZATION OF OUTPATIENT CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC USING TELEMEDICINE TECHNOLOGIES. FOREIGN AND DOMESTIC EXPERIENCE

© Valentina V. Chichkova^{1,2*}, Marina A. Shapovalova², Marina A. Chichkova^{2,4}, Mikhail B. Antsiferov³

¹City Polyclinic №6, Moscow, Russia

²Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia

³Endocrinology Dispensary of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

⁴Clinical hospital no.1 of the Presidents Administration of Russian Federation, Moscow, Russia

The COVID-19 pandemic had a serious impact on global health and showed that the current state of most health systems in the world was not ready for such an emergency. During the pandemic, the provision of specialized planned medical care to patients with chronic diseases was suspended, and therefore telemedicine technologies for remote monitoring of patients began to be actively used in many countries of the world. In the Russian Federation, leading experts have issued organizational and methodological recommendations for the management of patients with diabetes and other chronic diseases during the COVID-19 pandemic. The measures taken by the government to provide medicines and prevent COVID-19 infection have allowed many patients with diabetes to observe a self-isolation regime. Meanwhile, there are data on the negative impact of self-isolation on the general condition of patients for various reasons: a decrease in the level of self-control and physical activity, a reduction in the volume of planned specialized medical care. Telemedicine technologies in the Russian Federation have been successfully used for remote monitoring of patients with mild and moderate severity of COVID-19. Currently, the widespread use of telemedicine and modern digital technologies, which proved their effectiveness during the pandemic in the treatment and control of diabetes, has not yet reached an optimal level. This review examines the possibilities of using telemedicine technologies for patients with diabetes, analyzes the experience of foreign countries and the Russian Federation in managing patients with diabetes during a pandemic, and analyzes the effectiveness of management measures to provide medical care to patients with diabetes.

KEYWORDS: diabetes mellitus; healthcare organization; COVID-19; telemedicine

ВВЕДЕНИЕ

Согласно официальной информации ВОЗ, по состоянию на 12 февраля 2023 г. во всем мире было зарегистрировано более 755 млн подтвержденных случаев заражения коронавирусом и более 6,8 млн смертей от COVID-19 [1]. В глобальных руководствах по профилактике COVID-19 особое внимание уделяется наиболее уязвимым группам населения, к которым относятся люди с сахарным диабетом (СД) [2]. Последний мета-анализ, включающий 158 обсервационных исследований с общим числом 270 тыс. человек, показал, что у пациентов с СД более высок риск смертности, связанной с COVID-19, а также больше количество госпитализаций в отделения интенсивной терапии [3]. Согласно данным Т.Н. Марковой и соавт., у пациентов с СД 2 типа (СД2) частота летальных исходов в 1,5 раза выше, чем в группе без него (18,8 vs 12,5%, $p=0,021$) [4]. Кроме того, коронавирусная инфекция приводит в большинстве случаев к развитию гипергликемических состояний, требующих быстрой и адекватной интенсификации лечения СД. В разработанных клинических рекомендациях представлены алгоритмы ведения пациентов с СД и COVID-19, принципы коррекции сахароснижающей терапии и интенсификации инсулинотерапии [5–9]. Однако, несмотря на активно проводимую в настоящее время вакцинацию от COVID-19, пациенты с СД также остаются в группе высокого риска тяжелого течения инфекции. Поэтому самоизоляция для данной популяции по-прежнему актуальна. Использование самоизоляции снижает эффективность лечения СД, которое требует регулярного взаимодействия между врачом и пациентом с целью обучения, коррекции схем лечения и скрининга поздних осложнений СД.

Несомненно, глобальным приоритетом во всем мире остается сдерживание распространения и воздействия COVID-19 на население. В этой ситуации чрезвычайно важно обеспечение максимально сохранной системы лечения СД и других хронических заболеваний во время напряженных периодов в работе систем здравоохранения [10]. Это включает в себя поддержание контактов «врач-пациент» с возможным применением телемедицинских консультаций и других цифровых технологий. В настоящем обзоре проанализированы работа служб зарубежных и отечественных систем здравоохранения в области амбулаторного ведения пациентов с СД, а также возможности применения телемедицинских коммуникаций для обеспечения непрерывности лечения.

ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ЭНДОКРИНОЛОГА

ВОЗ дает следующее определение телемедицины — «предоставление медицинских услуг, когда расстояние является критическим фактором, всеми медицинскими работниками с использованием информационно-коммуникационных технологий (ИКТ) для обмена достоверной информацией с целью диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, исследований и оценки, а также для непрерывного обучения медицинских работников в интересах улучшения здоровья отдельных людей и их сообществ» [11]. В 2019 г. ВОЗ вы-

пустила рекомендации по цифровым технологиям для укрепления системы здравоохранения, в 2020 г. после начала пандемии COVID-19 были опубликованы дополнения по инвестициям в цифровые технологии в области здравоохранения [12, 13]. В настоящее время растет количество фактических данных, подтверждающих эффективность применения телемедицины и телемониторинга в качестве альтернативных методов оказания медицинской помощи [14]. Телемедицинские технологии условно принято разделять на следующие категории: удаленный (дистанционный) мониторинг состояния здоровья пациента; телемедицинские консультации в асинхронном (отложенном) режиме и интерактивная телемедицина. В практическом применении может использоваться как комбинация всех трех категорий, так и каждая по отдельности. Выбор телемедицинской технологии будет зависеть от организационных факторов и клинических потребностей [15]. В Российской Федерации использование телемедицины регламентирует Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. N 965н, в котором утвержден порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий [16]. Согласно действующему приказу, при проведении телемедицинской консультации могут быть выполнены только коррекция ранее назначенного врачом лечения и установленного во время очного приема диагноза, сбор анамнеза и жалоб, а также проведены профилактические мероприятия. Во время пандемии COVID-19 значение телемедицинских технологий значительно возросло, что потребовало внесения организационных коррективов. Так, например, любая форма телемедицины (включая телефонные консультации) считалась незаконной в Индии до пандемии COVID-19, но затем стала важным связующим звеном между системой здравоохранения и пациентами [17]. В Италии, согласно статье 2232 Гражданского кодекса, врач обязан оказывать услуги лично, однако в период пандемии в апреле 2020 г. Национальным институтом здравоохранения были опубликованы «Временные показания к услугам по оказанию телемедицинской помощи во время чрезвычайной ситуации в области здравоохранения COVID-19», в которых роль телемедицинских консультаций была определена как способ активного мониторинга состояния здоровья людей, находящихся на карантине, в изоляции или после выписки из больницы [18]. Впоследствии Министерство здравоохранения Италии выпустило новые «Национальные рекомендации по предоставлению телемедицинских услуг», в которых регламентировано, что только амбулаторная услуга, которая не требует полного обследования пациента, может предоставляться с помощью телемедицины. Таким образом, телеконсультация может проводиться только пациенту, которому ранее был поставлен диагноз очно [19]. Во Франции до пандемии COVID-19 правила телемедицины позволяли врачам первичной медико-санитарной помощи и больниц при необходимости заменять запланированные очные консультации с известными пациентами платными телеконсультациями. Во время пандемии эта модель отношений была использована в крупнейшей национальной государственной академической больнице (AP-HP) в Париже,

чтобы стимулировать массовое использование амбулаторных телеконсультаций для сокращения посещений пациентами больницы. Это было подкреплено Высшим советом общественного здравоохранения, который рекомендовал уделять приоритетное внимание телеконсультациям для людей с факторами риска тяжелых заболеваний в первичной медико-санитарной помощи. Министерство здравоохранения Франции 9 марта 2020 г. подписало указ, разрешающий возмещать расходы на видеоконсультации и дистанционную экспертизу Национальным медицинским страхованием (NHI) пациентам с симптомами COVID-19 и лицам, у которых подтвержден COVID-19 по всей стране, без необходимости предварительного ознакомления с пациентом. Указ был создан для сокращения поездок для медицинских консультаций, ограничения числа людей, группирующихся в залах ожидания, скрининга и выявления подозреваемых пациентов, а также для наблюдения за подтвержденными случаями легкой степени тяжести в домашних условиях [20]. В США после начала пандемии было ослаблено действие Закона о переносимости медицинского страхования и подотчетности (HIPAA), что позволило использовать такие платформы для телемедицины, как FaceTime или Zoom. Были приостановлены прежние требования о том, что пациент и поставщик медицинских услуг должны находиться в одном штате, что значительно расширило границы телемедицинских консультаций [21]. Во время пандемии телемедицинские консультации прежде всего активно использовались для предварительной сортировки пациентов до их поступления в отделение неотложной помощи. Такой подход был ориентирован на пациента и способствовал самоизоляции, а также защите пациентов и врачей от возможного заражения COVID-19 [22]. Важные изменения коснулись и системы оплаты услуг — большинство страховых компаний (Medicare и Medicaid Services) одобрили услуги телемедицины в связи с пандемией COVID-19, а также признали стандартные коды оценки и управления очных посещений, такие консультации оплачивались так же, как и обычные личные посещения [23]. В дополнение к расширению возмещения расходов на услуги Medicare Федеральное правительство США предложило финансовую помощь для программ телемедицины в сельской местности, а Центры медицинского обслуживания отказались от требований к количеству больничных коек и продолжительности пребывания пациентов в сельских общинах, которым может потребоваться госпитализация [24].

Надо отметить, что еще до распространения COVID-19 использование телемедицинских технологий для лечения и контроля СД было признано в качестве надежного и эффективного метода оказания медицинской помощи при обоих типах СД как у взрослых, так и у детей [25–28]. Американская Диабетическая Ассоциация в последних рекомендациях (ADA 2023) определяет телемедицину как способ обмена медицинской информацией между сайтами с другим посредством электронных коммуникаций с целью улучшения клинического состояния и здоровья пациента [29]. Ассоциация акцентирует внимание на преимуществах этого способа оказания медицинской помощи, особенно для пациентов в сельской местности или для тех, кто имеет ограниченный доступ к меди-

цинскому обслуживанию, а также как альтернативный способ обучения самоконтролю СД [29]. Метаанализ 35 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных до пандемии COVID-19, показал значительное снижение уровня гликированного гемоглобина у пациентов с СД2, получавших лечение с помощью телемедицинских технологий, при сравнении с контрольной группой [30]. Данные метаанализа С. Eberle и соавт., выполненного в период пандемии COVID-19 и включающего 2881 пациента с СД 1 типа (СД1) и 1823 пациента с СД2, доказали что у пациентов с СД1 во время карантина показатели гликемии значительно улучшились. Авторы связывают это с положительными изменениями в самостоятельной коррекции лечения и цифровом управлении СД. И напротив, у пациентов с СД2 самоизоляция вызвала ухудшение показателей гликемии и возрастание массы тела [31]. Последние результаты зарубежных исследований по использованию телемедицины во время пандемии показывают, что внедрение телемедицины у пациентов с СД2 помогло избежать ухудшения показателей HbA_{1c} и массы тела в период самоизоляции [32–35]. В отечественной литературе официально опубликованных данных по использованию телемедицинских консультаций в период пандемии у пациентов с СД относительно мало. Результаты клинико-демографического анализа структуры телемедицинских консультаций (ТМК) «врач-пациент», проведенного в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, показали, что у пациентов с СД, особенно 2 типа, была отмечена низкая обращаемость за ТМК по сравнению с другими эндокринными нозологиями [36]. Авторы связывают полученный результат с желанием пациента очной консультации, низкой комплаентностью данной группы больных, ограниченными возможностями разовой консультации при подборе инсулинотерапии [36]. В настоящее время для широкого применения телемедицины имеются ограничения в следующих вопросах: готовность пациентов и медицинских работников, сбор и управление данными, конфиденциальность и защита информации, решение вопроса оплаты и возмещения расходов. Следует отметить, что рутинное физическое обследование пациента невозможно без его присутствия. Несмотря на это, опыт применения телемедицины в лечении СД, полученный в период пандемии, был положительным и может быть использован для еще более широкого использования [37]. Телемедицина с применением современных цифровых технологий в контроле СД может стать практичным и экономичным вариантом для пациентов, лиц, осуществляющих уход, и врачей, особенно когда для обсуждения показателей уровня глюкозы и коррекции терапии физическое присутствие не требуется.

ОРГАНИЗАЦИЯ АМБУЛАТОРНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С СД2 В ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ

COVID-19 привел к существенным сложностям в оказании медицинской помощи в большинстве стран мира. Сокращение численности врачебного персонала из-за болезни и направления на борьбу с COVID-19 оказывает негативное влияние на доступность амбулаторной помощи. Это относится и к врачам-эндокринологам амбулаторного звена. В результате пациенты

с СД стали реже контактировать с медицинскими работниками и столкнулись со снижением качества лечения. Во время вспышки COVID-19 в Китае многие больные СД не могли получить доступ к поставщикам медицинских услуг (НСП) или медикаментам из-за предписаний оставаться дома или карантина [38]. Китайским обществом гериатрической эндокринной медицины было разработано руководство, основанное на мерах профилактики, раннем выявлении гипергликемических состояний и управлении лекарственной терапией [39]. Руководство содержало подробные инструкции о том, как получить доступ к сертифицированным медицинским услугам через Интернет с помощью смартфонов и было распространено в форме материалов для чтения, а также лекций, прочитанных медицинскими работниками через интернет-средства массовой информации, такие как Baidu Health (аналог Google в Китае) и мобильное приложение WeChat [40]. Надо отметить, что использование цифровых платформ для пациентов с СД нашло применение в различных развитых странах практически сразу же после объявления ВОЗ о пандемии COVID-19. В марте 2020 г. Итальянское общество диабета (SID), Ассоциация итальянских диабетологов (AMD), Итальянское общество эндокринологии (SIE) и Итальянское общество детской эндокринологии (SIEDP) открыли страницу в Facebook под названием «Один час с AMD, SID и SIEDP», позволяющую пациентам и их родственникам обращаться к специалистам. Кроме того, ими были опубликованы рекомендации по использованию телемедицины для пациентов с СД [41]. Другая международная группа исследователей и клиницистов создала глобальную базу данных о новых случаях СД у пациентов с COVID-19 — CoviDiab Registry Project. Целью реестра является сбор данных о людях с недавно диагностированным СД и подтвержденным COVID-19, а также о пациентах с уже существующим СД и COVID-19. Созданное веб-приложение CoviDIAB ориентировано прежде всего на пациентов и содержит научно обоснованную информацию о СД, предоставляет поддержку, доступ к медиатеке и вебинарам с участием специалистов в области диабетологии [38, 42].

Интересная блок-схема разработана Лондонской клинической сетью NHS для определения приоритетов амбулаторных назначений для специалистов по лечению СД во время пандемии [43]. Согласно данным рекомендациям, пациентов с СД следует стратифицировать на 3 группы в зависимости от срочности посещения медицинского учреждения: пациенты, которым необходимо провести очную консультацию врачом-эндокринологом в первую очередь; пациенты, для которых возможно использование телемедицинской консультации или других цифровых технологий для наблюдения и коррекции лечения; и стабильные пациенты, для которых отсрочка посещения врача-эндокринолога не ухудшит клинического течения заболевания. Следует отметить, что эти рекомендации были подготовлены в Великобритании 12 апреля 2020 г., т.е. через 4 нед после объявления карантина, когда правительства стран рекомендовали людям с СД следовать принципу «оставаться дома». В настоящее время полная самоизоляция пациентов с СД не предусмотрена, в отличие от людей с очень высоким риском тяжелых респираторных заболеваний или ослабленного иммунитета. Тем не менее авторы прогнозируют, что в долгосроч-

ной перспективе использование цифровых технологий/дистанционных консультаций может возрасти. Это означает более гибкое оказание медицинской помощи, учитывающее образ жизни пациента, обязанности по работе и уходу [с дополнительными экологическими (меньше поездок) и экономическими (меньше времени вне работы) преимуществами], заменяя строго установленные сроки фиксированных личных встреч. Стандартные рекомендации для пациентов могут уступить место более индивидуализированному подходу, ориентированному на пациента. Стратификация рисков может все чаще становиться частью предоставления услуг, при этом пропорционально больше времени будет уделяться тем, кто подвергается наибольшему риску ухудшения состояния, включая изолированные группы населения [43].

В некоторых странах Ближнего Востока и Африки в период карантинных мер были предложены планы по созданию сети клинических центров, предназначенных для пациентов с СД и COVID-19 с целью улучшения лечения СД [44, 45]. Однако это явилось сложной задачей, учитывая местные ограничения, такие как отсутствие развитой инфраструктуры, ограниченные ресурсы, конфликты и низкий потенциал готовности [46]. Судан, Ливан, Палестина, Йемен, Афганистан испытывали проблемы с поставкой лекарств и других медицинских изделий для контроля и лечения СД. В Иране из-за экономических санкций США возникли большие трудности с поставками инсулина и медицинского оборудования, несмотря на создание комитета по защите интересов больных, получающих инсулин [46]. В странах Ближнего Востока и Северной Африки также отмечалось снижение количества консультаций для пациентов с СД более чем на 75%, особенно с сопутствующими заболеваниями [46]. В отличие от других стран в Австралии не было такого огромного подъема количества случаев заражения COVID-19, госпитализаций и смертей. В этой стране произошло значительное и согласованное распределение ресурсов и персонала медицинских учреждений с учетом конкретных мероприятий, связанных с COVID-19. Предоставление амбулаторных и частных услуг по лечению СД с помощью телемедицины поощрялось и поддерживалось за счет увеличенных и новых государственных субсидий. Важно отметить, что правительство Австралии впервые выделило субсидию на оказание медицинской помощи по телефону и включило сертифицированных специалистов в финансируемую телефонную/телемедицинскую поддержку больных. Австралийские организации медицинских работников и потребителей совместно разрабатывали руководящие принципы взаимодействия и создавали образовательные ресурсы, предназначенные для работы в условиях COVID-19 [47].

Надо отметить, что не только режим самоизоляции создавал проблемы для пациентов с СД, но и организация системы медицинского страхования. Так, во время пандемии COVID-19 в США произошел почти массовый переход на виртуальную помощь при амбулаторных приемах. При этом телефонные консультации предусматривали гораздо более низкий уровень оплаты, чем видеоконсультации. К тому же многие из наиболее уязвимых больных не имели необходимого оборудования или возможности подключения для проведения телеконсультаций. Другой не менее существенной проблемой

стало то, что многие пациенты во время пандемии потеряли страховое покрытие, в связи с чем лабораторный и физикальный мониторинг осложнений СД практически прекратился. Количество выписываемых рецептов на лекарственные средства от диабета сократилось на 10%. Опрос dQ&A (for diabetes Questions and Answers) показал, что каждый шестой респондент, нуждающийся в инсулине, столкнулся с проблемой его нехватки. Аналогичная доля пациентов сообщила о проблемах с получением тест-полосок, а четверть респондентов столкнулись со сложностями получения инсулиновых помп или средств для непрерывного мониторинга уровня глюкозы. Организаторы опроса констатировали, что те, кто потерял работу или имели низкие доходы, испытывали больше трудностей с получением инсулина и других медикаментов, чем те, кто не столкнулся с финансовыми трудностями [48].

Таким образом, общей мировой тенденцией оказания амбулаторной помощи пациентам с СД во время пандемии являлось использование телемедицины и других цифровых технологий для своевременного информирования пациентов, оказания им психологической поддержки и при необходимости коррекции терапии. В долгосрочной перспективе предстоит выяснить, насколько вышеуказанные меры отразились на гликемическом контроле, физической активности и приверженности к лечению. Однако уже сейчас отмечено, что использование цифровых телекоммуникаций позволяет быстро реагировать на неблагоприятные изменения в эпидемиологической обстановке и может обеспечивать непрерывность контроля СД во время карантинных мер [49].

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ

В период самоизоляции, связанной с эпидемией COVID-19, с 28 марта 2020 г. в Москве и ряде других регионов использовались системы контроля выхода из дома с помощью QR-кодов. Согласно приказу Минздрава России от 19.03.2020 N 198н (ред. от 27.03.2020) «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19», пациенты с СД были отнесены к группам риска тяжелого течения коронавирусной инфекции и должны были соблюдать режим самоизоляции [50]. НМИЦ эндокринологии МЗ РФ в 2020 г. разработал рекомендации по организации медицинской помощи пациентам с эндокринопатиями в условиях COVID-19, в том числе для пациентов с СД [51]. Были предложены следующие меры по предотвращению негативных последствий режима изоляции и карантина: внедрение телеконсультаций, использование ресурсов портала госуслуг, создание телефона горячей линии, пролонгация периода выписки рецептов и средств самоконтроля, обеспечение доставки лекарственных препаратов на дом, а также оптимизация маршрутизации пациентов, нуждающихся в срочной специализированной помощи [52]. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России в 2021 г. утвердил временные методические рекомендации по оказанию амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам

с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. В данных рекомендациях эксперты предложили чек-листы амбулаторного (дистанционного) наблюдения за пациентами с предиабетом, ожирением и СД2 в условиях пандемии COVID-19, ориентированные прежде всего на врачей-терапевтов и врачей общей практики [53]. Совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов в 2022 г. выпустил консенсусное решение по вопросам контроля гликемии и выбора антигипергликемической терапии у пациентов с СД и COVID-19, а также при применении глюкокортикостероидов, используемых в лечении COVID-19 у пациентов с СД [5]. Департаментом здравоохранения города Москвы также были приняты методические рекомендации по оказанию специализированной медицинской помощи взрослому населению с СД в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 [6]. В московских поликлиниках для снижения риска заражения COVID-19 пациентам с СД лекарственные препараты, тест-полоски и расходные материалы для помповой инсулинотерапии выписывались на срок до 6 мес. Надо отметить, что информационное просвещение пациентов с СД с помощью цифровых коммуникаций было начато сразу же, как только правительством были приняты меры по самоизоляции. Так, к примеру, на сайтах медицинских учреждений (Диабетовед.РФ, endocrine-dispanser.ru и т.п.) стала появляться актуальная информация, связанная с COVID-19, которая регулярно обновлялась [54]. Для улучшения доступности медицинской помощи в условиях ограничений для групп повышенного риска развития COVID-19 Эндокринологический диспансер города Москвы стал проводить online «Школы Диабета» [55]. На видеохостинге YouTube с марта 2020 г. появился образовательный русскоязычный канал DiabetTv, созданный для информирования больных с СД о том, как правильно управлять заболеванием и предотвратить осложнения [56]. Между тем многие пациенты с СД2 — это лица старше 60–70 лет, которые в силу возраста, материального достатка, отсутствия навыков пользования сетью Интернет и собственного желания не используют современные средства связи. Данная группа пациентов оказалась во время самоизоляции наиболее уязвимой и требовала к себе повышенного внимания со стороны медицинских работников. Немаловажным фактором, повлиявшим на снижение объемов оказания эндокринологической помощи, стала территориальная удаленность многих населенных пунктов от специализированных медицинских учреждений, расположенных в региональных центрах. Во время пандемии возросла актуальность мобильных выездных центров. Так, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России одним из первых создал специализированные выездные бригады для оказания организационно-методической помощи сотрудникам ковидных госпиталей и медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией в регионах с наиболее тяжелой эпидемиологической ситуацией. В состав мобильных выездных бригад были включены анестезиологи-реаниматологи, инфекционисты, пульмонологи, терапевты, эпидемиологи, что помогло восполнить кадровый дефицит в регионах с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой. С самого начала пандемии московские врачи помогали

регионам с самой сложной эпидемиологической ситуацией. Более 250 специалистов московских медицинских организаций посетили 14 регионов. Мультидисциплинарные бригады выезжали в Северную Осетию, Ингушетию, Дагестан, Тыву, Удмуртию, в Ханты-Мансийск, Забайкальский и Камчатский край, Владимирскую, Псковскую области и другие регионы, а также Узбекистан и Казахстан. Большое внимание было уделено соблюдению методических рекомендаций врачами на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи [57, 58].

На сегодняшний день в России, как и во всем мире, проводится вакцинация от новой коронавирусной инфекции. Согласно экспертам различных эндокринологических сообществ, пациенты с СД относятся к приоритетной группе населения для вакцинации [59–61]. Министерством здравоохранения РФ были разработаны стандартные операционные процедуры проведения вакцинации и четкие алгоритмы работы прививочных пунктов, определены логистические маршруты доставки вакцин в регионы страны [62]. В настоящее время официально опубликованных данных об эффективности вакцинации именно больных СД в Российской Федерации нет. Однако, согласно исследованию М.В. Шестаковой и соавт., проведенный анализ базы данных регистра больных СД (diaregidtry.ru) показал, что вакцинация против COVID-19 (в большинстве случаев вакциной «Гам-КОВИД-Вак» — СПУТНИК-V) была связана с более низким риском летального исхода при обоих типах СД: отношение шансов (ОШ) 0,07 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,03–0,20) при СД1 и ОШ 0,19 (95% ДИ 0,17–0,22) при СД2 [63].

Высокий рост распространенности СД в популяции и еще полностью не известные на сегодняшний день последствия новой коронавирусной инфекции у пациентов с СД дают право считать одной из приоритетных проблем современного здравоохранения раннее выявление и профилактику осложнений СД. В свою очередь, мы считаем, что использование современных цифровых технологий позволит решить задачу развития амбулаторного звена как первичного этапа профилактики осложнений СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с хроническими заболеваниями, включая СД, относятся к группам высокого риска по заболеваемости, тяжести течения и смертности от COVID-19. Использование телемедицины во время пандемии вполне осуществимо и эффективно. Однако пока еще рано говорить о ее повсеместном использовании среди пациентов с СД. В настоящее время перед организаторами здравоохранения стоит вопрос усовершенствования нормативно-правовой и методологической базы, обучения специалистов и пациентов. Важно использовать накопленный положительный опыт и интегрировать его в нашу реальность, учитывая все аспекты организации амбулаторной медицинской помощи. Междисциплинарный подход в решении этой задачи актуален, так как только при взаимодействии врачей-эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики, организаторов здравоохранения и IT-специалистов можно будет получить результат, который значительно повысит качество жизни больных СД, эффективность лечения и контроль заболевания.

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. Чичкова В.В. — концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материалов, написание текста; Шаповалова М.А. — концепция и дизайн статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Чичкова М.А. — концепция и дизайн статьи, одобрение финальной версии рукописи; Анциферов М.Б. — концепция и дизайн статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. www.who.int [Internet]. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 15 February 2023 [cited 25.07.2023]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-february-2023>
2. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. PubMed. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021 [cited 2023 Feb 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/>
3. Kastora S, Patel M, Carter B, et al. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;5(3):e00338. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.338>
4. Маркова Т.Н., Пономарева А.А., Самсонова И.В., и др. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* — 2022. — Т. 11. — №1. — С. 8-16. [Markova TN, Ponomareva AA, Samsonova IV, et al. Risk factors for fatal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus and a new coronavirus infection. *Endocrinol News, Opin Train.* 2022;11(1):8-16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16>
5. 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>
6. Анциферов М.Б., Андреева А.В., Маркова Т.Н. Организация специализированной медицинской помощи взрослому населению с сахарным диабетом в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Методические рекомендации № 87.* — М.; 2020. [Antsiferov MB, Andreeva AV, Markova TN. *Organizatsiya spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi vzrosloму naseleniyu s sakharным diabetom v usloviyakh novoi koronavirusnoy infektsii COVID-19. Metodicheskie rekomendatsii № 87.* Moscow; 2020. (In Russ.)].
7. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546-550. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)

8. Ranscombe P. How diabetes management is adapting amid the COVID-19 pandemic. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):571. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30181-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30181-9)
9. Korytkowski M, Antinori-Lent K, Drincic A, et al. A pragmatic approach to inpatient diabetes management during the COVID-19 pandemic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):3076-3087. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa342>
10. Beran D, Aebischer Perone S, Castellsague Perolini M, et al. Beyond the virus: Ensuring continuity of care for people with diabetes during COVID-19. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(1):16-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.014>
11. World Health Organization. *A Health Telematics Policy in Support of WHO'S Health-For-All Strategy for Global Development: Report of the WHO Group Consultation on Health Telematics 11-16 December, 1997.* Geneva: World Health Organization; 1998.
12. www.who.int [Internet]. *Digital Implementation Investment Guide (DIG): Integrating Digital Interventions into Health Programmes* [cited 25.07.2023]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010567>
13. www.who.int [Internet]. *WHO guideline: recommendations on digital interventions for health system strengthening* [cited 25.07.2023]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550505>
14. Ma Y, Zhao C, Zhao Y, et al. Telemedicine application in patients with chronic disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2022;22(1):105. doi: <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01845-2>
15. Flodgren G, Rachas A, Farmer AJ, et al. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2016(12):3076-3087. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002098.pub2>
16. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 ноября 2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» [Приказ Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 30 noyabrya 2017 g. № 965n «Ob utverzhdenii poryadka organizatsii i okazaniya meditsinskoi pomoshchi s primeneniem teleditsinskikh tekhnologii» (In Russ.)]. Доступно по: <https://minjust.consultant.ru/documents/38004>. Ссылка активна на 09.02.2023.
17. Phillip M, Bergenstal RM, Close KL, et al. The digital/virtual diabetes clinic: The future is now—recommendations from an international panel on diabetes digital technologies introduction. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(2):146-154. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0375>
18. Ferorelli D, Nardelli L, Spagnolo L, et al. Medical legal aspects of telemedicine in Italy: application fields, professional liability and focus on care services during the COVID-19 health emergency. *J Prim Care Community Health.* 2020;11(12):215013272098505. doi: <https://doi.org/10.1177/2150132720985055>
19. portolano.it [Internet]. *Telemedicine: The New National Guidelines — Portolano Cavallo* [cited 2023 May 22]. Available from: <https://portolano.it/en/newsletter/portolano-cavallo-inform-life-sciences/telemedicine-the-new-national-guidelines>
20. Ohannessian R, Duong TA, Odone A. Global telemedicine implementation and integration within health systems to fight the COVID-19 pandemic: A call to action. *JMIR Public Health Surveill.* 2020;6(2):e18810. doi: <https://doi.org/10.2196/18810>
21. Brody JE. [Internet]. *A Pandemic Benefit: The Expansion of Telemedicine.* *The New York Times* [cited 2020 May 11]. Available from: <https://www.nytimes.com/2020/05/11/well/live/coronavirus-telemedicine-telehealth.html>
22. Hollander JE, Carr BG. Virtually perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1679-1681. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003539>
23. Vaccaro AR, Getz CL, Cohen BE, et al. Practice management during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(11):464-470. doi: <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-20-00379>
24. Kronenfeld JP, Penedo FJ. Novel Coronavirus (COVID-19): telemedicine and remote care delivery in a time of medical crisis, implementation, and challenges. *Transl Behav Med.* 2021;11(2):659-663. doi: <https://doi.org/10.1093/tbm/ibaa105>
25. Faruque LI, Wiebe N, Ehteshami-Afshar A, et al. Effect of telemedicine on glycated hemoglobin in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *CMAJ.* 2017;189(9):E341-E364. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.150885>
26. Bertuzzi F, Stefani I, Rivolta B, et al. Teleconsultation in type 1 diabetes mellitus (TELEDIABE). *Acta Diabetol.* 2018;55(2):185-192. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1084-9>
27. Tchero H, Kangambega P, Briatte C, et al. Clinical effectiveness of telemedicine in diabetes mellitus: A meta-analysis of 42 randomized controlled trials. *Telemed J E Health.* 2019;25(7):569-583. doi: <https://doi.org/10.1089/tmj.2018.0128>
28. Salehi S, Olyaeemanesh A, Mobiniazadeh M, et al. Assessment of remote patient monitoring (RPM) systems for patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(1):115-127. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00482-3>
29. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Improving care and promoting health in populations: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(S1):S10-S18. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S001>
30. Zhai YK, Zhu WJ, Cai YL, et al. Clinical- and cost-effectiveness of telemedicine in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(28):e312. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000312>
31. Eberle C, Stichling S. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):95. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00705-9>
32. Scoccimarro D, Giove G, Silverii A, et al. Effects of home confinement during COVID-19 outbreak on glycemic control in patients with type 2 diabetes receiving telemedicine support. *Acta Diabetol.* 2022;59(2):281-284. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01817-4>
33. Luzi L, Carruba M, Crialesi R, et al. Telemedicine and urban diabetes during COVID-19 pandemic in Milano, Italy during lock-down: epidemiological and sociodemographic picture. *Acta Diabetol.* 2021;58(7):919-927. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01700-2>
34. Faleh AlMutairi M, Tourkmani AM, Alrasheedy AA, et al. Cost-effectiveness of telemedicine care for patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic in Saudi Arabia. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12(12):204062232110425. doi: <https://doi.org/10.1177/20406223211042542>
35. M Tourkmani A, J ALHarbi T, Rsheed AM Bin, et al. The impact of telemedicine on patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic in Saudi Arabia: Findings and implications. *J Telemed Telecare.* 2023;29(5):390-398. doi: <https://doi.org/10.1177/1357633X20985763>
36. Горбачева А.М., Логвинова О.В., Мокрышева Н.Г. Клинико-демографический анализ структуры телемедицинских консультаций «врач-пациент» в ФБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 4-15. [Gorbacheva AM, Logvinova OV, Mokrysheva NG. Clinical and demographic analysis of telemedicine «doctor-patient» consultations at the Endocrinology Research Centre. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(3):4-15. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13088>
37. Danne T, Limbert C, Puig Domingo M, et al. Telemonitoring, telemedicine and time in range during the pandemic: Paradigm change for diabetes risk management in the Post-COVID future. *Diabetes Ther.* 2021;12(9):2289-2310. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01114-xT>
38. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, et al. Diabetes and COVID-19: Risks, management, and learnings from other national disasters. *Diabetes Care.* 2020;43(8):1695-1703. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1192>
39. Weiqing W, Zhongyan S, Guang W. Expert recommendations for diabetes management in primary care during COVID-19 pandemic. *Zhonghua Neifenmi Daixie Zazhi.* 2020;(36):185-190.
40. Linong J, Guangwei L, Qihong G. Guidance on diabetes management in elderly during COVID-19 pandemic. *Chin J Diabetes.* 2020;(28):1-6.
41. Assessore M, Salute A, Valle D'aosta R, et al. *Alla Cortese Attenzione degli Illustri Assessori* [Internet] [cited 2023 Feb 10]. Available from: <https://www.fand.it/wp-content/uploads/2020/04/Lett.AMD-SID-SIE-a-Reg.-x-teleassistenza.pdf>
42. CoviDiab — the global registry of new-onset Covid-19 related diabetes [Internet]. Available from: <https://covidiab.e-dendrite.com/introduction.html>

43. Wake DJ, Gibb FW, Kar P, et al. Endocrinology in the time of COVID-19: Remodelling diabetes services and emerging innovation. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(2):G67-G77. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0377>
44. Giorgino F, Bhana S, Czupryniak L, et al. Management of patients with diabetes and obesity in the COVID-19 era: Experiences and learnings from South and East Europe, the Middle East, and Africa. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;172:108617. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108617>
45. El-Malky AM, Alharbi AS, Alsaqabi AM, et al. COVID-19 specialized diabetes clinic model for excellence in diabetes care: scientific perspective. *Clinical Diabetology*. 2020;9(4):208-211. doi: <https://doi.org/10.5603/DK.2020.0032>
46. Belkhadir J. COVID-19 and diabetes from IDF MENA region. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108277>
47. Andrikopoulos S, Johnson G. The Australian response to the COVID-19 pandemic and diabetes – Lessons learned. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;165:108246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108246>
48. diabetes.org [Internet]. COVID Fears Kept One in Five People With Diabetes Away From the Doctor During Pandemic | ADA [cited 25.07.2023]. Available from: <https://diabetes.org/newsroom/press-releases/2021/covid-fears-kept-1-in-5-people-with-diabetes-away-from-the-dr-during-pandemic>
49. Papazafropoulou A. Telemedicine and diabetes during the COVID-19 era. *Arch Med Sci – Atheroscler Dis*. 2022;7(1):131-135. doi: <https://doi.org/10.5114/amsad/150506>
50. Приказ Минздрава России от 19.03.2020 N 198н (ред. от 27.03.2020) «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». [Приказ Ministerstva Zdravookhraneniya RF от 19.03.2020 N 198н (ред. от 27.03.2020) «O vremennom poriyadke organizatsii raboty meditsinskikh organizatsii v tselyakh realizatsii mer po profilaktike i snizheniyu riskov rasprostraneniya novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19» (In Russ.)]. Доступно по: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/Prikaz_Minzdrava_Rossii_ot_19.03.2020_N_198n_red_ot_27.03.2020g___ver1.pdf. Ссылка активна на 09.02.2023.
51. Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А., и др. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 7-13. [Mokrysheva NG, Galstyan GR, Kirzhakov MA, et al. COVID-19 Pandemic and Endocrinopathies. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):7-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12376>
52. *Эндокринопатии и COVID-19. Неотложные состояния, их профилактика и лечение*. [Endokrinopatii i COVID-19. Neotlozhnye sostoyaniya, ikh profilaktika i lechenie. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/news2020/Koronavirus_epid_2020/COVID-19.pdf. Ссылка активна на 10.02.23.
53. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Авдеев С.Н., и др. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2021. — Т. 20. — №8. — С. 3172. [Drapkina OM, Drozdova LY, Avdeev SN, et al. The outpatient medical care in patients with chronic diseases under dispensary supervision in the conditions of the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 2. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3172. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3172>
54. diabetoved.ru [Internet]. COVID-19. [cited 2023 Feb 10]. Available from: <https://diabetoved.ru/temu/covid-19>
55. *Школа диабета — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»*. [Shkola diabeta — Gosudarstvennoe byudzhethoe uchrezhdenie zdravookhraneniya goroda Moskvy "Endokrinologicheskii dispanser Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy". (In Russ.)]. Доступно по: <http://endocrin-dispanser.ru/shkola-diabeta/>. Ссылка активна на 10.02.2023.
56. www.youtube.com [Internet]. DiabetTV — YouTube. [cited 2023 Feb 22]. Available from: <https://www.youtube.com/@diabettv9277>
57. Мухаметзянов А.М., Бакиров Б.А., Какаулин А.Г., и др. Мобильные выездные мультидисциплинарные бригады: их становление и развитие в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2021. — Т. 16. — №6 — С. 21-26. [Mukhametzyanov A. M., Bakirov B. A., Kakaulin A. G., i dr. Mobil'nye vyezdnye mul'tidistsiplinarnye brigady: ikh stanovlenie i razvitie v period pandemii novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2021;16(6):21-26. (In Russ.)].
58. *Московские врачи выехали в девять регионов для помощи в борьбе с COVID-19 — ДЗМ*. [Moskovskie vrachi vyezhali v devyat' regionov dlya pomoshchi v bor'be s COVID-19 — DZM. (In Russ.)]. Доступно по: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/news/default/card/6359.html>. Ссылка активна на 06.02.23.
59. Powers AC, Aronoff DM, Eckel RH. COVID-19 vaccine prioritisation for type 1 and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(3):140-141. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00017-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00017-6)
60. *Позиция ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России о необходимости вакцинации больных сахарным диабетом против новой коронавирусной инфекции*. [Pozitsiya FGBU «NMIITs endokrinologii» Minzdrava Rossii o neobkhodimosti vaktinsatsii bol'nykh sakharnym diabetom protiv novoi koronavirusnoi infektsii (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.endocrincentr.ru/news/pozitsiya-fgbu-nmic-endokrinologii-minzdrava-rossii-o-neobkhodimosti>. Ссылка активна на 23.09.22.
61. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):s49-s67.2. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S004>
62. Мурашко М.А., Драпкина О.М. Организационные аспекты вакцинации против новой коронавирусной инфекции // *Национальное здравоохранение*. — 2021. — Т. 2. — №1 — С. 5-11. [Murashko MA, Drapkina OM. Organizational aspects of vaccination against a new coronavirus infection. *National Health Care (Russia)*. 2021;2(1):5-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.5-11>
63. Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, et al. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(S1):s49-s67.2. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Чичкова Валентина Валерьевна**, аспирант [Valentina V. Chichkova, MD, PhD student]; адрес: Россия, 127206, Москва, ул. Вучетича, д. 7 [address: 7 Vuchetich street, 127206 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6229-7274>; eLibrary SPIN: 9386-8320; e-mail: chichkova0303@gmail.com

Шапвалова Марина Александровна, д.м.н., профессор [Marina A. Shapovalova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2559-4648>; eLibrary SPIN: 9989-3343; e-mail: mshap67@gmail.com

Чичкова Марина Александровна, д.м.н., профессор [Marina A. Chichkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6314-1781>; eLibrary SPIN: 5244-5358; e-mail: m.chichkova@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Чичкова В.В., Шаповалова М.А., Чичкова М.А., Анциферов М.Б. Организация амбулаторной помощи пациентам с сахарным диабетом в условиях пандемии COVID-19 с применением телемедицинских технологий. Зарубежный и отечественный опыт // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 334-342. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13019>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chichkova VV, Shapovalova MA, Chichkova MA, Antsiferov MB. Organization of outpatient care for patients with diabetes mellitus in the context of the COVID-19 pandemic using telemedicine technologies. Foreign and domestic experience. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(4):334-342. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13019>

РАННЯЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ГЛИКОГЕМОГЛОБИНА HbA_{1c} — НЕОБХОДИМЫЕ ФАКТОРЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА МИКРО- И МАКРОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

© М.Ш. Шамхалова, О.Ю. Сухарева

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

Контроль сахарного диабета 2 типа (СД2) требует многофакторного поведенческого и фармакологического лечения для предотвращения развития или замедления прогрессирования осложнений. Основные характеристики СД2 — гипергликемия и инсулинорезистентность в сочетании с окислительным стрессом, низкоактивным воспалением, эпигенетическими изменениями, генетической предрасположенностью, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вызывая дисфункцию эндотелия, с самых ранних стадий ответственны за метаболическую среду, увеличивающую сосудистый риск у пациентов. Почти все пациенты с СД2 находятся в зоне высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Крупнейшие исследования конца XX — начала XXI вв. продемонстрировали значительное снижение числа осложнений при интенсивной терапии на ранней стадии заболевания и «эффект наследия» с долгосрочным историческим значением контроля HbA_{1c} во время их наблюдательных продолжений. Снижение уровня HbA_{1c} также может играть роль в опосредовании положительного эффекта в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений, наблюдаемого при применении новых сахароснижающих препаратов. Стремления к гликемическому контролю и к органоспецифической защите не исключают, а дополняют друг друга. Переоценка индивидуальных целей гликемии и их достижение через регулярные промежутки времени с ранней интенсификацией терапии являются ключевыми для преодоления клинической инертности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; гликогемоглобин HbA_{1c}; сосудистые осложнения; клиническая инертность; гликлазид MB

EARLY INTENSIFICATION OF THERAPY FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ACHIEVEMENT OF THE TARGET LEVEL OF GLYCOHEMOGLOBIN HbA_{1c} ARE NECESSARY FACTORS TO REDUCE THE RISK OF MICRO- AND MACROVASCULAR COMPLICATIONS

© Minara S. Shamkhalova, Olga Y. Sukhareva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Control of type 2 diabetes mellitus (T2DM) requires multifactorial behavioral and pharmacological treatment to prevent the development or slow the progression of complications. The main characteristics of T2DM — hyperglycemia and insulin resistance, combined with oxidative stress, low-level inflammation, epigenetic changes, genetic predisposition, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, causing endothelial dysfunction, are responsible for the metabolic environment that increases vascular risk in patients. Almost all patients with type 2 diabetes are at high and very high cardiovascular risk. The largest studies of the late XX-early XXI centuries. demonstrated a significant reduction in complications with intensive care early in the course of the disease and a «legacy effect» with the long-term historical value of HbA_{1c} control during their observational follow-ups. The decrease in HbA_{1c} may also play a role in mediating the positive effect on cardiovascular risk observed with the use of new hypoglycemic agents. The desire for glycemic control and the desire for organ-specific protection are not mutually exclusive, but complementary. Reassessing individual glycemic goals and achieving them at regular intervals with early intensification of therapy is key to overcoming clinical inertia.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; glycohemoglobin HbA_{1c}; vascular complications; clinical inertia; gliclazide MR

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — гетерогенное заболевание с различным возрастом начала заболевания, степенью ожирения, резистентностью к инсулину и тенденцией к развитию осложнений. Поддержание нормального гомеостаза глюкозы определяется высокой степенью взаимодействия печени, мышц, адипоцитов, поджелудочной железы, почек и нейроэндокринной системы, обеспечивающих стабильный уровень гликемии [1]. Контроль СД2

подразумевает многофакторное поведенческое и фармакологическое лечение для предотвращения развития или замедления прогрессирования осложнений и поддержания качества жизни. Синергичное воздействие на множество патофизиологических механизмов, потенциально приводящее к длительной терапевтической эффективности без увеличения риска нежелательных явлений, является важным для успешной терапии.

Гипергликемия и инсулинорезистентность — основные характеристики СД2 — в сочетании с окислительным стрессом, низкоактивным воспалением, эпигенетическими изменениями, генетической предрасположенностью, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вызывая дисфункцию эндотелия, с самых ранних стадий ответственны за метаболическую среду, увеличивающую сосудистый риск у пациентов [2]. Органическое взаимодействие между микроциркуляторным руслом и резидентными тканевыми клетками под воздействием этих факторов становится дисфункциональным. Микрососудистая дисфункция при СД предшествует анатомическим микрососудистым осложнениям в сердце, головном мозге, сосудах, почке, сетчатке глаза, нервной ткани, мышцах и других органах. Обосновано предположение об обратимости повреждения микрососудов с сопутствующей дисфункцией на ранних стадиях заболевания при условии адекватных вмешательств.

К сожалению, уже при диагностике СД2 выявляется сосудистая патология — до 50% случаев [3]. Более того, по данным биобанка Великобритании, при медиане наблюдения 11 лет риск развития таких клинических исходов, как хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), повышается градиентно уже у лиц с предиабетом, по показателю гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) еще не имеющих значений, диагностических для СД2 [4]. Согласно данным European Society of Cardiology (Европейского общества кардиологов), почти все пациенты с СД2 и с СД 1 типа (СД1) старше 40 лет находятся в зоне высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [5].

Как же следует лечить пациентов с СД с дебюта заболевания и каких показателей придерживаться?

Краеугольный камень в оценку влияния контроля гликемии на развитие осложнений у пациентов с СД1 при интенсивном лечении заложило исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [6]. Исследование DCCT (средний уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} ~7% (53 ммоль/моль)) показало снижение развития и прогрессирования ранних микрососудистых и неврологических осложнений, связанных с диабетом, на 34–76% по сравнению с группой традиционного лечения (HbA_{1c} на уровне ~9% (75 ммоль/моль)) в среднем в течение 6,5 года терапии. Интенсивная терапия ассоциировалась с увеличением массы тела и трехкратным повышением риска гипогликемии. По окончании DCCT было начато долгосрочное наблюдательное исследование EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study). Несмотря на конвергенцию уровней HbA_{1c} между двумя группами, развитие и прогрессирование осложнений по-прежнему было значительно меньше в группе интенсивного лечения по сравнению с группой обычной терапии; это явление было названо «метаболической памятью». Исследование DCCT продемонстрировало значительное снижение осложнений на ранней стадии при интенсивной терапии, а феномен метаболической памяти в период EDIC способствовал значительному снижению бремени осложнений с течением времени — риска сердечно-сосудистых событий на 57% и уровня смертности на 33% в группе интенсивного лечения по сравнению с группой традиционного лечения [6]. Дальнейшее на-

блюдение до 29 лет определило показатель HbA_{1c} самым сильным модифицируемым фактором риска для первого сердечно-сосудистого события (ОР 1,38; 95% ДИ 1,21–1,56 на 1% HbA_{1c}); серьезного кардиоваскулярного события (MACE) — нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта, сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,54; 95% ДИ 1,30–1,82) [7].

При СД2 важность ранней нацеленности (с дебюта заболевания) на гликемический контроль для предотвращения осложнений была показана в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [8, 9]. Это исследование, инициированное почти 50 лет назад, когда рутинные терапевтические мероприятия сегодняшнего дня были еще недоступны (например, использование статинов), оказало колоссальное влияние на практику лечения СД2. Исследование UKPDS, инициированное в 1977 г. в больнице Джона Рэдклифа в Оксфорде (Великобритания), имело три этапа: первый — с 1977 по 1997 гг. (почти 43 000 пациенто-лет наблюдения), второй — с 1997 по 2007 гг. (67 000 пациенто-лет), третий — с 2001 по 2021 гг. (78 000 пациенто-лет). Таким образом, в настоящее время достигнут 44-летний период наблюдения, и имеются данные о влиянии интенсивного контроля гликемии при СД2 в долгосрочной перспективе. Всего в начале исследования было рандомизировано 4209 человек (23 клинических центра) с недавно диагностированным СД2, в основном белые мужчины. Проводилось изучение влияния интенсивного гликемического контроля либо инсулином, либо препаратами сульфонилмочевины (у пациентов с избыточной массой тела — метформином) по сравнению с традиционной терапией. Регистрировались осложнения диабета, смертность от диабета, смертность от всех причин. Результаты первого периода UKPDS общеизвестны и были заложены в основу глобальной концепции лечения СД2: интенсивный гликемический контроль снижал риск всех связанных с диабетом конечных точек, микрососудистых осложнений, ИМ и смертности от всех причин. А лечение метформином было ассоциировано с более значительным снижением риска, в связи с чем препарат на долгие годы стал терапией первой линии. Несмотря на то что гликемические различия между группами интенсивного контроля и обычного лечения исчезли вскоре после окончания исследования, преимущества первого сохранились в наблюдательном периоде.

Однако UKPDS продолжает оставаться источником данных, влияющих на формирование глобальной концепции лечения СД2. Главный вопрос по прошествии 44 лет исследования UKPDS, освещенный в 2022 г. на конгрессе EASD, — существует ли «эффект наследия», т.е. сохраняется ли влияние строгого контроля уровня глюкозы после окончания первоначальной активной фазы испытания? Впервые выявленный в 30-летнем анализе UKPDS [10], этот эффект остается практически без изменений до 44 лет наблюдения. Были представлены данные по всем конечным точкам, связанным с диабетом, ИМ, микрососудистыми осложнениями и смертностью от всех причин. В группе сульфонилмочевины/инсулина по сравнению с традиционной терапией снижение относительного риска через 44 года составило 10, 15, 26 и 11% соответственно, а для метформина по сравнению с обычным лечением соответствующие цифры были: 19, 31, 10 и 25% [11]. Эти

знаменательные результаты подчеркивают критическую важность выявления и интенсивного лечения СД2 «при первой же возможности». Один из координаторов исследования, профессор Рури Хольман, при объяснении «эффекта наследия» подчеркнул долгосрочное историческое значение контроля HbA_{1c} , поскольку при повышении его уровня на 1% было определено потенциальное увеличение смертности от всех причин (рис. 1).

Проф. Р. Хольман предположил, что «эффект наследия», по сути, является защитой от гипергликемии, активизирующей окислительный стресс, образование белков, конечных продуктов гликирования, эпигенетические изменения, ведущие к воздействию воспалительных белков. Он добавил, что больший размер «унаследованного» эффекта метформина предполагает, что, возможно, в игру вступают дополнительные защитные механизмы, связанные с препаратом, такие как ингибирование воспалительных путей.

Позднее N. Laiteerapong и соавт. [12] определили влияние отсроченного контроля гликемии в когортном исследовании с участием 34 737 пациентов с впервые выявленным СД2. Авторы изучили взаимосвязи между $HbA_{1c} < 6,5\%$ (< 48 ммоль/моль), от 6,5 до $< 7,0\%$ (от 48 до < 53 ммоль/моль), от 7,0 до $< 8,0\%$ (от 53 до < 64 ммоль/моль), от 8,0 до $< 9,0\%$ (от 64 до < 75 ммоль/моль) или $> 9,0\%$ (> 75 ммоль/моль) и различными периодами раннего воздействия (0–1, 0–2, 0–3, 0–4, 0–5, 0–6 и 0–7 лет), встречаемостью микро- и макрососудистых осложнений и смертностью у данных пациентов при средней длительности наблюдения 13 лет. В сравнении с $HbA_{1c} < 6,5\%$ (< 48 ммоль/моль) при экспозиции длительностью 0–1 год $HbA_{1c} > 6,5\%$ (> 48 ммоль/моль) был ассоциирован с более частыми микро- и макрососудистыми событиями, а $HbA_{1c} > 7,0\%$ (> 53 ммоль/моль) ассоциировался с повышенной смертностью. Данные результаты подкрепляют идею о том, что немедленное лечение, нацеленное на тщательный и длительный гликемический контроль сразу после постановки диагноза, необходимо для предотвращения долгосрочного риска развития осложнений диабета и повышенной смертности.

Значимость первых результатов UKPDS для научного сообщества и практической медицины иллюстрируется тем, что после их презентации был запущен целый каскад многоцентровых исследований по сходной проблематике. С целью оценки протективной роли эффективного контроля гликемии для предотвращения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2, но уже с длительным анамнезом заболевания и высоким кардиоваскулярным риском, почти одновременно были инициированы несколько масштабных проспективных исследований со схожим дизайном — ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), VADT ((Veterans Affairs Diabetes Trial) и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [13–15]. В исследованиях ACCORD и VADT использовалась стратегия быстрой интенсификации терапии с внедрением режимов использования множества пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина, тогда как в исследовании ADVANCE применялась гораздо более осторожная стратегия наращивания терапии с назначением оригинального гликлазида MB (пре-

Прошедшее время, годы	ОР (ДИ 95%) на 1% повышения HbA_{1c}
20	1,36 (1,30–1,42)
15	1,28 (1,23–1,32)
10	1,18 (1,15–1,21)
5	1,08 (1,07–1,09)

P<0,0001 для всех

Рисунок 1. Смерть от любой причины и предшествующий уровень гликированного гемоглобина (%) по данным исследования UKPDS [11].

парат Диабетон MB®) и других препаратов. Как следствие, снижение HbA_{1c} происходило намного быстрее (в течение 3–6 мес) в ACCORD и VADT по сравнению с 2 годами в исследовании ADVANCE. Это привело к значительной прибавке массы тела у пациентов в группах интенсивного контроля гликемии в исследованиях ACCORD (3,5 кг) и VADT (8,4 кг), но не в исследовании ADVANCE (0,1 кг). Кроме того, частота тяжелой гипогликемии в исследованиях ACCORD и VADT была в 6 раз выше, чем в исследовании ADVANCE. По прошествии в среднем 3,5 года исследование ACCORD было преждевременно прекращено в связи с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти и смерти от любой причины. Воздействие совокупности результатов этих исследований на клиническую практику было колоссальным и как повлияло на оценку безопасности интенсификации терапии, так и определило потребность в индивидуализации целевых уровней гликемического контроля (что впоследствии было реализовано в многочисленных гайдлайнах и рекомендациях), особенно при близких к нормальным значениям у пациентов с СД2, а также определило требование к фарминдустрии по точной оценке сердечно-сосудистого риска новых классов сахароснижающих препаратов.

В наиболее масштабное исследование ADVANCE, которое проводилось в 215 центрах в 20 странах мира с 2001 по 2003 гг., были включены 11 140 пациентов с СД2 в возрасте 55 лет или старше, имеющие не менее одного дополнительного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Была проведена оценка влияния интенсивного контроля гликемии на частоту макро- (MACE — нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть) и микрососудистых событий (возникновение новых случаев или ухудшение течения нефропатии и ретинопатии). Кроме того, были изучены вторичные конечные точки, включавшие компоненты первичной конечной точки, смертность от всех причин, ишемическую болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания, сердечную недостаточность, заболевания периферических сосудов, развитие микроальбуминурии, новые случаи или ухудшение течения нейропатии. Была изучена частота развития тяжелых и нетяжелых гипогликемий, нежелательных явлений, проведена оценка качества жизни и оказания медицинской помощи. Особенностью исследования ADVANCE являлось использование в качестве основного сахароснижающего препарата для достижения целевого уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ оригинального гликлазида MB, который получали более 90% пациентов, при этом более чем 70% пациентов данный препарат был назначен в максимальной дозе

также оценил влияние новых сахароснижающих препаратов на среднее снижение HbA_{1c} в конце лечения и риск МАСЕ. Общий анализ показал значимое ($P=0,001$) снижение риска МАСЕ на 8%, связанное с отсутствием предвзятости публикации (критерий Эггера, $P=0,210$) и значительной неоднородностью ($I^2=45,8\%$, $P=0,041$) при группировке 3 разных классов сахароснижающих препаратов. Взаимодействие между подгруппами было значимым ($P=0,021$), что указывает на неслучайный характер различий в снижении риска МАСЕ 3 классов препаратов [19].

Несмотря на то что все CVOTs были разработаны для обеспечения «гликемического равновесия», чтобы уменьшить влияние различных уровней глюкозы в конце испытаний наблюдалась некоторая разница между группами лечения и плацебо в уровнях HbA_{1c} в диапазоне от 0,27% до 0,86%. Средневзвешенное снижение HbA_{1c} во всех 12 CVOTs было вдвое меньше (-0,42%) по сравнению с таковым, полученным в исследованиях по интенсивному контролю гликемии (-0,9%): наименьшее для ингибиторов ИДПП-4 (0,30%) и самое высокое для арГПП-1 (0,47%) с промежуточным значением для ИНГЛТ-2 (0,44%). Несмотря на эту разницу в достигнутых уровнях HbA_{1c} в финале соответствующего лечения, относительный риск для МАСЕ был почти идентичен в CVOTs (0,92) и исследованиях по интенсивному контролю гликемии (0,91) с соответствующими 95% ДИ (0,84–0,99 и 0,87–0,96). Эти данные привели к предположению, что новые сахароснижающие препараты могут иметь дополнительные положительные эффекты на МАСЕ, которые не зависят от улучшения гликемического контроля, который они производят. Тем не менее результаты метарегиессионного анализа всех 12 испытаний демонстрируют значимую связь ($P=0,002$) между снижением HbA_{1c} и риском МАСЕ (рис. 3).

Более того, если бы снижение уровня HbA_{1c} в исследованиях CVOTs достигло 0,9% (как в исследованиях по интенсивному контролю гликемии), ожидаемое снижение МАСЕ достигло бы 33% (ожидаемый $\beta=0,67$; 95% ДИ 0,49–0,93). Эти данные свидетельствуют о том, что снижение уровня HbA_{1c} может также играть роль в снижении риска МАСЕ, наблюдаемого при применении новых сахароснижающих препаратов.

Однако, несмотря на растущую доступность «новых» классов лекарств, рост использования комбинированной терапии и развитие клинических руководств, на практике было выявлено снижение уровня $HbA_{1c} < 7\%$ с 57,4% (95% ДИ 52,9–61,8) до 50,5% (95% ДИ 45,8–55,3) среди участников исследования NHANES (Национальное обследование здоровья и питания, США) в период с 2007–2010 гг. по 2015–2018 гг. [20]. Эта тенденция может «предвещать» возможное увеличение частоты диабетических осложнений, тем более что такая же опасная тенденция определялась по контролю артериального давления.

Важно подчеркнуть, что, несмотря на согласованное представление о необходимости некоторой либерализации целей гликемического контроля пациентов с тяжелыми осложнениями СД, разумный целевой уровень HbA_{1c} , согласно современным международным и отечественным рекомендациям для большинства небеременных взрослых, составляет около 7% (53 ммоль/моль) или меньше [21–27] (рис. 4 и 5).

Достижение рекомендованных целевых показателей гликемии приводит к существенному и стойкому снижению частоты возникновения и прогрессирования осложнений. Поскольку польза от интенсивного контроля уровня глюкозы проявляется медленно, а вред может быть незамедлительным, люди с большей ожидаемой продолжительностью жизни могут получить больше пользы от раннего интенсивного контроля гликемии. Управление гликемией в первую очередь оценивается с помощью теста HbA_{1c} , который использовался в исследованиях, демонстрирующих преимущества снижения уровня глюкозы. Как и любой другой лабораторный тест, измерение HbA_{1c} имеет ограничения. Могут быть расхождения между результатами HbA_{1c} и истинными средними уровнями глюкозы в крови человека в различных расовых и этнических группах, при беременности, лечении ВИЧ, при состояниях, которые изменяют метаболизм эритроцитов (анемия, терминальная стадия болезни почек (особенно при терапии эритропоэтином), гемоглобинопатия) [28]. Системы непрерывного мониторинга глюкозы, в том числе флеш-мониторирования глюкозы, предоставляют больше информации и могут быть

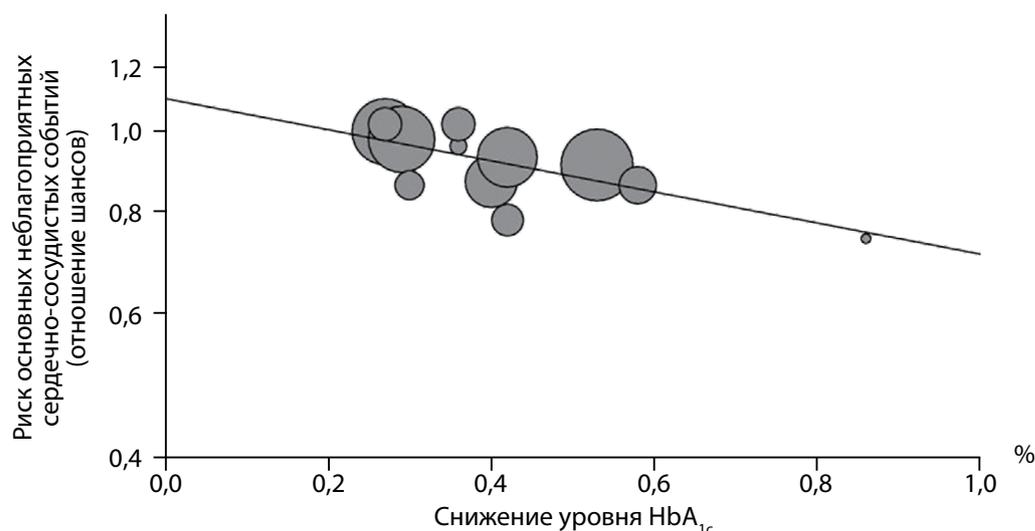


Рисунок 3. Зависимость между величиной снижения уровня гликированного гемоглобина и риском основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (метарегиессионный анализ 12 CVOTs) [19].

<p>IDF (2021)</p> <p><7,0%</p>	<p>ESC / EASD (2019)</p> <p><7,0%</p>	<p>NICE (2022)</p> <p>6,5% у пациентов с хорошим контролем гликемии на монотерапии, не ассоциированной с риском гипогликемий</p> <p>7,0%, если необходима комбинированная терапия, связанная с риском гипогликемий</p>
<p>ADA (2023)</p> <p><7%</p>	<p>ADA / EASD (2022)</p> <p>≤7%</p>	<p>AACE (2023)</p> <p><6,5%</p>

Рисунок 4. Международные руководства и рекомендации по лечению сахарного диабета 2 типа (целевые уровни гликированного гемоглобина) [21–26].

Примечания: IDF — International Diabetes Federation; ESC — European Society of Cardiology; ADA — American Diabetes Association; EASD — European Association for the Study of Diabetes; NICE — National Institute of Health and Care Excellence; AACE — American Association of Clinical Endocrinology.

Клинические характеристики / риски	Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
				Функционально независимые	Функционально зависимые		
					Без старческой астении и/или деменция	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии		<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии		<7,0%	<7,5%	<8,0%			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими							

Рисунок 5. Индивидуализированный выбор целей терапии по гликированному гемоглобину (Российские клинические рекомендации 2022 «Сахарный диабет 2 типа у взрослых») — не относятся к беременным женщинам [27].

полезны для людей с СД2, особенно для тех, кто получает инсулин. При использовании этих технологий целью, параллельной уровню HbA_{1c} <53 ммоль/моль (<7%), для многих являются время в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л >70%, с дополнительными рекомендациями по достижению времени ниже диапазона <4%, и время <3,0 ммоль/л (<54 мг/дл) <1% [22].

Стремление к более низкому уровню HbA_{1c} , чем <53 ммоль/моль (<7%), может иметь значение, если его можно безопасно достичь без значительной гипогликемии или других неблагоприятных эффектов лечения. Более низкая цель может быть разумной, особенно при использовании фармакологических средств, не связанных с гипогликемическим риском.

Более высокие целевые значения гликемического контроля могут быть уместны в случаях ограниченной ожидаемой продолжительности жизни, тяжелых осложнений или при наличии других факторов. Цели лечения гликемии должны быть адаптированы на основе инди-

видуальных характеристик, включая более молодой возраст, риск осложнений, сопутствующие заболевания и влияние этих особенностей на риск побочных эффектов терапии (например, гипогликемия и увеличение массы тела) [27]. В последние годы практика терапии СД2 перестраивается с учетом эффектов, продемонстрированных некоторыми препаратами классов арГПП-1 и иНГЛТ-2, на исходы заболевания в определенных группах пациентов. Однако все вышеперечисленные данные подчеркивают, что стремления к гликемическому контролю и органоспецифической защите не исключают, а дополняют друг друга, обеспечивая в совокупности наибольшие преимущества для пациентов. Кроме того, переоценка индивидуальных целей гликемии через регулярные промежутки времени и адаптация терапии для их достижения являются ключевыми условиями этого.

Что может мешать реализации этих рекомендаций?

Прежде всего, клиническая инертность — отсутствие интенсификации лечения, когда цели не достигнуты [29].

Более редкий вариант определения этого понятия — неспособность снизить интенсивность лечения, когда пациенты подвергаются чрезмерному терапевтическому воздействию. Причины терапевтической инертности многофакторны и возникают на уровне практикующего врача, пациента, системы здравоохранения. Вмешательства, направленные на терапевтическую инерцию, способствуют улучшению управления гликемией и своевременной интенсификации терапии. Более активный подход к раннему и эффективному лечению с помощью комбинаций препаратов с взаимодополняющими механизмами действия может помочь большему числу пациентов достичь целевого уровня гликемии [30, 31].

В Консенсусном докладе Американской Диабетической Ассоциации (ADA) и Европейской Ассоциации по изучению диабета (EASD) 2022 г. обобщены рекомендации по преодолению клинической инертности и активному использованию комбинированной терапии в возможно ранние сроки [24].

- Рассмотреть начальную комбинированную терапию сахароснижающими препаратами у пациентов с высоким показателем HbA_{1c} на момент постановки диагноза (т.е. >70 ммоль/моль ($>8,5\%$)) у молодых людей с СД2 (независимо от уровня HbA_{1c}) и у пациентов, у которых поэтапный подход отдалит доступ к препаратам, обеспечивающим кардиоренальную защиту, помимо их гипогликемических эффектов.
- У молодых людей с СД2 следует проводить безотлагательную и длительную коррекцию гликемии с целью достижения уровня $HbA_{1c} <53$ ммоль/моль (7%) (или даже ниже), что обеспечивает наилучшую возможность избежать осложнений на протяжении всей жизни.
- Возможно рассмотреть раннюю комбинированную терапию в начале лечения, основываясь на предполагаемой потребности в дополнительной гликемической эффективности или кардиоренальной защите, чтобы отдалить время наступления неэффективности лечения.
- Избегать терапевтической инерции и проводить оценку поведения пациента в отношении здоровья, приема лекарств и побочных эффектов препаратов необходимо при каждом посещении.
- При необходимости усиления гликемического контроля не заменять сахароснижающие препарат(ы), а присоединять средства с комплементарными механизмами действия.
- Рассмотреть возможность назначения комбинаций с фиксированными дозами.
- Существуют убедительные доказательства для комбинации иНГЛТ-2 и арГПП-1 не только для снижения массы тела и гликемии, но и многообещающие комбинированные эффекты на кардиоренальные исходы.
- Рассмотреть возможность деинтенсификации терапии, например, у пожилых людей и при приеме лекарств, вызывающих гипогликемию, у тех, у кого гликемические показатели значительно ниже целевого уровня.

Объем знаний, которым могут руководствоваться клиницисты при двойной терапии при СД2, достаточно ограничен. В целом интенсификация лечения за пределами двух препаратов следует тем же общим принципам, что и добавление второго препарата.

В последние годы произошло изменение ландшафта фармакотерапии СД2 с внедрением классов, обеспечивающих нефро- и кардиопротекцию и влияющих на исходы заболевания [24, 27]. Вместе с тем патогенез заболевания и клиническое течение со временем обуславливают необходимость интенсификации лечения для гликемического контроля у абсолютного большинства пациентов. Концепция использования препаратов с взаимодополняющим действием находит свое подтверждение. Так, у лиц с впервые диагностированным СД2 комбинированное применение метформина с ингибитором ДПП-4 вилдаглиптином позволило отдалить время до наступления терапевтического неуспеха (отсутствие достижения целевого HbA_{1c}) по сравнению с пошаговым присоединением препаратов [31]. Схожим образом, иницирующая комбинированная терапия метформином, пиоглитазоном и эксенатидом была более эффективна в отношении снижения HbA_{1c} (наряду со значимо меньшим числом гипогликемий и отсутствием негативного влияния на массу тела), чем стратегия пошаговой интенсификации терапии метформином с последующим добавлением сульфонилмочевинного препарата и инсулина гларгин [30].

Наряду с этим есть отчетливое понимание, что по мере увеличения количества лекарств возрастают бремя лечения, затраты и риск побочных эффектов, становится важным учитывать лекарственные взаимодействия и возможную сложность режима приема препаратов, которая может стать препятствием для его соблюдения. Некоторые данные при этом могут быть весьма неожиданными. Например, интересны данные сетевого метаанализа D. Qian и соавт. (2018), сравнившего эффективность и безопасность присоединения к исходному лечению препаратами сульфонилмочевины в монотерапии других групп антидиабетических средств, включая препараты, характеризующиеся низким риском гипогликемий (метформин, глитазоны, иДПП-4, арГПП-1, базальный инсулин, ингибиторы альфа-глюкозидаз) [32]. В анализ было включено 24 исследования (10 032 пациентов), большинство из них с длительностью 24–52 нед. По результатам анализа было показано, что при присоединении к исходной монотерапии сульфонилмочевинными препаратами все изучавшиеся группы сахароснижающих средств были связаны со значительно более высоким риском гипогликемии по сравнению с плацебо, за исключением комбинаций сульфонилмочевины с иНГЛТ-2 (ОР 1,35; 95% ДИ 0,81–2,25) или ингибитором альфа-глюкозидаз (ОР 1,16; 95% ДИ 0,55–2,44), а комбинация сульфонилмочевины и арГПП-1 была ассоциирована с наиболее значительным увеличением риска гипогликемии. Снижение показателя HbA_{1c} и уровня глюкозы плазмы натощак после присоединения к исходной терапии сульфонилмочевинным препаратом каждого из исследуемых классов лекарственных средств было ожидаемым результатом, однако снижением массы тела это сопровождалось только в комбинациях с иНГЛТ-2 (MD -1,00 кг; 95% ДИ -1,73–0,27) и арГПП-1 (MD -0,56 кг; 95% ДИ -1,10–0,02). Таким образом, результаты этого анализа, несмотря на его определенные ограничения, демонстрируют, что совместное назначение с иНГЛТ-2 ослабляет выраженность основных опасений клиницистов при использовании препаратов сульфонилмочевины (влияние на массу тела и риск гипогликемий).

Здесь важно отметить, что препараты сульфонилмочевинны представляют собой весьма гетерогенную группу препаратов и известные нежелательные явления наиболее выражены у препаратов первой генерации. Одной из основных тревог, в том числе связываемых с риском гипогликемий, является увеличение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако, помимо цитируемого ранее исследования ADVANCE, в котором проводилась оценка влияния на сердечно-сосудистый риск интенсивного гликемического контроля с использованием оригинального гликлазида МВ, препараты сульфонилмочевинны современных генераций в крупном рандомизированном клиническом исследовании показали, что сопоставимы с пиоглитазоном по влиянию на риск сердечно-сосудистых событий, а препарат глимепирид в том же контексте не показал отличий в прямом сравнении с иДПП-4 линаглиптином [33, 34]. В систематических обзорах и отдельных рандомизированных исследованиях для гликлазида МВ показан наименьший риск гипогликемий в классе сульфонилмочевинных препаратов [35]. Существенные внутриклассовые различия сульфонилмочевинных препаратов по риску гипогликемий прежде всего обусловлены химической структурой. Возможные преимущества гликлазида МВ в сравнении с другими препаратами класса прежде всего связаны с наличием аминоазабициклооктильного кольца, влияющего на обратимость связывания гликлазида с рецептором сульфонилмочевинны (SUR-1) на мембране бета-клеток поджелудочной железы (в отличие от глимепирида и глибенкламида, имеющего увеличенное время полудиссоциации с рецептором вследствие гидрофобного взаимодействия). Также клинически важным для гликлазида МВ является отсутствие негативного воздействия на процессы ишемического preconditionирования в миокарде (в отличие от глибенкламида) [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно заключить, что второе десятилетие XXI в. уже стало рутинно характеризоваться как время сдвига парадигмы лечения СД2. Кардио-рено-метаболический подход и экспансия препаратов иНГЛТ-2 в другие области медицины (прежде всего кардиологию и нефрологию) открывают многообещающие перспективы для улучшения прогноза пациентов.

Вместе с тем вышеприведенные данные о важности раннего достижения целевого гликемического контроля подчеркивают, что при СД2 максимальные преимущества для пациентов обеспечивает именно сочетание подходов: обеспечение органопroteкции сахароснижающими препаратами с доказанными свойствами влиять на исходы и прогноз, а также достижение адекватного гликемического контроля на всем протяжении заболевания (длительность которого зачастую измеряется уже несколькими десятилетиями), с неизбежной необходимостью как преодолеть клиническую инерцию, так и учитывать динамически изменяющиеся индивидуальные характеристики статуса конкретного пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования.

Конфликт интересов. Данная публикация подготовлена при поддержке компании Servier. Шамхалова М.Ш. и Сухарева О.Ю. — участники экспертных советов компаний Мерк, АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Астеллас Фарма, Санофи, Ново Нордиск, Эли Лилли.

Участие авторов. Авторы внесли равный вклад в разработку концепции статьи, сбор материала, написание и утверждение текста рукописи. Авторы одобрили финальную версию статьи и согласны нести ответственность за все аспекты работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Schwartz SS, Epstein S, Corcey BE, et al. A Unified pathophysiological construct of diabetes and its complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(9):645-655. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.05.005>
- Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):121. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0763-3>
- Bonora E, Trombetta M, Dauriz M, et al. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001549. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001549>
- Honigberg M.C, Zekavat SM, Pirucello JP, et al. Cardiovascular and kidney outcomes across the glycemic spectrum: Insights from the UK Biobank. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(5):453-464. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.004>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Nathan DM. Realising the long-term promise of insulin therapy: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia.* 2021;64(5):1049-1058. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05397-4>
- Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ, et al. Moderation of the effect of glycaemia on the risk of cardiovascular disease in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;171(5):108591. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108591>
- Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ, et al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-865. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
- Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-853. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
- Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1618-1620. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMe0807625>
- EASD 2022, UK [Internet]. Clinical outcomes at 44 years: do the legacy effects persist? [cited 20.10.2022] Available from: <https://www.easd.org/media-centre/#resources/clinical-outcomes-at-44-years-do-the-legacy-effects-persist>
- Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: Impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care.* 2019;42(3):416-426. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>
- Hulman A, Bjerg L, Carstensen B. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-2559. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-139. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>

15. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
16. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392-1406. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963>
17. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*. 2016;39(5):694-700. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-2322>
18. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-2298. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>
19. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Glycemic control, preexisting cardiovascular disease, and risk of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials and intensive glucose control trials. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12). doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012356>
20. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in diabetes treatment and control in U.S. adults, 1999–2018. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2219-2228. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMsa2032271>
21. International Diabetes Federation [Internet]. *IDF Diabetes Atlas 10th ed* [cited 19.08.2023]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
22. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes — 2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S97-S110. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S006>
23. National Institute of Health and Care Excellence. NICE guideline [NG28]. Last updated: 29 June 2022.
24. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-1966. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
25. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023;29(5):305-340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.02.001>
26. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых». М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2022. [Dedov II, Shestakova MV, Majorov AJU, et al. *Klinicheskie rekomendacii «Saharnyj diabet 2 tipa u vzroslyh»*. Moscow: Rossijskaja associacija jendokrinologov; 2022. (In Russ.)]
28. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S19-S40. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
29. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3411-3417. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0331>
30. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):268-275. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12417>
31. Matthews DR, Paldanius PM, Chiang YT, et al. VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519-1529. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)
32. Qian D, Zhang T, Tan X, et al. Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202563. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202563>
33. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):887-897. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30317-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30317-0)
34. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2019;322(12):1155. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772>
35. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, et al. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):821-832. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30025-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30025-1)
36. Seino S, Takahashi H, Takahashi T, Shibasaki T. Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas. *Diabetes, Obes Metab*. 2012;14(10):9-13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01507.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Сухарева Ольга Юрьевна, к.м.н. [Olga Y. Sukhareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; eLibrary SPIN: 5650-4416; e-mail: olgasukhareva@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю. Ранняя интенсификация терапии сахарного диабета 2 типа и достижение целевого уровня гликогемоглобина HbA_{1c} — необходимые факторы для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 343-351. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13079>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shamkhalova MS, Sukhareva OY. Early intensification of therapy for type 2 diabetes mellitus and achievement of the target level of glycohemoglobin HbA_{1c} are necessary factors to reduce the risk of micro- and macrovascular complications. *Diabetes Mellitus*. 2023; 26(4):343-351. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13079>

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» Минздрава России

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 ГНЦ РФ
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России – 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 клиничко-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» Минздрава России – 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.

СИСТЕМЫ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА С ОТКРЫТЫМ КОДОМ: ПРЕИМУЩЕСТВА, ОГРАНИЧЕНИЯ И ВЫЗОВЫ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

© К.С. Шишин^{1,2}, В.В. Климонтов^{1*}

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

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск

Системы автоматизированного введения инсулина с замкнутым контуром (АВИ-ЗК) и открытым кодом все чаще применяются в лечении сахарного диабета (СД). Собранные по принципу «сделай сам», эти системы объединяют инсулиновые помпы, устройства для непрерывного мониторинга глюкозы и алгоритмы, которые управляют скоростью введения инсулина с учетом уровня глюкозы. В данном обзоре мы рассматриваем технологические особенности некоммерческих систем АВИ-ЗК (OpenAPS, AndroidAPS, Loop и др.), преимущества и барьеры для их применения в клинической практике. Основные преимущества систем АВИ-ЗК с открытым кодом перед коммерческими системами включают низкую стоимость, возможность выбора совместимых устройств, широкий спектр функций, которые могут быть настроены пользователем, а также постоянное совершенствование алгоритмов. Растущий объем данных указывает на то, что некоммерческие системы АВИ-ЗК, такие как OpenAPS, AndroidAPS и Loop, обеспечивают достижение высоких значений времени в целевом диапазоне при минимальном риске гипогликемии и повышают удовлетворенность лечением у больных СД 1 типа. Широкий спектр настроек делает такие системы эффективным инструментом для контроля СД в ситуациях с быстро меняющейся потребностью в инсулине. Некоторые технологические, медицинские, юридические и этические проблемы, связанные с применением некоммерческих систем АВИ-ЗК, еще требуют своего решения. Сборка системы АВИ-ЗК с открытым кодом требует определенного уровня умений в области технологий, связанных с диабетом. Актуален и вопрос кибербезопасности. Отсутствие официальных одобрений регуляторами в сфере здравоохранения, низкая осведомленность медицинских работников, отсутствие возмещения расходов со стороны страховых компаний замедляют внедрение технологии в клиническую практику. Профессиональному медицинскому сообществу на международном и национальном уровне необходимо выработать свою позицию в отношении применения систем АВИ-ЗК с открытым кодом в лечении СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; автоматизированное введение инсулина; система введения инсулина; искусственная поджелудочная железа; замкнутый контур; замкнутая петля; открытый код; непрерывный мониторинг глюкозы

OPEN SOURCE AUTOMATED INSULIN DELIVERY SYSTEMS: BENEFITS, LIMITATIONS AND CHALLENGES IN DIABETES CARE

© Konstantin S. Shishin^{1,2}, Vadim V. Klimontov^{1*}

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia

Open source closed loop automated insulin delivery (CL-AID) systems are increasingly used in the treatment of diabetes. Assembled on a do-it-yourself (DIY) basis, these systems integrate insulin pumps, continuous glucose monitoring devices, and algorithms that control the rate of insulin delivery based on glucose levels. In this review, we consider the technological features of open source CL-AID systems (OpenAPS, AndroidAPS, Loop, etc.), advantages and barriers to their use in clinical practice. Advantages of open source CL-AID systems over commercially available ones included lower cost, a choice of devices, a wide range of user settings, as well as continuous improvement of algorithms. A growing body of evidence indicates that open source CL-AID systems, such as OpenAPS, AndroidAPS, and Loop, provide an excellent time in range with minimal risk of hypoglycaemia and increase treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. A wide range of settings makes open source systems an effective tool for managing diabetes in situations with rapidly changing insulin requirement. However, some technological, medical, legal and ethical issues associated with the use of non-commercial CL-AID systems still need to be addressed. Assembling the system requires skills in diabetes technology. The issue of cybersecurity is also relevant. Lack of official approvals, low awareness of medical professionals, and reimbursement issues are slowing down the introduction of the technology into clinical practice. The professional medical community at the international and national levels needs to determine its position regarding the use of open source CL-AID systems in the treatment of diabetes.

KEYWORDS: diabetes; automated insulin delivery; insulin delivery system; artificial pancreas; closed loop; open source; continuous glucose monitoring

ВВЕДЕНИЕ

Непрерывный мониторинг уровня глюкозы (НМГ) и постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) — важнейшие технологические достижения в управлении сахарным диабетом (СД). Интеграция НМГ и ППИИ с алгоритмами расчета текущей потребности в инсулине позволила создать системы для автоматизированного введения инсулина (англ. *automated insulin delivery, AID*), изменяющие скорость подачи гормона в зависимости от уровня глюкозы. Наибольшую эффективность и безопасность в лечении СД обеспечивают системы автоматизированного введения инсулина с замкнутым контуром (АВИ-ЗК), управляющие введением инсулина при минимальном участии пациента или без такового («искусственная поджелудочная железа») [1, 2].

Помимо коммерческих систем АВИ-ЗК, разрабатываемых высокотехнологичными компаниями, несколько лет назад появились некоммерческие системы, или системы с открытым кодом (*open source systems*). Эти системы функционируют по принципу «сделай сам» (*DIY, Do It Yourself*). Этот принцип предполагает, что пациент интегрирует свою инсулиновую помпу и систему для НМГ с внешним алгоритмом, который анализирует уровень глюкозы и управляет скоростью введения инсулина [3, 4]. Несмотря на то что большинство некоммерческих систем АВИ-ЗК пока не зарегистрированы регуляторами в сфере здравоохранения, пациенты с СД применяют их по собственной инициативе. Число пациентов, находящихся на терапии некоммерческими системами АВИ-ЗК, постоянно растет. Это требует от специалистов в области СД соответствующих знаний о работе таких систем.

В данном обзоре мы описываем принципы работы и технологические особенности некоммерческих систем АВИ-ЗК, анализируем данные об эффективности, безопасности и нерешенные проблемы, связанные с их применением. Поиск литературы проведен по комбинациям ключевых слов “*insulin delivery system/automated insulin delivery*”, “*open source*”, “*closed loop*”, “*artificial pancreas*”, “*diabetes*” (или соответствующих эквивалентов на русском языке) в базах данных Pubmed/Medline, E-library, без ограничений по глубине поиска. В анализ включались оригинальные и обзорные работы, описания случаев, результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) и исследований в реальной клинической практике (РКП). Описание систем и их алгоритмов взято из открытых Интернет-источников.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ И ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ НЕКОММЕРЧЕСКИХ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА С ЗАМКНУТЫМ КОНТУРОМ

История

Идея создания системы АВИ-ЗК с открытым кодом принадлежит Даниэлю Льюису (D. Lewis) — пациентке с СД 1 типа (СД1). Ее первоначальной задачей было научиться передавать данные НМГ на внешний алгоритм с целью получения более надежных оповещений о гипогликемии и гипергликемии. Совместно с Джоном Костиком (J. Costik) был создан алгоритм, способный предсказывать уровень глюкозы и подавать предупреждающие сигналы. Дальнейшее сотрудничество с Беном Уэстом (B. West),

интегрировавшим алгоритм с помпами, привело к созданию «замкнутой петли». Исследователи решили сделать свой алгоритм открытым. Таким образом, в 2014 г. появилась OpenAPS (*Open Artificial Pancreas System*) — первая некоммерческая система АВИ-ЗК [5]. В дальнейшем были разработаны AndroidAPS, Loop, OMNIA и другие системы подобного рода.

Распространению некоммерческих систем АВИ способствовала инициатива пользователей инсулиновых помп #WeAreNotWaiting («Мы не ждем») под лозунгом «Построй искусственную поджелудочную железу сам» (*Do-It-Yourself Artificial Pancreas, DIY AP*). Эта инициатива реализуется в Интернете [6] и работает по принципам краудсорсинга (на добровольных началах).

Общая характеристика систем

Любая система АВИ-ЗК состоит из трех основных компонентов: устройства для НМГ, математического алгоритма и инсулиновой помпы. Информация от сенсора анализируется алгоритмом, который рассчитывает скорость введения инсулина и отправляет команды на инсулиновую помпу. Алгоритмы систем АВИ-ЗК рассчитаны на работу с ультракороткими инсулинами.

Коммерческие и некоммерческие системы работают по одному принципу. Основные различия между ними сводятся к настройке и гибкости наборов функций. В системах АВИ-ЗК с открытым кодом существует широкий спектр функций, которые могут быть включены или настроены пользователем. Существует также возможность выбора помпы, системы НМГ и опций алгоритма. Кроме того, можно использовать мобильные устройства для удаленного мониторинга и взаимодействия с системой, что позволяет устанавливать цели или вводить информацию об углеводах с мобильных устройств либо смарт-часов [5]. Алгоритмы систем АВИ-ЗК все время совершенствуются, что позволяет адаптировать их к новым инсулинам с оптимизированной фармакодинамикой. Широкие возможности индивидуальных настроек приближают системы АВИ-ЗК к стандартам персонализированной медицины [7].

Принципы работы алгоритмов

Алгоритмы некоммерческих систем АВИ-ЗК рассчитывают скорость подачи инсулина в зависимости от таких параметров, как уровень глюкозы и его динамика, углеводный коэффициент, фактор чувствительности к инсулину, заданная базальная скорость, продолжительность и пик действия инсулина, активный инсулин в данный момент времени, активные углеводы и скорость их утилизации, целевой уровень глюкозы, настройки безопасности. Параметры анализируются не только в текущем моменте времени, но и за определенный промежуток времени в прошлом. Алгоритмы прогнозируют тенденции уровня глюкозы и пересчитывают требуемую дозу инсулина на основе данных НМГ и предыдущих действий системы. При низком уровне глюкозы введение инсулина прекращается.

В *OpenAPS* функционирует алгоритм *Oref* (*OpenAPS Reference Design*). Данный алгоритм, в свою очередь, делится на два типа — *Oref0* и *Oref1*, принципиальным отличием между которыми является возможность введения супермикроболюсов. Алгоритм *Oref0* использует

только изменение временной базальной скорости введения инсулина, в то время как Oref1 может использоваться как изменение базальной скорости, так и подачу супермикроболюсов. В Oref1 подача супермикроболюсов наиболее активна в то время, когда человек принимает пищу и потребленные углеводы находятся в процессе усвоения. Когда количество активных углеводов приближается к нулю, алгоритм Oref1 переходит в режим алгоритма Oref0 и начинает использовать изменение временной базальной скорости как основной механизм управления. Ночью система обычно работает в режиме Oref0. Тем не менее в случае резкого повышения уровня глюкозы супермикроболюсы могут быть введены даже при малом количестве активных углеводов или их отсутствии [8].

Алгоритм OpenAPS основан на динамической модели утилизации углеводов. Это предполагает, что пользователь должен вводить информацию об употребленных углеводах в систему. Система анализирует и «списывает» активные углеводы в зависимости от того, как происходит их усвоение в каждом конкретном случае. Например, если пациент употребил пищу с высоким гликемическим индексом, то система может это «обнаружить» по динамике глюкозы, и количество активных углеводов будет уменьшаться со временем быстрее, поскольку их утилизация требует меньше времени. Ошибки в информации об употребленных углеводах могут корректироваться алгоритмом. В частности, алгоритм может распознавать «неучтенную» пищу в случае, когда пользователь забыл ввести информацию об углеводах или ошибся в подсчете. За это отвечает модуль UAM (Understanding Unannounced Meals) [9–11]. Однако для наиболее эффективного управления гликемией подсчет углеводов все-таки необходим.

За основу своих расчетов алгоритм системы АВИ-ЗК берет базовые значения базальной скорости, углеводного коэффициента, коэффициента чувствительности к инсулину из заданного вручную профиля. С течением времени эти параметры могут изменяться, отклоняясь от профильных настроек. При этом в системе предусмотрена возможность их авторегулировки. Модуль Autotune (автонастройка) анализирует потребность в инсулине за предыдущие дни и может предлагать свои корректировки в профиль либо вносить их автоматически [10].

В *AndroidAPS* реализован алгоритм динамического изменения коэффициента чувствительности к инсулину — Dynamic ISF (Dynamic Insulin Sensitivity Factor). Данный алгоритм использует Oref0 и Oref1 из OpenAPS, но дополнительно предусматривает возможность динамического регулирования коэффициента чувствительности к инсулину. Это обеспечивает более физиологичную работу системы в различных ситуациях, например, при физической нагрузке [9].

В системах АВИ-ЗК присутствует множество настроек безопасности, ограничивающих подачу инсулина. В частности, пользователь может задать максимально допустимую временную базальную скорость и максимальный активный инсулин. Предусмотрена возможность ограничения размера супермикроболюсов. Кроме того, пользователь может устанавливать так называемые временные цели. Временная цель — это заданное значение уровня

глюкозы, к которому алгоритм будет стараться прийти как можно быстрее или удерживать в течение заданного промежутка времени. Данная опция может быть полезной перед приемом пищи или при физической нагрузке.

FreeAPS X представляет собой портированную версию OpenAPS под смартфоны iPhone [12].

Loop имеет свой алгоритм, несколько отличный от алгоритмов OpenAPS и AndroidAPS, который также может автоматически регулировать введение инсулина с помощью изменения временной базальной скорости и подачи микроболюсов. В данной системе есть возможность вводить углеводы, устанавливать временные цели, отслеживать работу алгоритма, получать выгрузку статистики, осуществлять удаленное управление [13]. *Loop* является основой для *Tidepool Loop* — первого приложения для системы АВИ-ЗК, созданного по инициативе пациентов и одобренного FDA для применения у детей с СД1 старше 6 лет и взрослых. Приложение устанавливается на смарт-часы Apple, в будущем планируется создать версию для смартфонов на платформе Android [14].

OMNIA — еще одна система АВИ-ЗК с открытым кодом, ее алгоритм работает на основе искусственного интеллекта. На сегодняшний день данная система еще недостаточно изучена и протестирована диасообществом в связи со своей новизной. Тем не менее *OMNIA* вызывает немалый интерес у пользователей, так как ее алгоритм использует нейронные сети, что отличает ее от других систем [15].

Открытый цикл

Системы АВИ-ЗК могут использоваться в режиме открытого цикла. В этом случае алгоритм работает по описанным выше принципам, но команду по введению инсулина подтверждает или отклоняет пользователь. Система в этом случае выступает в качестве советчика, предлагая принять команду на изменение скорости введения инсулина в той или иной ситуации. Такой режим работы может быть полезен на начальных этапах использования системы для того, чтобы понять логику ее работы и преодолеть страх, связанный с ее использованием.

Визуализация, статистика и отчеты

Некоммерческие системы АВИ-ЗК показывают данные о количестве активного инсулина, активных углеводов, текущей временной базальной скорости, замене инфузионного набора, оставшемся количестве инсулина в помпе. Представлены графики уровня глюкозы, прогноза уровня глюкозы, временной базальной скорости, отметки о внесении углеводов и подаче супермикроболюсов (рис. 1). Дополнительно можно отображать графики активности инсулина и усвоения углеводов. Вся история работы системы сохраняется и может быть экспортирована в случае необходимости. Пациент имеет возможность наглядно видеть все решения системы, которые она планирует принять в ближайшее время, а также историю работы системы.

Цифровая информация о динамике глюкозы включает: средний уровень глюкозы, время в целевом диапазоне (TIR: Time in Range), в диапазоне выше и ниже целевого (TAR: Time Above Range; TBR: Time Below Range), вариабельность уровня глюкозы: стандартное отклонение



Рисунок 1. Главный экран AndroidAPS.

В самом низу — кнопки для ввода углеводов, расчета и подачи преболуса. Посередине экрана крупными точками — график уровня глюкозы крови, тонкой линией — график активности инсулина. Оранжевыми метками показана история ввода углеводов. Треугольники под графиком — супермикроболусы. Столбцы ниже — график временной базальной скорости (пунктирной линией отмечена величина профильной базальной скорости). Над графиком представлена информация о смене инфузионного набора, количество инсулина в помпе. Еще выше отображена информация об активном инсулине (синий шприц), активных углеводах (оранжевый колосок), текущая временная базальная скорость (фиолетовый изгиб), текущая величина ISF (на рисунке 1,6 — значение ISF из профиля; 1,5 — значение ISF, скорректированное алгоритмом Dynamic ISF). Выше зелеными цифрами указан текущий уровень глюкозы в крови. Правее от них — дельта уровня глюкозы за последние 5, 15, 40 минут, а также состояние цикла (зеленая закругленная стрелка — замкнутый цикл). Над текущим уровнем глюкозы: слева — название активного профиля («Стандартный»), справа — текущая временная цель (5,5 ммоль/л).

и коэффициент вариации (CV), расчетный гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), среднюю суточную дозу инсулина, количество потребленных углеводов и другие параметры. Вышеприведенную статистику можно категоризировать по времени — за последние несколько дней или месяцев.

На рис. 2 представлен фрагмент отчета о работе системы AndroidAPS у пациента с СД1, использующего систему по собственной инициативе в течение 2 лет.

Удаленный контроль

С помощью облачного сервиса *Nightscout* имеется возможность удаленно контролировать работу систем АВИ-ЗК: изменять настройки, задавать временные цели, следить за подачей инсулина и т.д. *Nightscout* был разработан родителями детей с СД1 для обеспечения дистанционного контроля за работой системы у ребенка. Проект продолжает разрабатываться и поддерживаться волонтерами [16].

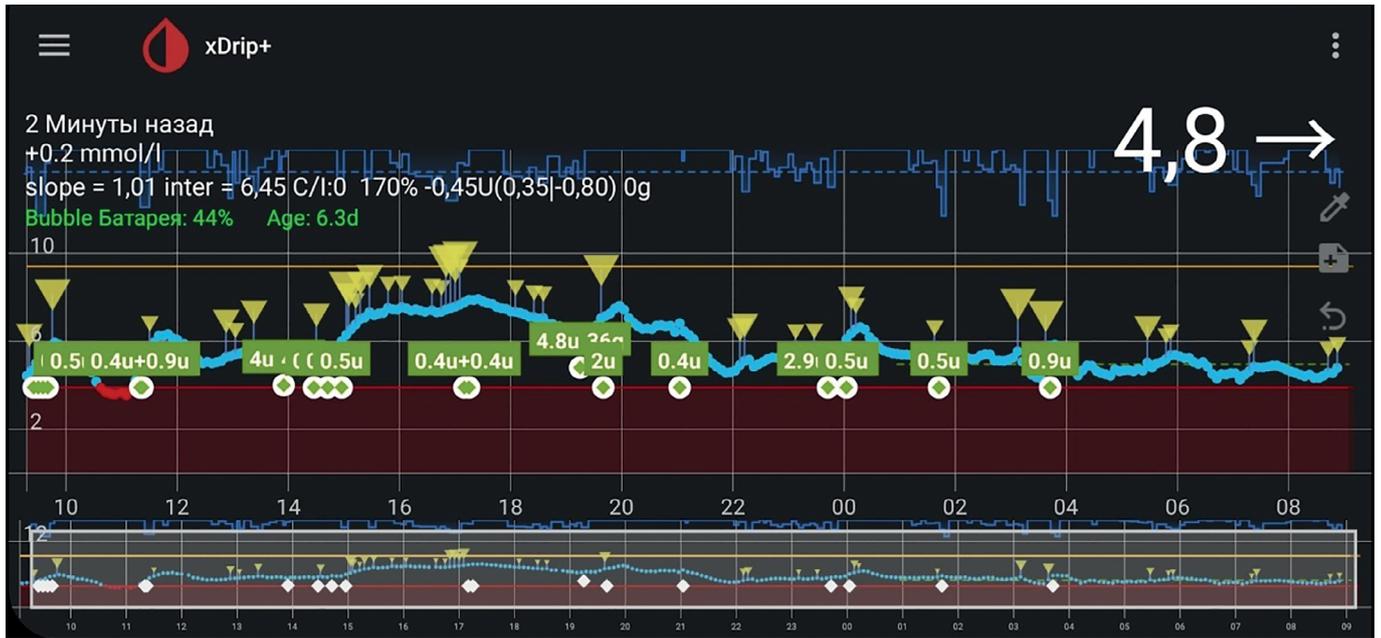
Технологические особенности различных систем

Особенности трех наиболее используемых некоммерческих АВИ-ЗК представлены в табл. 1. Различия между ними касаются работы алгоритмов, типов совместимых устройств (помпы, системы НМГ, средства связи, мониторы) и особенностей подключений.

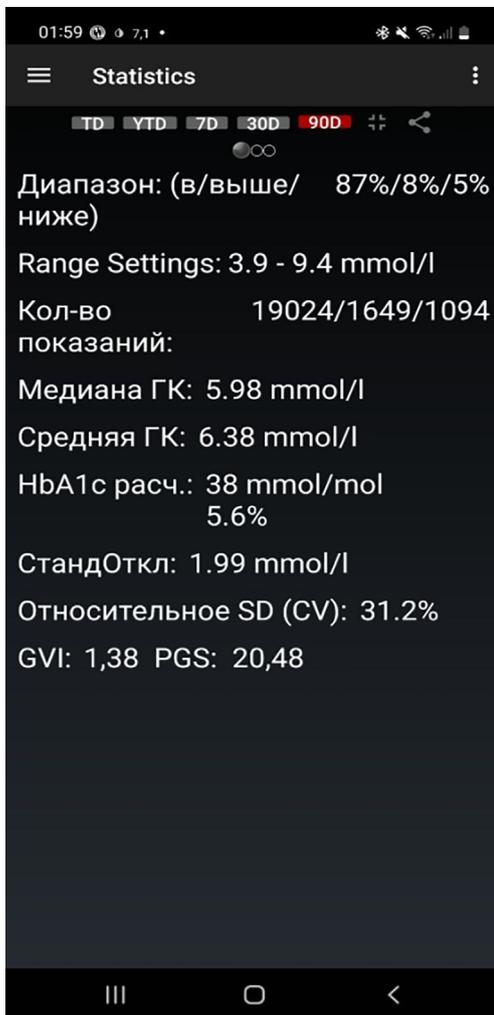
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НЕКОММЕРЧЕСКИХ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА С ЗАМКНУТЫМ КОНТУРОМ

Описания клинических случаев, нерандомизированные исследования и исследования в РКП

Первые результаты применения системы OpenAPS были представлены на конгрессе Американской диабетической ассоциации в 2016 г. Результаты, репортированные 18 пользователями, показали снижение уровня HbA_{1c} (с 7,1 до 6,2%), повышение показателей времени



A



Б

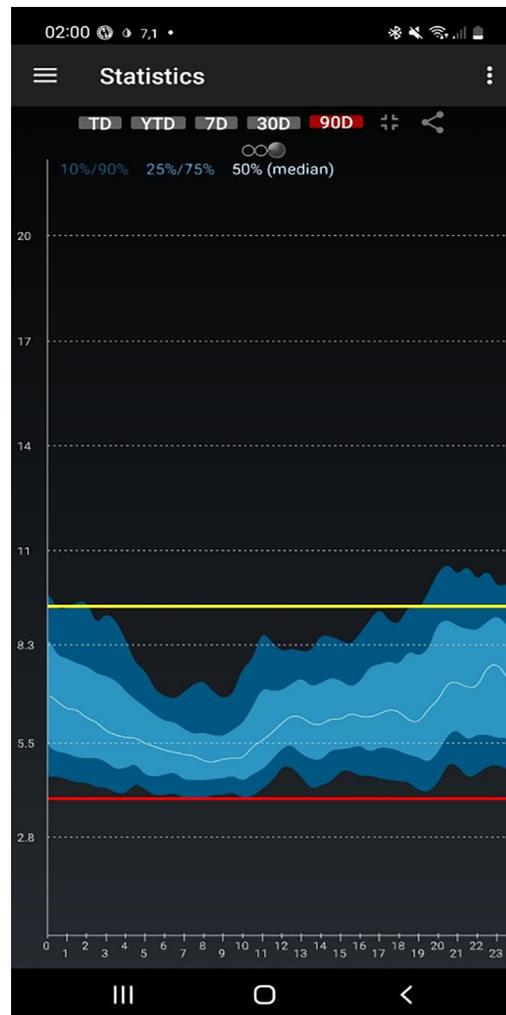


Рисунок 2. Отчеты о работе системы AndroidAPS в приложении xDrip+.

Ш., 22 года, сахарный диабет 1 типа в течение 4 лет.

А. В работе алгоритм Oref1, регулирующий временную базальную скорость введения инсулина и супермикроболусы. Справа сверху — текущий уровень глюкозы. Слева сверху — время последнего показания сенсора и дельта уровня глюкозы. Посередине — кривая уровня глюкозы. Синими столбиками сверху отображена история временной базальной скорости введения инсулина. Пунктирная линия отображает профильный уровень базальной скорости. Треугольники разных размеров — супермикроболусы 0,3, 0,2, 0,1 ЕД. Кружочками отмечены болюсы, введенные пользователем, супермикроболусы более 0,3 ЕД и ввод углеводов.

Б. Статистические параметры и график уровня глюкозы за последнюю неделю.

Таблица 1. Сравнительная характеристика систем автоматизированного введения инсулина с замкнутым контуром с открытым кодом (по [29], с изменениями и дополнениями)

Параметр	Система					
	OpenAPS	AndroidAPS	FreeAPS X	Loop	FreeAPS	Omnia
Алгоритм	Oref0/Oref1	Oref0/Oref1/ Dynamic ISF	Oref0/Oref1/ Dynamic ISF	Алгоритм Loop		Алгоритм AIAPS с поддержкой нейросети
Совместимые помпы	Старые помпы Medtronic 512/712, 515/715, 522/722, 523/723 (версия 2.4 или ниже), 754 (версия 2.7 и ниже)	Accu-Chek Spirit Combo, Accu- Chek Insight, OmniPod Dash, OmniPod Eros, Dana R или RS, старые помпы Medtronic 512/712, 515/715, 522/722, 523/723, 754 (версия 2.4 и ниже)	Старые помпы Medtronic: 515/715, 522/722, 523/723 (версия 2.4 или ниже), 754 (версия 2.7 и ниже), OmniPod Dash, OmniPod Eros			Accu-Chek Spirit Combo, старые помпы Medtronic 515/715, 522/722, 523/723 (версия 2.4 или ниже), 754 (версия 2.7 и ниже)
Совместимые системы для НМГ ¹	Dexcom G4/G5/G6, Medtronic MiniMed Enlite, FreeStyle Libre 1, 2, 3 Dexcom G4/G5/G6, Medtronic Minimed Enlite или Guardian, FreeStyle Libre 1, 2, 3					
Смартфон (операционная система)	iPhone или Android	Android	iPhone 6s и выше (iOS 15.1 и выше)		Android	
Устройства связи/доп. устройства	Мини- компьютер Плата радиосвязи Аккумулятор	Если AccuCheck и Dana — не требуются, иначе — RileyLink	Если OmniPod DASH — не требуются, иначе — Riley link		Если AccuCheck — не требуются, иначе — RileyLink	
Учетная запись	Nightscout	Accu-Check или Dana — не требуется, иначе Nightscout	Учетная запись разработчика Apple и компьютер Mac — для сборки программы		Не требуется	

¹Требуется передатчик в случае, если сенсор не может напрямую передавать данные в телефон (Bubble, LimiTter, Bluecon, MiaoMiao).

в целевом диапазоне (с 58 до 81%) и улучшение качества ночного сна (у 17 из 18 человек) [5].

В 2019 г. А. Melmer и соавт. опубликовали анализ данных НМГ 80 пользователей OpenAPS с СД1 (19 495 ч мониторинга). Средний уровень глюкозы составил 7,6 ммоль/л, TIR — 77,5%, TAR — 18,2%, TBR<3,9 ммоль/л — 4,3%, TBR<3 ммоль/л — 1,3%. При сравнении с предыдущими данными НМГ 36 пациентов, полученными на терапии помпами с функцией НМГ, после перехода на OpenAPS наблюдалось снижение среднего уровня глюкозы (на 0,6 ммоль/л, $p<0,0001$), расчетного HbA_{1c} (на 0,4%, $p<0,0001$), повышение TIR (на 9,3%, $p<0,0001$), снижение TBR<3 ммоль/л (на 0,7%, $p=0,017$) и CV (на 2,4%, $p=0,02$) [17].

Данные пользователей некоммерческих систем АВИ-ЗК постоянно накапливаются и становятся важным источником для анализа. В недавнем исследовании параметров НМГ у пользователей OpenAPS (в 2022 г. база содержала результаты НМГ за период >46 000 дней, или >10 млн измерений глюкозы) средний расчетный HbA_{1c}

составил 6,6%, суточный CV — 35,43%, TIR — 77,27%. Менее четверти пользователей имели TIR<71%. Средняя суточная доза инсулина составила 45,6 и 49 Ед у мужчин и женщин соответственно [18].

Анализ данных из двух центров в Великобритании показал, что переход на терапию с помощью некоммерческой АВИ-ЗК обеспечивает более заметное снижение HbA_{1c} , чем переход на ППИИ с флэш-мониторингом уровня глюкозы. Пациенты на системе с открытым кодом демонстрировали лучшие показатели TIR и TBR, чем пациенты на ППИИ с флэш-мониторингом [19].

Накапливаются данные и по другим системам АВИ-ЗК. Тестирование алгоритма AndroidAPS в условиях in silico показало его высокую эффективность: величина TIR достигала 91%, TBR 3–3,8 ммоль/л — <1%, индекс риска гипогликемии — <1. Ошибки в расчете пищевых болюсов не влияли на TIR [20]. Динамика показателей гликемического контроля после перехода с помпы с функцией НМГ на AndroidAPS оценивалась в рамках проспективного

Таблица 2. Преимущества и недостатки систем автоматизированного введения инсулина с замкнутым контуром с открытым кодом

Преимущества	Недостатки
Технологические	
<ul style="list-style-type: none"> Управление гликемией с минимальным участием пользователя Возможность автоматической коррекции гликемии при небольших погрешностях в подсчете углеводов и расчете болюсов Широкие возможности коррекции настроек для пользователей Регулярные обновления программного обеспечения и улучшение алгоритмов Возможность удаленного мониторинга с помощью облачной системы (Nightscout) Возможность соединения с портативными устройствами, например, с наручными часами 	<ul style="list-style-type: none"> Требуется определенный уровень знаний об используемых технических устройствах Ограниченное количество совместимых моделей помп и устройств НМГ Гарантия не распространяется на случайное повреждение помпы или устройства для НМГ, вызванное использованием с нелегальной системой АВИ-ЗК Дополнительные аппаратные компоненты, такие как RileyLink/xDrip/радиоплата/миникомпьютер вместе с батареей и кабелями, нужно носить с собой¹ Более быстрая разрядка аккумуляторов помп и смартфонов
Медицинские	
<ul style="list-style-type: none"> Обеспечивают достижение целевых показателей TIR у большинства пациентов Обеспечивают низкий риск гипогликемии. Улучшение ночного сна (у больных с ночной гипогликемией) 	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие одобрения официальными регуляторами в сфере здравоохранения Отсутствие или недостаток исследований Отсутствие либо недостаток знаний у медицинских работников
Психологические	
<ul style="list-style-type: none"> Сокращение времени на управление СД и когнитивной нагрузки, связанной с заболеванием. Снижение страха и беспокойства, связанного с заболеванием, у пользователя и близких людей Повышение удовлетворенности лечением 	<ul style="list-style-type: none"> Требуется затрат времени и усилий на изучение и настройку системы
Социальные	
<ul style="list-style-type: none"> Наличие поддерживающих онлайн-сообществ (DIY AP и др.) 	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие поддержки со стороны медицинских работников и производителей устройств
Экономические	
<ul style="list-style-type: none"> Дешевле, чем коммерческие системы АВИ-ЗК 	<ul style="list-style-type: none"> Требуется финансовые затраты на дополнительные устройства связи

¹ Некоторые системы имеют возможность подключения по Bluetooth, что устраняет необходимость в промежуточном оборудовании.

исследования у 12 пациентов. Через 12 нед уровень HbA_{1c} снизился с 6,8 до 6,3% ($p < 0,001$), TIR увеличилось с 68 до 79,3% ($p < 0,001$). Эпизодов тяжелой гипогликемии и кетоацидоза не наблюдалось, потребность в инсулине достоверно не изменилась (0,62 и 0,6 Ед/кг в начале и конце исследования, $p > 0,05$) [21].

В наблюдательном 6-месячном исследовании, включавшем 558 детей и взрослых с СД1 — новых пользователей Loop, показано снижение уровня HbA_{1c} (с 6,8 до 6,5%, $p < 0,001$), повышение TIR (с 67 до 73%, $p < 0,001$) и незначительное снижение TBR (с 2,9 до 2,8%, $p = 0,002$). Средняя суточная доза инсулина составила $0,7 \pm 0,4$ Ед/кг, на долю базального инсулина приходилось 54%. Случаев подтвержденного кетоацидоза не было. В течение 6 мес 35 (6%) участников перенесли в общей сложности 51 подтвержденный эпизод тяжелой гипогликемии. Для сравнения: 97 (18%) участников сообщили как минимум об одном эпизоде тяжелой гипогликемии в течение 3 мес до начала исследования. Прекратили предоставлять дан-

ные Loop 77 (14%) участников, из них 15 (3%) сообщили, что перестали пользоваться системой. Сложности с подключением, связью и повреждение/сбой оборудования были наиболее частыми проблемами [22].

Имеется сообщение о применении систем АВИ-ЗК с открытым кодом российскими пользователями. Из 88 человек (половина применяли AndroidAPS, 30,7% — OpenAPS, 19,3% — Loop) 78% отметили повышение TIR, 61% — снижение частоты эпизодов гипогликемии после перехода со стандартной помповой терапии [23].

Knoll С. и соавт. выполнили систематический обзор исследований эффективности и безопасности коммерческих и некоммерческих систем АВИ-ЗК при СД1. В 12 исследованиях применялась помпа Medtronic 670G, в одном — Tandem Control-IQ, в одном — Diabeloop DBLG1, в двух — AndroidAPS, в одном — OpenAPS, в одном — Loop, в трех сравнивали разные типы систем. Исследования показали, что как коммерческие системы АВИ-ЗК, так и системы АВИ-ЗК с открытым кодом улучшают

показатели TIR и HbA_{1c} при минимальном риске тяжелой гипогликемии [24].

Широкий выбор настроек делает некоммерческие системы АВИ-ЗК особо ценным инструментом в ситуациях, когда потребность в инсулине быстро меняется. Примерами таких ситуаций могут быть интенсивные физические нагрузки, изменения стиля питания, беременность. При использовании AndroidAPS во время бега на полумарафонскую дистанцию (21,1 км) у мужчины 49 лет с СД1 TIR составило 100% во время забега и 95,8% в день марафона и на следующий день. Минимальный уровень глюкозы составил 3,5 ммоль/л, клинически значимой гипогликемии не наблюдалось [25]. Гибкость настроек Loop обеспечивала успешное управление гликемией у женщины-мусульманки на фоне диетических ограничений во время Рамадана [26]. Описания случаев свидетельствуют об успешном вынашивании беременности женщинами с СД1 при поддержании TIR > 70% во всех триместрах с помощью AndroidAPS [27], OpenAPS [28] и Loop [6, 27, 28]. Описаны единичные случаи макросомии [27], гипогликемии у новорожденного [6] при использовании Loop во время беременности.

Можно предполагать, что применение некоммерческих систем АВИ-ЗК повышает качество жизни пациентов. Пользователи отмечают уменьшение страха гипогликемии [28], улучшение ночного сна, уменьшение времени, затрачиваемого на контроль заболевания, и повышение уверенности в себе [29].

РКИ

Поскольку некоммерческие системы АВИ-ЗК, как правило, применяют молодые, образованные и хорошо мотивированные на результат пациенты [30], нельзя исключить некоторое смещение данных нерандомизированных исследований в сторону положительных результатов [31]. В связи с этим особый интерес вызывают испытания данных систем в условиях РКИ.

Недавно опубликованы результаты первого многоцентрового РКИ системы OpenAPS у детей (7–15 лет) и взрослых (16–70 лет) с СД1. На терапию с помощью OpenAPS или на стандартную терапию с помощью помпы с функцией НМГ были рандомизированы 97 пациентов. К 24-й неделе исследования TIR оказалось на 14% больше у пользователей OpenAPS, чем у участников на стандартной ППИИ (71,2 и 54,5% соответственно, $p < 0,001$). Уровень глюкозы у участников, использовавших OpenAPS, находился дольше в целевом диапазоне в среднем на 3 ч 21 мин в день. Случаев тяжелой гипогликемии и кетоацидоза в обеих группах не зафиксировано. Два пациента на OpenAPS прекратили пользоваться системой вследствие технических проблем [32, 33].

В открытом одноцентровом РКИ сравнивались эффективность и безопасность AndroidAPS и стандартной ППИИ у 20 больных СД1. Исследование имело перекрестный дизайн: каждый участник находился на терапии с помощью сравниваемых технологий в течение 4 нед. На фоне применения AndroidAPS величина TIR увеличилась на 18,6% в сравнении со стандартной ППИИ и составила в среднем 76,6 и 58% соответственно ($p < 0,001$), при этом значение TBR < 3 ммоль/л не изменилось. Каких-либо серьезных побочных эффектов или эпизодов тяжелой гипогликемии в исследовании не зафиксировано [34].

В другом РКИ с перекрестным дизайном оценивались эффективность и безопасность работы AndroidAPS в трех режимах: гибридный замкнутый контур (ЗК) с введением болюсов на еду; режим с введением углеводов без введения болюсов; режим полного ЗК. В исследовании участвовали 16 подростков и молодых взрослых (16–20 лет) с СД1. Показатель TIR значимо не различался на трех режимах работы системы: 83,3, 79,9 и 81% соответственно ($p = 0,58$). Режим с введением болюсов был ассоциирован с более высоким TBR — < 3 ммоль/л по сравнению с другими режимами (1,05 и 0%). Суточная доза инсулина и потребление углеводов в трех режимах не отличались. Авторы пришли к заключению, что AndroidAPS может эффективно использоваться в режиме полного ЗК [35].

Таким образом, накопленные данные характеризуют некоммерческие системы АВИ-ЗК как достаточно безопасный и эффективный способ лечения СД1, позволяющий достичь высоких значений TIR при низком риске гипогликемии. Применение таких систем обычно повышает удовлетворенность пациентов лечением. Докладная база по эффективности и безопасности некоммерческих систем АВИ-ЗК непрерывно расширяется. Имеющиеся в настоящее время данные в основном касаются OpenAPS, AndroidAPS и Loop, по остальным системам информации очень мало. Необходимо дальнейшее изучение некоммерческих систем АВИ-ЗК с большим охватом пациентов как в условиях РКИ, так и в рамках РКИ.

ОГРАНИЧЕНИЯ И ВЫЗОВЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕКОММЕРЧЕСКИХ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА

Технологические проблемы

Самостоятельная «сборка» некоммерческой системы АВИ-ЗК — довольно сложная процедура, требующая определенных знаний и навыков в области технологий, связанных с диабетом, а также времени и усилий. Далеко не все пациенты могут реализовать этот процесс самостоятельно. Кроме того, они не могут рассчитывать на помощь производителей устройств и медицинских работников: последние или сами не обладают необходимыми знаниями, или опасаются помогать пациенту в лечении, которое не одобрено официально. Определенная поддержка может быть получена только от сообщества пользователей соответствующей системы АВИ-ЗК. Поиск необходимых компонентов, неуверенность в собственных знаниях и навыках, необходимость затрачивать время и усилия на создание системы, страх потерять поддержку поставщика медицинских услуг являются основными барьерами для применения пациентами систем АВИ-ЗК с открытым кодом [36].

Алгоритмы систем АВИ-ЗК с открытым кодом совместимы не со всеми устройствами для НМГ и помпами (табл. 1). Системы безопасности в новых моделях инсулиновых помп не позволяют интегрировать их с внешними алгоритмами, управляющими введением инсулина. Следовательно, существует проблема использования морально и физически устаревших помп в некоммерческих системах АВИ-ЗК. Из существующих алгоритмов, AndroidAPS может взаимодействовать с более современными вариантами инсулиновых помп. Однако гарантия

не распространяется на случайное повреждение помпы или устройства для НМГ, вызванное использованием с нелицензированным алгоритмом.

Определенные неудобства для пользователей некоммерческих систем АВИ-ЗК могут быть связаны с тем, что дополнительные аппаратные компоненты систем, такие как RileyLink, xDrip, радиоплата, миникомпьютер, батарея и кабели, нужно постоянно носить с собой. Повышенное энергопотребление смартфона и инсулиновой помпы также может стать проблемой для некоторых пациентов [29].

Медицинские проблемы

Отсутствие знаний у медицинских работников о принципах работы некоммерческих систем АВИ-ЗК является серьезным барьером для использования технологии в клинической практике [37]. В настоящее время большинство специалистов занимают сдержанно-выжидательную позицию по отношению к таким системам. Опрос 317 британских специалистов, оказывающих помощь больным СД, показал, что 91% респондентов не иницируют использование систем АВИ-ЗК с открытым кодом. Основными причинами, лежащими в основе такого отношения, являются: недостаток знаний, нормативные ограничения, потенциальные риски, связанные с ненадлежащим использованием, а также опасения по поводу возмещения медицинских расходов. Тем не менее 55% участников опроса выразили готовность поддержать пользователей, уже использующих некоммерческие системы АВИ-ЗК, а 97% хотели бы узнать об этих системах больше [38].

Подключение к АВИ-ЗК может вести к изменению потребности в инсулине. Сообщалось, что лечение с помощью систем АВИ-ЗК с открытым кодом может быть ассоциировано с увеличением дозы инсулина и прибавкой массы тела [30]. Заметим, что причиной увеличения дозы инсулина может являться либерализация стиля питания. Некоторые пациенты, приобретая уверенность в том, что «диабет под контролем», ослабляют диетические ограничения. Еще одной причиной может являться недостаточная титрация дозы инсулина до подключения системы АВИ-ЗК. Нами проведен анонимный опрос пациентов с СД1 по динамике суточной дозы инсулина при переходе на некоммерческие системы АВИ-ЗК с «обычной» помповой инсулинотерапии. Опрос проведен среди российских пользователей в тематических группах по системам искусственной поджелудочной железы в Telegram. Из 100 респондентов 80 оценили изменение дозы инсулина, из них около трети ($n=25$, 31,3%) сообщили об увеличении дозы, еще столько же — об отсутствии изменений, у 32 (37,5%) доза снизилась.

Проблема кибербезопасности

Поскольку данные из систем АВИ-ЗК с открытым кодом экспортируются в облако и контролируются внешним алгоритмом, существует возможность несанкционированного доступа к ним и изменения введения инсулина. В связи с этим кибербезопасность при работе систем АВИ-ЗК является жизненно важным вопросом [39]. В настоящее время ведется поиск различных технических решений, таких как методы криптографии и аутентификации, направленных на повышение кибербезопасности систем АВИ-ЗК [40].

Экономические аспекты

Меньшая стоимость и, следовательно, большая потенциальная доступность — пожалуй, главное преимущество систем АВИ-ЗК с открытым кодом перед аналогичными коммерческими системами. Однако затраты на дополнительное оборудование для некоммерческих систем АВИ-ЗК не покрываются страховыми компаниями. В некоторых случаях могут возникать проблемы с оплатой медицинских услуг. Отсутствие фармакоэкономических исследований некоммерческих систем АВИ-ЗК затрудняет их внедрение в клиническую практику.

Юридические и этические проблемы

Поскольку большинство некоммерческих систем АВИ-ЗК не одобрено официальными регулирующими органами, пациенты с СД, как правило, подключают их на свой страх и риск. Врач или другой медработник, рекомендовавший применение такой системы, несет ответственность за состояние здоровья пациента. Если третье лицо, например родитель/опекун, партнер или друг пациента, настраивает систему для него, оно также может быть привлечено к ответственности. Производители медицинских изделий, в свою очередь, не несут ответственности за свои изделия в случаях, если они контролируются алгоритмами DIY-систем [41].

Работа с пациентом, принявшим решение о лечении с помощью некоммерческой системы АВИ-ЗК, ставит перед лечащим врачом не только юридические, но и этические вопросы [42]. С одной стороны, врач может нести ответственность за возможное ухудшение состояния здоровья пациента при применении официально не одобренного метода лечения. С другой стороны, отказ от использования системы у пациента, добившегося хороших результатов в управлении СД, при невозможности применить официально одобренную систему АВИ-ЗК может вести к ухудшению гликемического контроля и снижению мотивации пациента на результат.

Эксперты рабочей группы по системам АВИ-ЗК Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциации (ADA) рекомендуют информировать пациентов — пользователей некоммерческих систем АВИ-ЗК о том, что данные системы не одобрены официально, предлагать им запасной план лечения на случай поломки системы, а также документировать и репортировать любые проблемы, возникающие при использовании некоммерческих систем АВИ-ЗК, с целью оценки безопасности и дальнейшего совершенствования систем. В случае возникновения у пациента вопросов о работе системы следует рекомендовать обращаться к соответствующему онлайн-сообществу [7]. Практические рекомендации для специалистов по поддержке пользователей коммерческих систем АВИ-ЗК и систем АВИ-ЗК с открытым кодом можно найти в недавней работе D. Lewis и S. Hussain [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Некоммерческие системы АВИ-ЗК — новый интересный шаг в развитии диабетологии. Специалисты в области СД столкнулись с ситуацией, когда пациенты используют

технологии, не прошедшую официальных одобрений перед выходом на рынок. Эта ситуация — отражение новой реальности в медицине, при которой инициатива в принятии решений может исходить не от поставщиков, а от потребителей медицинских услуг.

Системы АВИ-ЗК с открытым кодом имеют очевидные достоинства и недостатки (табл. 2). Как и коммерческие системы АВИ-ЗК, некоммерческие системы (в частности, OpenAPS, AndroidAPS и Loop) могут обеспечивать достижение целевых значений HbA_{1c} и TIR при минимальном риске гипогликемии у детей и взрослых с СД1. Широкий спектр пользовательских настроек некоммерческих систем АВИ-ЗК делает их эффективным инструментом для контроля СД в ситуациях с быстроменяющейся потребностью в инсулине. Вместе с тем самостоятельная «сборка» и управление системой АВИ-ЗК требуют от пользователя достаточно высокого уровня знаний как в области управления СД, так и в области информационных технологий. Поэтому некоммерческие системы АВИ-ЗК обычно используют хорошо мотивированные и образованные молодые люди.

Многие технологические, медицинские, юридические и этические проблемы, связанные с применением некоммерческих систем АВИ-ЗК, еще требуют своего решения. Профессиональному медицинскому сообществу, в том числе в России, необходимо выработать свою позицию по отношению к использованию таких систем в лечении СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Шишин К.С. — сбор и анализ данных, написание текста; Климонтов В.В. — разработка концепции, анализ данных, написание текста.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ware J, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: update on the state of the field and emerging technologies. *Expert Rev Med Devices*. 2022;19(11):859-875. doi: <https://doi.org/10.1080/17434440.2022.2142556>
- Dovc K, Mutlu G.Y., Филиппов Ю.И., и др. Эффективность и безопасность искусственной поджелудочной железы в условиях реальной жизни у детей с сахарным диабетом 1 типа: систематический обзор // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 206-216. [Dovc K, Mutlu GY, Philippov Yu, et al. Free-living use of artificial pancreas for children with type 1 diabetes: systematic review. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):206-216. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9714>
- Lewis DM, Hussain S. Practical guidance on open source and commercial automated insulin delivery systems: A guide for healthcare professionals supporting people with insulin-requiring diabetes. *Diabetes Ther*. 2022;13(9):1683-1699. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01299-9>
- Сорокин Д.Ю., Лаптев Д.Н. Некоммерческие системы введения инсулина в замкнутом контуре // *Consilium Medicum*. — 2020. — Т. 22. — №4. — С. 27-30. [Sorokin DYu, Laptev DN. Non-commercial insulin delivery closed-loop systems. *Consilium Medicum* 2020;22(4):27-30. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.4.200117>
- Lewis D. History and perspective on DIY closed looping. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):790-793. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296818808307>
- Litchman ML, Walker HR, Fitzgerald C, et al. Patient-Driven Diabetes Technologies: Sentiment and Personas of the #WeAreNotWaiting and #OpenAPS Movements. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(6):990-999. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820932928>
- Sherr JL, Heinemann L, Fleming GA, et al. Automated insulin delivery: benefits, challenges, and recommendations. A Consensus Report of the Joint Diabetes Technology Working Group of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association. *Diabetologia*. 2023;66(1):3-22. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05744-z>
- OpenAPS Reference Design [Internet]. *Principles of an Open Artificial Pancreas System (OpenAPS)* [cited 2023 Mar 05]. Available from: <https://openaps.org/reference-design/>
- The AndroidAPS alt-Guide [Internet]. *How OpenAPS works* [cited 2023 Mar 05]. Available from: https://androidaps-altguide.readthedocs.io/en/latest/pages/OpenAPS_algorithm_basal.html/
- The #OpenAPS community [Internet]. *Welcome to OpenAPS's documentation!* [cited 2023 Mar 05]. Available from: <https://openaps.readthedocs.io/>
- Ramkissoon CM, Herrero P, Bondia J, Vehi J. Unannounced meals in the artificial pancreas: Detection using continuous glucose monitoring. *Sensors (Basel)*. 2018;18(3):884. doi: <https://doi.org/10.3390/s18030884>
- Loop and Learn [Internet]. *Free APS X* [cited 2023 Mar 05]. Available from: <https://www.loopandlearn.org/freeaps-x/>
- Loop and Learn [Internet] [cited 2023 Mar 05]. Available from: <https://www.loopandlearn.org/>
- Tidepool [Internet] [cited 2023 Mar 05]. Available from: <https://www.tidepool.org/tidepool-loop/>
- OMNIA [Internet] [cited 2023 Mar 05]. Available from: <https://www.omnia.care/>
- The Nightscout project [Internet] [cited 2023 Mar 05]. Available from: <http://www.nightscout.info/>
- Melmer A, Züger T, Lewis DM, et al. Glycaemic control in individuals with type 1 diabetes using an open source artificial pancreas system (OpenAPS). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(10):2333-2337. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13810>
- Shahid A, Lewis DM. Large-scale data analysis for glucose variability outcomes with open-source automated insulin delivery systems. *Nutrients*. 2022;14(9):1906. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14091906>
- Patel R, Crabtree TSJ, Taylor N, et al. Safety and effectiveness of do-it-yourself artificial pancreas system compared with continuous subcutaneous insulin infusions in combination with free style libre in people with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2022;39(5):e14793. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14793>
- Toffanin C, Kozak M, Sumnik Z, et al. In Silico Trials of an Open-Source Android-Based Artificial Pancreas: A New Paradigm to Test Safety and Efficacy of Do-It-Yourself Systems. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(2):112-120. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0375>
- Gawrecki A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Michalak MA, et al. Safety and glycemic outcomes of do-it-yourself AndroidAPS hybrid closed-loop system in adults with type 1 diabetes. *PLoS One*. 2021;16(4):e0248965. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248965>
- Lum JW, Bailey RJ, Barnes-Lomen V, et al. A real-world prospective study of the safety and effectiveness of the loop open source automated insulin delivery system. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(5):367-375. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0535>
- Volkova AR, Chernaya M, Vlasova K. Experience of using insulin therapy with the closed loop method among patients with type 1 diabetes mellitus in Russia. *Endocrine Abstracts* 2020;(70):AEP329. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.70.AEP329>
- Knoll C, Peacock S, Wäldchen M, et al. Real-world evidence on clinical outcomes of people with type 1 diabetes using open-source and commercial automated insulin dosing systems: A systematic review. *Diabet Med*. 2022;39(5):e14741. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14741>

25. Braune K, May A, Thurm U. Safe and successful completion of a half marathon by an adult with type 1 diabetes using a personalized open source artificial pancreas system. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(6):1137-1138. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296819884922>
26. Ahmed SH, Gallo S. Looping with do-it-yourself artificial pancreas systems during ramadan fasting in type 1 diabetes mellitus: Perspectives of a user and a physician. *Diabetes Ther*. 2020;11(11):2453-2463. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00901-2>
27. Schütz AK, Schütz-Fuhrmann I, Stadler M, et al. Management of type 1 diabetes mellitus using open-source automated insulin delivery during pregnancy: A case series. *Diabetes Technol Ther*. 2022;24(3):227-230. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0260>
28. Lemieux P, Yamamoto JM, Donovan LE. Do-it-yourself artificial pancreas system use in pregnant women with type 1 diabetes in a real-world setting: 2 case reports. *Can J Diabetes*. 2021;45(8):804-808.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2021.01.006>
29. Ahmed SH, Ewins DL, Bridges J, et al. Do-It-Yourself (DIY) artificial pancreas systems for type 1 diabetes: perspectives of two adult users, parent of a user and healthcare professionals. *Adv Ther*. 2020;37(9):3929-3941. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01431-w>
30. Jeyaventhan R, Gallen G, Choudhary P, Hussain S. A real-world study of user characteristics, safety and efficacy of open-source closed-loop systems and Medtronic 670G. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(8):1989-1994. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14439>
31. Asarani NAM, Reynolds AN, Elbalsly M, et al. Efficacy, safety, and user experience of DIY or open-source artificial pancreas systems: a systematic review. *Acta Diabetol*. 2021;58(5):539-547. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01623-4>
32. Burnside M, Lewis D, Crocket H, et al. CREATE (Community deRivEd AutomaTEd insulin delivery) trial. Randomised parallel arm open label clinical trial comparing automated insulin delivery using a mobile controller (AnyDANA-loop) with an open-source algorithm with sensor augmented pump therapy in type 1 diabetes. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):1615-1629. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00547-8>
33. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, et al. Open-source automated insulin delivery in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2022;387(10):869-881. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203913>
34. Nanayakkara N, Sharifi A, Burren D, et al. Hybrid closed loop using a do-it-yourself artificial pancreas system in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2023;193229682311538. doi: <https://doi.org/10.1177/19322968231153882>
35. Petruzekova L, Neuman V, Plachy L, et al. First use of open-source automated insulin delivery AndroidAPS in full closed-loop scenario: Pancreas4ALL randomized pilot study. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(5):315-323. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2022.0562>
36. O'Donnell S, Cooper D, Chen Y, et al. Barriers to uptake of Open-Source automated insulin delivery Systems: Analysis of socioeconomic factors and perceived challenges of adults with type 1 diabetes from the OPEN survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;197(5):110235. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110235>
37. Murray JA, Clayton MF, Litchman ML. Health care provider knowledge and perceptions of fda-approved and do-it-yourself automated insulin delivery. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(6):1017-1021. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296819895567>
38. Crabtree TSJ, Choudhary P, Hammond P, et al. Health-care professional opinions of DIY artificial pancreas systems in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(3):186-187. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30417-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30417-6)
39. O'Keefe DT, Maraka S, Basu A, et al. Cybersecurity in artificial pancreas experiments. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(9):664-666. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0328>
40. Lazaro C, Oruklu E, Cinar A. Security challenges and solutions for closed-loop artificial pancreas systems. In: *2017 IEEE 60th International Midwest Symposium on Circuits and Systems (MWSCAS)*. Vol 197. IEEE; 2017. P. 1097-1100. doi: <https://doi.org/10.1109/MWSCAS.2017.8053119>
41. Heinemann L, Lange K. «Do It Yourself» (DIY)-Automated Insulin Delivery (AID) systems: current status from a German point of view. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(6):1028-1034. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296819889641>
42. Duke MD, Fredlock AA. Do-It-Yourself (DIY) systems in diabetes: A family and provider perspective. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(5):917-921. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820906204>
43. Lewis DM, Hussain S. Practical guidance on open source and commercial automated insulin delivery systems: A guide for healthcare professionals supporting people with insulin-requiring diabetes. *Diabetes Ther*. 2022;13(9):1683-1699. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01299-9>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Шшин Константин Сергеевич [Konstantin S. Shishin]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5552-9508>; e-mail: shishinkostya2000@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Шшин К.С., Климонт В.В. Системы автоматизированного введения инсулина с открытым кодом: преимущества, ограничения и вызовы в лечении сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 352-362. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13022>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shishin KS, Klimontov VV. Open source automated insulin delivery systems: benefits, limitations and challenges in diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(4):352-362. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13022>

ОПТИМИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ НА ФОНЕ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ПОЛУЧАЮЩЕЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

© Т.Н. Маркова^{1,2}, В.О. Яворская^{1*}, Л.С. Субботина², А.И. Ушакова²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва

²Городская клиническая больница №52, Москва

Пациенты с сахарным диабетом (СД), получающие заместительную почечную терапию (ЗПТ) программным гемодиализом (ГД), склонны к развитию гипогликемий, а также к высокой вариабельности гликемии как в диализные, так и недиализные дни. Надежность и ценность гликированного гемоглобина у диализных больных СД в качестве маркера компенсации углеводного обмена снижена вследствие влияния анемии, уремии, механического повреждения эритроцитов при диффузии через диализирующую мембрану. Непрерывное мониторирование гликемии (НМГ) является одним из методов контроля и коррекции вариабельности гликемии у диализных пациентов с СД.

В данной статье представлено описание клинического случая пациентки с СД 1 типа (СД1) на ЗПТ ГД, получающей инсулинотерапию (ИТ) с помощью инсулиновой помпы в сочетании с НМГ (портативная система FreeStyle Libre), и освещены сложности коррекции ИТ в диализные и недиализные дни. В разделе «Обсуждение» представлены рекомендации JBDS-IP 2022 (Британия) по коррекции ИТ у пациентов с СД на диализе (рекомендовано снижение дозы инсулина на 25% в диализные дни, непосредственно сразу после начала процедуры ГД). Особое внимание акцентировано на необходимости персонализированного подхода к коррекции ИТ у диализных больных СД в связи с коморбидностью данной группы пациентов и трудностями в экстраполяции рекомендаций в реальную клиническую практику.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: заместительная почечная терапия; гемодиализ; хроническая болезнь почек; вариабельность гликемии; сахарный диабет; непрерывное мониторирование гликемии

OPTIMIZATION OF GLYCEMIC CONTROL WITH CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN A PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS UNDERGOING MAINTENANCE HEMODIALYSIS

© Tatyana N. Markova^{1,2}, Victoria O. Yavorskaya^{1*}, Luiza S. Subbotina², Anzhela I. Ushakova²

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

²Moscow City Hospital 52, Moscow, Russia

Patients with type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) on renal replacement therapy with maintenance hemodialysis (MHD) are prone to develop hypoglycemia, as well as high glycemic variability on both dialysis and non-dialysis days. Reliability of glycated hemoglobin in dialysis patients with DM as a marker of carbohydrate metabolism compensation is reduced due to the influence of anemia, uremia, mechanical damage of erythrocytes during diffusion through the dialyzing membrane. Continuous glucose monitoring (CGM) is one of the methods for monitoring and correction glycemic variability in dialysis patients with DM.

This article presents a description of a clinical case of the patient with T1DM on MHD receiving insulin therapy using an insulin pump in combination with CGM (FreeStyle Libre portable system) and highlights the difficulties of correcting insulin therapy on dialysis and non-dialysis days.

The discussion section presents the JBDS-IP 2022 (UK) recommendations for the correction of insulin therapy in patients with DM on dialysis (it is recommended to reduce the insulin dose by 25% on dialysis days, immediately after the start of the HD procedure). Particular attention is focused on the need for a personalized approach to the correction of insulin therapy in dialysis patients with DM due to the comorbidity of this group of patients and the difficulties in extrapolating recommendations into real clinical practice.

KEYWORDS: renal replacement therapy; hemodialysis; chronic kidney disease; glycemic variability; diabetes mellitus; continuous glucose monitoring

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хроническая болезнь почек (ХБП), по данным Федерального регистра сахарного диабета (СД), занимает 3-е место по частоте встречаемости среди осложнений СД, уступив лишь диабетическим нейро- и ретинопатии, и наблюдается у 25,9% пациентов с СД 1 типа (СД1) [1]. Несмотря на уменьшение числа случаев развития у пациентов с СД терминальной стадии ХБП, требующей инициации заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1], в РФ и в мире процент диализных пациентов остается высоким. Так, T. Liyanage и соавт. в систематическом обзоре прогнозируют возрастание числа пациентов на ЗПТ до 5,4 млн человек к 2030 г. [2], а СД будет продолжать занимать ведущее положение среди причин развития терминальной почечной недостаточности (ТПН). В настоящее время программный гемодиализ (ГД) занимает лидирующую позицию в структуре ЗПТ в РФ. Согласно данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, на 31.12.2020 79,1% пациентов получали ЗПТ методом ГД, из них 18,2% страдали СД [3].

Пациенты с СД, получающие ЗПТ ГД, подвержены развитию гипогликемий, особенно в диализные дни [4], а также возникновению высокой вариабельности гликемии как в диализные, так и недиализные дни [5, 6]. Гликемические экскурсии, включающие эпизоды гипо- и гипергликемий, у пациентов на диализе снижают качество жизни [7], а также увеличивают риск смертности от кардиоваскулярных осложнений [8].

Основными причинами, приводящими к развитию гипогликемии у пациентов с СД, получающих ЗПТ ГД, являются: снижение почечного глюконеогенеза [9], использование безглюкозного диализата [10], снижение потребности в инсулине из-за увеличения его периода полураспада [11]. С целью нивелирования гликемических экскурсий из-за влияния вышеуказанных факторов необходимы постоянная коррекция инсулинотерапии (ИТ), а также более тщательный контроль гликемии.

Точность и надежность гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов на ГД с СД, согласно международным практическим рекомендациям (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO 2022)), консенсусу Американской диабетической ассоциации (ADA)/KDIGO 2022, рекомендациям Объединенных Британских Диабетических обществ стационарного лечения (JBDS-IP 2022), Японского диализного общества (Japanese Society of Dialysis Therapy, 2022), в качестве диагностического критерия компенсации СД снижены [12–15] из-за влияния анемии [16], накопительного эффекта уремических токсинов [17], механического повреждения эритроцита при прохождении через диализирующую мембрану [18]. Несмотря на вышеуказанные факторы, влияющие на значение HbA_{1c} у пациентов с СД, получающих терапию программным ГД, за HbA_{1c} сохраняется первенство в качестве показателя контроля СД, и его определение необходимо в качестве долгосрочного маркера компенсации углеводного обмена с частотой до 4 раз в год при недостижении целевых показателей гликемии, а также при интенсификации сахароснижающей терапии [12].

Стоит отметить, что в 2013 г. Японское диализное общество (JSDT) опубликовало «Практические рекомендации для пациентов, получающих терапию гемодиализом 2012 г.», где впервые поднимался вопрос о нецелесообразности использования HbA_{1c} как показателя компенсации углеводного обмена у пациентов на ЗПТ. В октябре 2022 г. вышеуказанные рекомендации пересмотрены, уделено большее внимание необходимости установки целевых показателей гликированного альбумина как параметра, более точно отражающего гликемический статус пациентов с СД, не только получающих терапию ГД, но и с прогрессирующей ХБП, включая стадии 4 и 5 заболевания [15]. Особое внимание уделяется преимуществу непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) в качестве инструмента, помогающего оптимизировать гликемические показатели у этой тяжелой категории пациентов. В данном руководстве рекомендовано уменьшить время в целевом диапазоне (3,9–10 ммоль/л) до 50%, что соответствует целевым значениям для пациентов с СД пожилого возраста или высокого риска, обозначенных в 10-м выпуске (дополненном) «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом» в разделе «Показатели контроля углеводного обмена» [15, 19].

НМГ является предпочтительным методом краткосрочного контроля гликемических изменений, а также необходимым компонентом достижения компенсации углеводного обмена у пациентов с СД1, получающих ЗПТ [13]. В клинических практических рекомендациях KDIGO 2022 отмечено, что у пациентов с СД1 с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) менее 15 мл/мин/1,73 м² показатели НМГ, такие как время нахождения в целевом диапазоне (TIR, Time in range) и время нахождения ниже целевого диапазона (TBR, Time below range), могут применяться в качестве альтернативы HbA_{1c} для оценки эффективности проводимой антидиабетической терапии и достижения целевых показателей гликемии [12].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка М., 32 года, поступила в эндокринологическое отделение Городской клинической больницы №52 в октябре 2022 г. с жалобами на общую слабость, утомляемость, онемение и жжение стоп, нестабильные показатели гликемии в течение суток с гипергликемией до 22,0 ммоль/л и вариабельностью гликемии от 3,0 до 22,0 ммоль/л. Пациентка также отмечала учащение эпизодов гипогликемии за последние 2 мес во время проведения процедуры ГД, с отсутствием их распознавания.

Из анамнеза известно, что СД1 больная страдает в течение 21 года. В настоящее время пациентка находится на помповой инсулинотерапии (инсулиновая помпа Medtronic Minimed Paradigm Real-Time (MMT-722)). Базальная доза инсулина составляет 17,25 Ед (инсулин Глулизин): с 00:00 — 0,8 Ед/ч, с 02:30 — 0,7 Ед/ч, с 22:00 — 0,8 Ед/ч, доза болюсного инсулина вводится из расчета 1 ХЕ:1 Ед в течение дня. Чувствительность к инсулину составляет 1 Ед:3,3 ммоль/л, целевые значения гликемии по НМГ — 3,9–10,0 ммоль/л, а непосредственно мониторинг проводится с помощью портативной системы Flash-мониторинга Freestyle Libre. С 2014 г. в исходе

диабетической нефропатии выявлена ХБП С4. С октября 2018 г. пациентка получает ЗПТ ГД, процедуры трижды в неделю длительностью 4 ч каждая.

Основной диагноз: СД1. Целевой уровень HbA_{1c} <7,5%. Осложнения основного заболевания: Диабетическая нефропатия: ХБП С5Д, программный ГД с 2018 г. Время в целевом диапазоне >70%. Вторичная почечная артериальная гипертензия 3 степени, очень высокий сердечно-сосудистый риск. Диабетическая пролиферативная ретинопатия, лазерокоагуляция сетчатки (2018, 2020, 2021 гг.).

Настоящая госпитализация осуществлена с целью обследования пациентки и коррекции получаемой ИТ для увеличения времени нахождения в TIR, уменьшения эпизодов гипо- и гипергликемий.

При поступлении состояние пациентки относительно удовлетворительное. Рост 168 см, вес 60 кг, индекс массы тела $21,2 \text{ кг/м}^2$. Число дыханий 16 в минуту. Выявлено повышение цифр артериального давления до 160/80 мм рт. ст., а также увеличение частоты сердечных сокращений до 92 в минуту. В области передней брюшной стенки установлена инфузионная система помповой ИТ. Артерио-венозная фистула правого предплечья функционирует удовлетворительно, выслушивается шум сброса.

В первый день госпитализации при обследовании выявлена анемия легкой степени: гемоглобин — 111,0 г/л, эритроциты — $3,44 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит — 32,9%. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение концентрации мочевины до 24,2 ммоль/л и креатинина до 768,5 мкмоль/л, снижение уровня глюкозы до 3,3 ммоль/л и альбумина до 34,4 г/л, остальные показатели без особенностей. Концентрация электролитов плазмы крови превышала верхние границы нормы: калий — 5,8 ммоль/л, фосфор — 2,2 ммоль/л.

Уровень HbA_{1c} составил 8,6% и не отображал реальную гликемическую картину из-за частых гипогликемий, сменяющихся рикошетными гипергликемиями во время процедур ГД.

По данным НМГ за 14 дней до госпитализации время нахождения в TIR составляло 38%, сочетающееся с выраженной вариабельностью гликемии (коэффициент вариации (CV) — 41%), объясняющейся частыми эпизодами гипогликемий (уровень гликемии <3,9 ммоль/л) во время процедуры ГД, сменяющимися рикошетным повышением гликемии до 17,0 ммоль/л после процедуры ГД. При этом время нахождения выше целевого уровня (TAR, Time above range) составило 57%, а время нахождения в TBR — 5%. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 10-й выпуск (дополненный), пациентка не находилась в рекомендованных показателях времени в диапазонах для пациентов с СД1 (взрослые, небеременные, с факторами риска) [19]. Гликемические графики с исходными данными пациентки представлены на рисунках 1 и 2.

Для устранения гипогликемии в диализные дни проведена коррекция ИТ: скорость подачи инсулина в базальном режиме была снижена на 90% от исходного в первые 2 ч процедуры. Для уменьшения вариабельности гликемии в течение дня уменьшена подача базального инсулина: с 00:00 — 0,5 Ед/ч, с 03:00 — 0,6 Ед/ч, с 06:00 — 0,65 Ед/ч, с 15:00 — 0,7 Ед/ч, с 21:00 — 0,75 Ед/ч.

На 7-й день госпитализации (за период с 28.10.2022 по 03.11.2022) получены следующие показатели: время нахождения в TIR увеличилось до 60%, в диализные дни удалось полностью исключить эпизоды гипогликемии во время процедуры ГД, а затем рикошетной гипергликемии — после процедуры. В недиализные дни вариабельность гликемии сохранялась с уменьшением

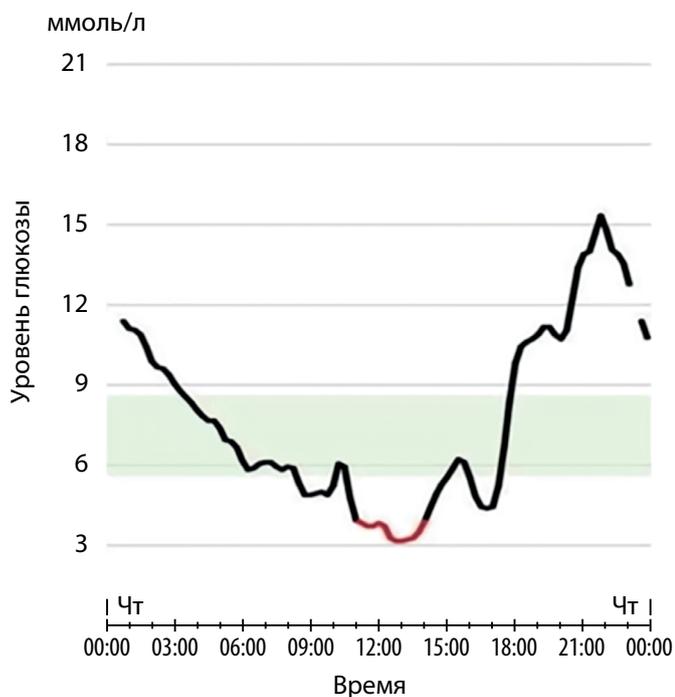


Рисунок 1. Диализный день.

График, отражающий гипогликемию в первые 2 ч гемодиализа (с 12:00–14:00), а также рикошетную гипергликемию после (получен при использовании портативной системы FreeStyle Libre).

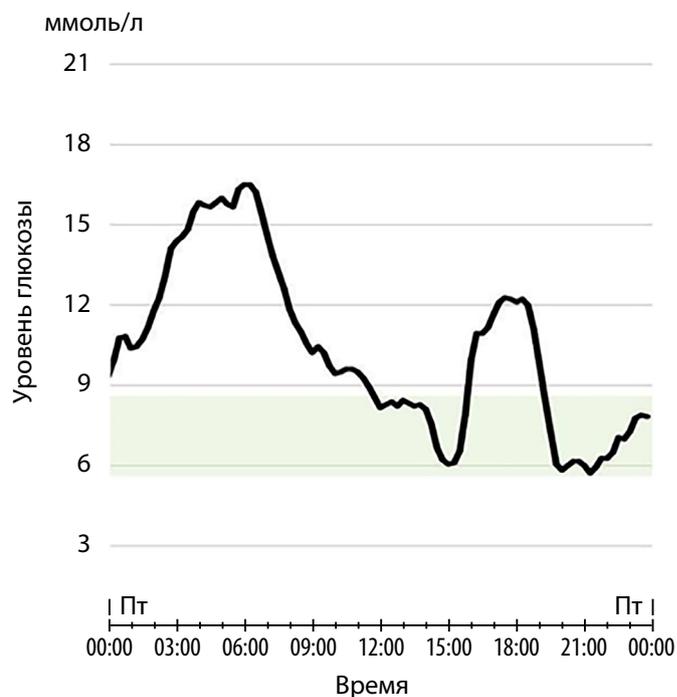


Рисунок 2. Недиализный день.

График, отражающий вариабельность гликемии в течение суток (получен при использовании портативной системы FreeStyle Libre).

Таблица 1. Корректировка скорости подачи инсулина у пациентки М.

Время	V				
	00:00–03:00	03:00–06:00	06:00–15:00	15:00–21:00	21:00–00:00
Базальная доза инсулина: 17,25 Ед (при поступлении)	0,8 Ед/ч	0,7 Ед/ч	0,7 Ед/ч	0,7 Ед/ч	0,8 Ед/ч
Базальная доза инсулина: 14,8 Ед (при корректировке в стационаре и при выписке)	0,5 Ед/ч	0,6 Ед/ч	0,65 Ед/ч (с 12:00–14:00 в диализные дни — 0,07 Ед/ч)	0,7 Ед/ч	0,75 Ед/ч

показателей гипергликемии до 11,0 ммоль/л и снижением TAR до 34%. Графики гликемии после коррекции терапии представлены на рисунках 3 и 4.

Дальнейшая тактика ведения пациентки включала рекомендации по продолжению использования помповой ИТ с уменьшением подачи базального инсулина: с 00:00 — 0,5 Ед/ч, с 03:00 — 0,6 Ед/ч, с 06:00 — 0,65 Ед/ч, с 15:00 — 0,7 Ед/ч, с 21:00 — 0,75 Ед/ч для снижения вариабельности гликемии как в диализные, так и недиализные дни. В таблице 1 резюмированы данные по корректировке скорости подачи инсулина.

Пациентке также рекомендовано продолжить дальнейшее использование НМГ для контроля гликемии. Для устранения развития эпизодов гипогликемии с последующей гипергликемией в диализные дни предложено снижение скорости подачи инсулина в базальном режиме на 90% в первые 2 ч проведения процедуры гемодиализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение СД у пациентов с ТПН на сегодня является сложной задачей, учитывая изменения гомеостаза глюкозы в условиях уремии, трудности в оценке точности показателей гликемического контроля и изменение фармакокинетики сахароснижающих препаратов на фоне дисфункции почек и диализной терапии [14].

Так, в 10-м выпуске (дополненном) «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД» в разделе «ЗПТ у пациентов с СД» указано, что «целевой уровень HbA_{1c} для пациентов, получающих диализную терапию, не установлен в связи с тем, что достоверность HbA_{1c} как показателя компенсации углеводного обмена ограничена» [19]. Также отмечено, что с целью гликемического контроля рекомендовано проведение НМГ [19]. В клинических рекомендациях Российской ассоциации

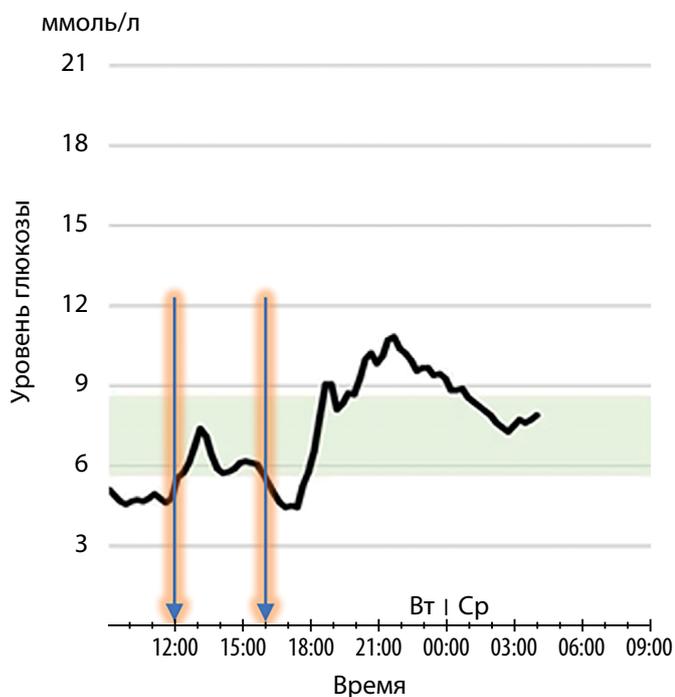


Рисунок 3. Диализный день после коррекции скорости подачи инсулина. Отсутствие эпизода гипогликемии во время процедуры ГД, уменьшение вариабельности гликемии.

Примечание: стрелками указаны временные промежутки проведения процедуры гемодиализа.

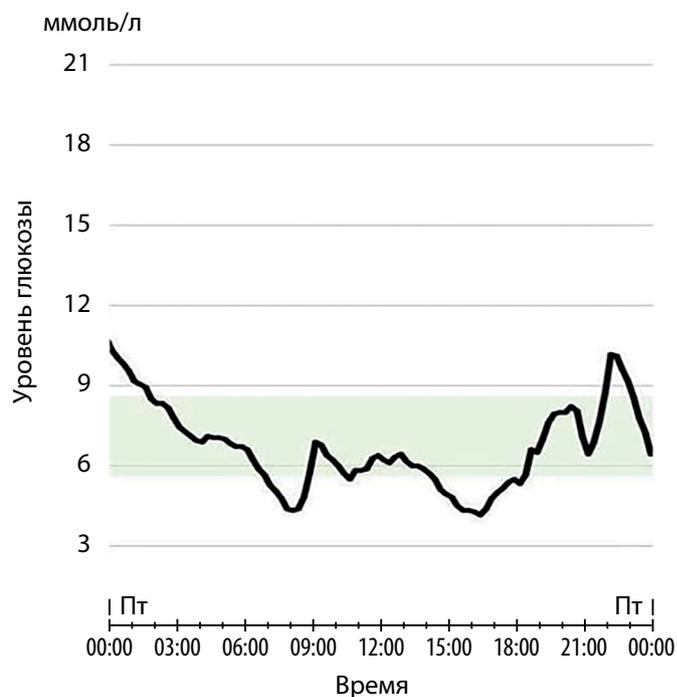


Рисунок 4. Недиализный день после коррекции скорости подачи инсулина.

Снижена вариабельность гликемии с уменьшением гипергликемии до 11,0 ммоль/л.

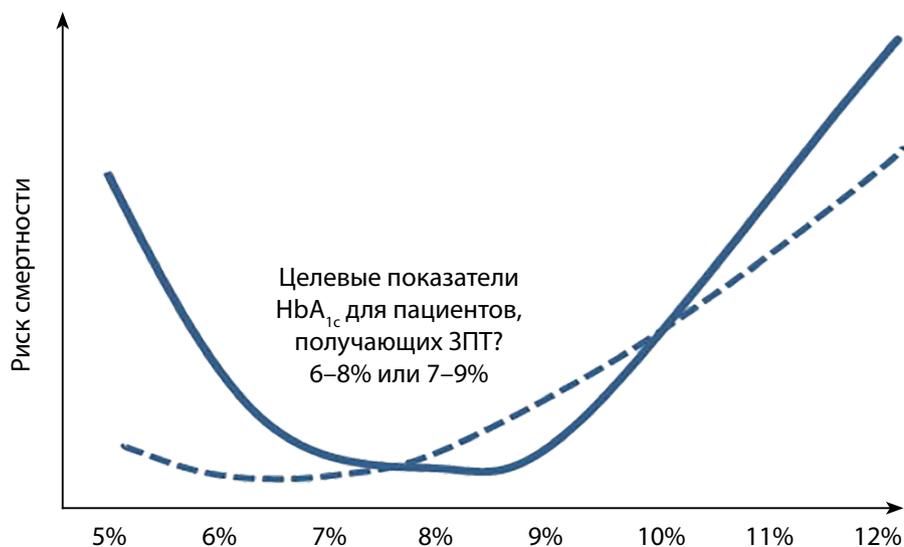


Рисунок 5. Оптимальный целевой диапазон HbA_{1c} для пациентов с сахарным диабетом, находящихся на диализе [21].

Примечание: Сплошная линия — пациенты, получающие ЗПТ. Пунктир — пациенты с СД без ХБП.

ЗПТ — заместительная почечная терапия, СД — сахарный диабет, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ХБП — хроническая болезнь почек.

эндокринологов «СД с поражением почек» от 2016 г. также указано на снижение достоверности HbA_{1c} у пациентов, получающих ЗПТ, а значение HbA_{1c} менее 7,0% не рекомендовано у пациентов, склонных к гипогликемиям [20]. Однако тактика ведения пациентов на ИТ в диализные и недиализные дни не представлена в рекомендациях.

Ряд обсервационных исследований, изучающих связь между степенью гликемического контроля и смертностью у больных на ЗПТ, продемонстрировал неоднозначные результаты. Так, M. Rhee и соавт. в обзоре, после изучения исследований с небольшой выборкой за период с 1993 по 2006 гг., резюмировали, что повышенная смертность у пациентов, получающих процедуры ГД, ассоциирована с более высокими уровнями HbA_{1c} [21]. Аналогичные данные получены в исследовании DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study) [22] и DaVita [8] с участием 9201 и 54 757 пациентов с СД, получающих ЗПТ программным ГД, соответственно. В исследовании DOPPS выявлен повышенный риск смертности при значениях HbA_{1c} менее 6% и более 9% [22], а J. Ricks и соавт. в исследовании DaVita выявили повышенную смертность пациентов, получающих ГД, при значениях HbA_{1c} менее 6% и более 8% при сравнении с референсом в 7,0–7,9% [8]. Данные исследования продемонстрировали U-образную связь между уровнями HbA_{1c} и риском смертности у пациентов на ГД. На рисунке 5 M. Rhee и соавт. резюмировали данные исследования DaVita.

Достижение целевых показателей глюкозы крови без гипогликемии и высокой вариабельности является одной из трудных задач при ведении пациентов с СД на диализе, в том числе из-за погрешностей показателей гликемии, измеренных глюкометром и НМГ. Необходимо учитывать, что в настоящее время ни одна из систем НМГ не лицензирована для использования у данной группы пациентов. Аналогичным образом, точность показателей самоконтроля с помощью глюкометра не изучалось в условиях диализа [14]. Ряд экспертных международных организаций (KDIGO, ADA, JBDS-IP, JSDT) отдают предпочтение НМГ у пациентов с СД на диализе

[12–15]. В представленном нами клиническом случае пациентка использовала НМГ, что значительно упростило анализ гликемических показателей с последующей коррекцией терапии. T. Yajima и соавт. в исследовании с участием 13 пациентов с СД 2 типа, получающих ГД, изучили эффективность коммерчески доступных систем НМГ (Freestyle Libre Pro и Medtronic iPro2) в сравнении с измерением уровня глюкозы в капиллярной крови [23]. Датчик Medtronic iPro2 продемонстрировал меньшее количество отклонений при сравнении с показателями гликемии, полученными из капиллярной крови [23].

Вариабельность гликемии является одной из значимых проблем у диализных пациентов с СД. В литературе встречается описание феномена «гликемического беспорядка» (“glycemic disarray”), который представляет собой падение уровня глюкозы во время сеанса ГД с последующей рикошетной гипергликемией в постгемодиализном периоде [24]. Данное явление имело место и в представленном нами клиническом случае. На сегодня не существует Российских рекомендаций относительно корректировки дозы инсулина в зависимости от диализных и недиализных дней, СКФ. Рекомендации по ведению пациентов с СД на диализе Объединенных Британских Диабетических обществ стационарного лечения (JBDS-IP 2022), а также Японского диализного общества (JSDT 2022) подчеркивают необходимость снижения дозы инсулина на 50% в случае снижения рСКФ <10 мл/мин/1,73 м² [14, 15]. В рандомизированном перекрестном исследовании A. Singhsakul и соавт. продемонстрировали, что снижение дозы базального инсулина на 25% в диализный день у пациентов с СД 2 типа, получающих ЗПТ ГД, приводило к стабильному уровню глюкозы в плазме в сочетании с уменьшением количества эпизодов гипогликемии [25], что также отражено в JBDS-IP 2022 [14].

Ряд клинических исследований показал преимущественное снижение уровня гликемии в первые 2 ч процедуры ГД [4, 26, 27]. Основываясь на существующих данных наблюдений, в вышеизложенном клиническом случае было принято решение о снижении подачи инсулина на инсулиновой помпе в первые 2 ч ГД на 90%,

что было ассоциировано с отсутствием эпизодов гипогликемии в сочетании с рикошетной постгемодиализной гипергликемией и улучшением самочувствия пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время многие вопросы ведения пациентов с СД на ГД остаются без ответа. Необходимость частой коррекции доз инсулина при использовании помповой терапии и регулярного проведения НМГ у пациентов с СД1, получающих ЗПТ ГД, обусловлена выраженной вариабельностью гликемии со склонностью к гипогликемиям. В представленном клиническом случае снижение подачи инсулина в базальном режиме до 90% в первые 2 ч сеанса ГД позволяет предотвратить развитие гипогликемии как в период процедуры ГД, так и в течение 24 ч после. Нивелирование диализной гипогликемии также позволяет предотвратить развитие постгемодиализной гипергликемии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Маркова Т.Н. — концепция и дизайн статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Яворская В.О. — сбор и обработка материалов, написание текста; Субботина Л.С. — сбор и обработка материалов, написание текста; Ушакова А.И. — сбор и обработка материалов.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
- Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-1982. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61601-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61601-9)
- Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества // *Нефрология и диализ*. — 2022. — Т. 24. — №4. — С. 555-565. [Andrusev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB, Tomilina NA. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney disease in Russian Federation, 2016–2020. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists Russian Dialysis Society. *Nephrology and Dialysis*. 2022;24(4):555-565. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2022-4-555-565>
- Lai L, Yang Y, Cao P, et al. Study on the changes of blood glucose in hemodialysis patients with diabetes. *Rev Assoc Med Bras*. 2021;67(6):822-827. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20201143>
- Chen XX, Duan Y, Zhou Y. Effects of hemodialysis and peritoneal dialysis on glycometabolism in patients with end-stage diabetic nephropathy. *Blood Purif*. 2021;50(4-5):506-512. doi: <https://doi.org/10.1159/000511722>
- Abe M, Kaizu K, Matsumoto K. Evaluation of the hemodialysis-induced changes in plasma glucose and insulin concentrations in diabetic patients: comparison between the hemodialysis and non-hemodialysis days. *Ther Apher Dial*. 2007;11(4):288-295. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2007.00492.x>
- Васильева И.А., Голубев Р.В., Васильев А.Н., Смирнов А.В. Качество жизни больных с сахарным диабетом, находящихся на лечении гемодиализом // *Нефрология*. — 2019. — Т. 23. — №4. — С. 80-87. [Vasilieva IA, Golubev RV, Vasilyev AN, Smirnov AV. The quality of life in diabetic hemodialysis patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(4):80-87. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-80-87>
- Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al. Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study. *Diabetes*. 2012;61(3):708-715. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1015>
- Legouis D, Faivre A, Cippà PE, de Seigneux S. Renal gluconeogenesis: an underestimated role of the kidney in systemic glucose metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(8):1417-1425. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa302>
- Bushljetik IR, Trajeska L, Pusevski V, Spasovski G. Glucose levels during dialysis with glucose-free versus glucose-rich dialysate fluid. *PRLOZI*. 2019;40(3):41-46. doi: <https://doi.org/10.2478/prilozi-2020-0003>
- Rhee CM, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Glucose homeostasis, hypoglycemia, and the burnt-out diabetes phenomenon in kidney disease. *Semin Nephrol*. 2021;41(2):96103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2021.03.004>
- Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102(5):S1-S127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
- de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022;45(12):3075-3090. doi: <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
- Diabetes UK. *Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS-IP) Clinical Guideline Management of adults with diabetes on dialysis* [Internet]. 2022. [cited 2022 Dec8]. Available from: <http://www.diabetes.org.uk/joint-british-diabetes-society>
- Abe M, Matsuoka T, Kawamoto S, et al. Toward revision of the best practice for diabetic patients on hemodialysis 2012. *Kidney and Dialysis*. 2022;2(4):495-511. doi: <https://doi.org/10.3390/kidneydial2040045>
- Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (JCKDDb). *PLoS One*. 2020;15(7):e0236132. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236132>
- Macdougall IC. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. *Kidney Int*. 2001;59:S67-S72. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.59780067.x>
- Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, et al. Red blood cell survival in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(4):5918. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.031>
- 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>

20. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет с поражением почек*. М.: Минздрав РФ; 2016. [Russian Association of Endocrinologists. *Clinical guidelines. Diabetes Mellitus with damaged kidney*. Moscow: Minzdrav RF; 2016. (In Russ.)].
21. Rhee CM, Leung AM, Kovesdy CP, et al. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial*. 2014;27(2):135-145. doi: <https://doi.org/10.1111/sdi.12198>
22. Ramirez SP, McCullough KP, Thumma JR, et al. Hemoglobin A(1c) levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2527-2532. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0573>
23. Yajima T, Takahashi H, Yasuda K. Comparison of interstitial fluid glucose levels obtained by continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(6):1088-1094. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296819882690>
24. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(5):302-313. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.38>
25. Singhsakul A, Supasyndh O, Satirapoj B. Effectiveness of dose adjustment of insulin in type 2 diabetes among hemodialysis patients with end-stage renal disease: A randomized crossover study. *J Diabetes Res*. 2019;2019:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/6923543>
26. Jung HS, Kim HI, Kim MJ, et al. Analysis of hemodialysis-associated hypoglycemia in patients with type 2 diabetes using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(10):801-807. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0067>
27. Gai M, Merlo I, Dellepiane S, et al. Glycemic pattern in diabetic patients on hemodialysis: continuous glucose monitoring (CGM) analysis. *Blood Purif*. 2014;38(1):68-73. doi: <https://doi.org/10.1159/000362863>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Яворская Виктория Олеговна**, аспирант [Victoria O. Yavorskaya, MD, PhD student]; адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [address: 20/1 Delegatskaja street, 127473 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8062-7847>; eLibrary SPIN: 9987-6733; e-mail: victoria.tsuprova@gmail.com

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

Субботина Луиза Сергеевна [Luiza S. Subbotina, MD]; ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-3375-1260>; e-mail: luiza_subbotina@internet.ru

Ушакова Анжела Ильинична [Anzhela I. Ushakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3959-6281>; eLibrary SPIN: 5471-7436; e-mail: anzhela_52@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Яворская В.О., Субботина Л.С., Ушакова А.И. Оптимизация контроля гликемии на фоне непрерывного мониторирования глюкозы у пациентки с сахарным диабетом 1 типа, получающей заместительную почечную терапию программным гемодиализом // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 363-369. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12990>

TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Yavorskaya VO, Subbotina LS, Ushakova AI. Optimization of glycemic control with continuous glucose monitoring in a patient with type 1 diabetes mellitus undergoing maintenance hemodialysis. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(4):363-369. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12990>

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ IgG4-СВЯЗАННОМ ЗАБОЛЕВАНИИ

© Т.С. Паневин*, А.В. Торгашина, А.А. Мовсесян

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) характеризуется возникновением опухолеподобных очагов в одном или нескольких органах, возникающих синхронно или метасинхронно, за счет фибровоспалительных изменений с гиперсекрецией иммуноглобулина G 4-го подкласса (IgG4) в тканях и/или сыворотке крови. Сахарный диабет (СД) развивается среди 43–68% пациентов с IgG4-связанным панкреатитом. СД на фоне IgG4-C3 может быть обусловлен как поражением эндокринной части поджелудочной железы, так и применением глюкокортикостероидов, однако его течение умеренное, с редкой необходимостью применения инсулинотерапии. В обоих случаях применение генно-инженерной биологической терапии ритуксимабом может сопровождаться улучшением показателей углеводного обмена. В настоящей статье представлено клиническое наблюдение течения СД и особенностей потребности антидиабетической терапии на протяжении 1,5 года у пациента, получавшего лечение по поводу IgG4-C3.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: IgG4-связанное заболевание; сахарный диабет; аутоиммунный панкреатит; глюкокортикоиды; ритуксимаб

FEATURES OF THE COURSE OF DIABETES MELLITUS IN IgG4-ASSOCIATED DISEASE

© Taras S. Panevin*, Anna V. Torgashina, Anastasia A. Movsesyan

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

IgG4-related disease (IgG4-RD) is characterized by the appearance of tumor-like foci in one or more organs, occurring synchronously or metachronously, due to fibro-inflammatory changes with hypersecretion of immunoglobulin G subclass 4 (IgG4) in tissues and/or blood serum. Diabetes mellitus (DM) develops among 43–68% of patients with IgG4-related pancreatitis. Diabetes against the background of IgG4-RD can be caused both by damage to the endocrine part of the pancreas and the use of glucocorticosteroids, but its course is moderate, with a rare need for insulin therapy. In both cases, the use of genetically engineered biological therapy with rituximab may be accompanied by an improvement in carbohydrate metabolism. This article describes the course of diabetes and the need for hypoglycemic therapy for 1.5 years in a patient treated with IgG4-RD.

KEYWORDS: IgG4 related disease; diabetes mellitus; autoimmune pancreatitis; glucocorticoids; rituximab

АКТУАЛЬНОСТЬ

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — иммуноопосредованное хроническое системное заболевание, характеризующееся возникновением опухолеподобных очагов в одном или нескольких органах, возникающих синхронно или метасинхронно, за счет фибровоспалительных изменений с гиперсекрецией иммуноглобулина G 4-го подкласса (IgG4) в тканях и/или сыворотке крови [1]. К эндокринным проявлениям IgG4-C3 относят панкреатит с развитием сахарного диабета (СД), а также фиброзирующий тиреоидит Риделя и лимфоцитарный гипопизит. Аутоиммунный панкреатит в рамках IgG4-C3 (АИП 1 типа) часто сопровождается поражением других целевых органов с развитием сиаладенита, билиарного стеноза, интерстициального поражения легких, псевдоопухолит орбит, нефрита и проч. В таких случаях биопсия именно этих органов с обнаружением характерных гистологических признаков заболевания, таких как муароподобный фиброз, облитерирующие флебиты, лимфоцитарная инфильтрация, позволяет верифицировать диагноз. Аналогичные гистологические изменения можно

выявить и в тканях поджелудочной железы, однако ее биопсия в рутинной клинической практике при IgG4-C3 не проводится [2]. На ранних стадиях заболевания клиническая симптоматика может отсутствовать. При прогрессировании заболевания появляются признаки холестаза, формирующегося при сдавлении поджелудочной железой холедоха, а также такие неспецифические клинические проявления, как слабая или умеренная боль в животе, общая утомляемость, потеря массы тела. У 17% пациентов заболевание может протекать бессимптомно [3]. В таких случаях поражение поджелудочной железы может быть случайной находкой при инструментальном исследовании органов брюшной полости. Для АИП 1-го типа характерно диффузное увеличение размеров поджелудочной железы с формированием «сосискообразного вида», прямоугольной формы у хвоста («признак обрезанного хвоста»). Отмечается также вовлечение главного протока железы с поражением более 1/3 его длины одним фрагментом или же в виде мультифокального поражения с чередованием участков сужения либо исчезновения протока без предшествующей дилатации или других признаков обструктивного

панкреатита [4]. По лабораторным данным отмечаются признаки холестаза, повышение уровней общего белка и гаммаглобулинов, IgG4 в крови, повышение СОЭ [5].

По данным исследований, СД развивается среди 43–68% пациентов с IgG4-АИП, однако его течение умеренное, с редкой необходимостью применения инсулинотерапии. СД может быть первым и единственным проявлением АИП 1 типа [6]. В качестве препаратов первой линии для лечения АИП 1 типа используют глюкокортикостероиды (ГКС), причем в довольно высоких дозах — 0,6 мг/кг/сут. Интересно, что на фоне терапии ГКС может отмечаться «парадоксальный» эффект улучшения показателей гликемии [7]. В настоящей статье представлено описание течения СД и изменение антидиабетической терапии в течение 1,5 года у пациента, получавшего лечение IgG4-C3.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент — мужчина европеоидной расы, 41 год, обратился в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» в октябре 2020 г. с жалобами на выраженную общую слабость, желтушность кожи, диффузный кожный зуд, чувство дискомфорта в эпигастрии, тошноту, потерю массы тела с января 2020 г. на 26 кг. С 2017 г. отмечал возникновение и нарастание общей слабости, утомляемости. В марте 2019 г. появились приступы печеночной колики, получал симптоматическую терапию. В конце 2019 г. гематологом диагностирована приобретенная гемофилия с дефицитом IX, XI, XII факторов. В связи с отсутствием специфической геморрагической клинической картины рекомендовано воздержаться от специфической терапии. Также в конце 2019 г. появилась отечность век в утренние часы. По данным компьютерной томографии (КТ) орбит от марта 2020 г. обнаружено массивное увеличение слезных желез с обеих сторон, гиперпластический полисинусит.

В мае 2020 г. на МРТ брюшной полости было выявлено объемное гиподенсное образование в поджелудочной железе с отеком парапанкреатической клетчатки, лимфаденопатия в области парапанкреатической клетчатки, множественные очаги низкой плотности в обеих почках. Значение IgG4 в крови составило 3 г/л (0,1–1,35 г/л). В августе 2020 г. обратился на заочную консультацию в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», был установлен диагноз: IgG4-C3 (аутоиммунный панкреатит? дакриoadенит, сиалоаденит?).

В конце августа 2020 г. с клиническими проявлениями механической желтухи пациент госпитализирован в хирургический стационар по месту жительства. В связи

с приобретенной гемофилией в оперативном лечении отказано.

В октябре 2020 г. выполнен ряд исследований. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ): накопление радиофармпрепарата (18F-ФДГ) зарегистрировано в селезенке, утолщенных слезных железах, почках; тотально в увеличенной поджелудочной железе; в лимфоузлах: шейно-надключичных, ретромаммарных и подмышечных, медиастинальных (верхних паратрахеальных, преаортальном на уровне левого главного бронха, бифуркационных бронхопультмональных), ворот печени, общих и наружных подвздошных с обеих сторон. На КТ органов брюшной полости обращает на себя внимание диффузное увеличение размеров поджелудочной железы.

В рамках дифференциальной диагностики проводилось исключение лимфопрлиферативного заболевания, однако в связи с нетипичной клинической картиной (выраженное, развернутое мультиорганное поражение), BCL2-негативностью, отсутствием мутаций с вовлечением локусов генов *BCL6/3q27*, *cMYC/8q24*, *BCL2/18q21*, отсутствием В-клеточной клональности диагноз лимфомы был исключен.

В октябре 2020 г. в связи с ухудшением состояния — выраженной общей слабостью, иктеричностью кожи, диффузным кожным зудом, чувством дискомфорта в эпигастрии, тошноты, снижением веса (на 26 кг с января 2020 г.) госпитализирован в стационар ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» для верификации диагноза и коррекции терапии. При обследовании: общий билирубин 285,5 мкмоль/л, прямой билирубин 274,51 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 214,0 ед/л, глюкоза натощак 11,7 ммоль/л (табл. 1). Иммунологический анализ крови: ревматоидный фактор — отриц., IgG4 12,5 г/л (при норме <2,01), AMA-M2, ANA screen, С-реактивный белок, С3с, С4 — норма.

Установлен диагноз IgG4-C3 с поражением поджелудочной железы (АИП 1-го типа), слезных желез (дакриoadенит), желчных путей (дистальный стеноз холедоха), почек (по типу псевдотумора), простаты, лимфоузлов. Были проведены 1 сеанс плазмафереза, пульс-терапия метилпреднизолоном 1500 мг внутривенно капельно суммарно, инициирована терапия ритуксимабом 500 мг с удовлетворительной переносимостью. Назначен прием преднизолона 30 мг/сут. На фоне терапии было достигнуто снижение уровня билирубина. На фоне терапии ГКС у пациента было выявлено повышение уровня глюкозы до 13,5 ммоль/л, установлен диагноз СД смешанного генеза (последствие АИП, приема ГКС).

Таблица 1. Динамика основных биохимических показателей пациента, имеющих значение для описания клинического случая

Дата	Глюкоза, ммоль/л	Общий билирубин, мкмоль/л	Альфа-амилаза, ед/л
14.10.2020	11,7	140,6	8,0
22.10.2020	4,0	132,1	16,0
29.10.2020	5,1	76,8	18,0
23.03.2021	5,8	26,6	20,0
02.12.2021	5,5	33,2	9,2

Таблица 2. Динамика сахароснижающей и противоревматической терапии пациента

Дата	Сахароснижающая терапия	Суточная доза таблетированного метилпреднизолона	Парентеральная терапия IgG4-C3
21.10.2020	Глулизин 6 Ед 3 р/сут, Гларгин 10 Ед 2 р/сут	24 мг	Ритуксимаб 500 мг + метилпреднизолон 100 мг в/в
28.10.2020	Глулизин 6 Ед 3 р/сут, Гларгин 6 Ед 2 р/сут	24 мг	Ритуксимаб 500 мг + метилпреднизолон 125 мг в/в
05.11.2020	Глимепирид 4 мг/сут, Линаглиптин 5 мг/сут	22 мг	Ритуксимаб 500 мг в/в
09.12.2020	Глулизин 6 Ед 3 р/сут, Гларгин 6 Ед 2 р/сут	12 мг	-
22.03.2021	Гларгин 7 Ед 1 р/сут, Актрапид 5 Ед 2 р/сут	1 мг	Ритуксимаб 500 мг + метилпреднизолон 250 мг в/в
01.12.2021	Ипраглифлозин 50 мг		Ритуксимаб 500 мг в/в
Настоящее время	Метформин Лонг 500 мг/сут		Ритуксимаб 500 мг в/в каждые 6 мес

Учитывая тяжесть состояния, активный воспалительный процесс, для стартовой терапии СД выбрана инсулинотерапия: Глулизин 6 Ед 3 р/сут, Гларгин 20 Ед/сут (табл. 2). При последующих госпитализациях в октябре-ноябре проводилось повторное введение ритуксимаба 500 мг внутривенно капельно. Суммарно введено 2000 мг ритуксимаба, дважды проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном (250 мг с постепенным снижением дозы метилпреднизолона сначала до 24 мг/сут, затем 22 мг/сут в течение 1 мес). Впоследствии в качестве антидиабетической терапии в октябре 2020 г. применялись Глимепирид 4 мг/сут, Линаглиптин 5 мг/сут; в декабре 2020 г. доза метилпреднизолона снижена до 12 мг. Для коррекции гипергликемии вновь переведен на Глулизин 6 Ед 3 р/сут, Гларгин 12 Ед/сут.

В декабре 2020 г. госпитализирован в НИИР. До поступления в стационар у пациента объективно отмечалась отечность стоп, в дальнейшем — снижение пастозности. Возникновение данного состояния расценено как эффект от проводимой терапии. С декабря 2020 г. в течение нескольких недель отмечены положительная динамика отеков, а также уменьшение интенсивности желтухи, улучшение общего самочувствия.

В марте 2021 г. выполнена ПЭТ-КТ. По сравнению с ПЭТ-КТ от октября 2020 г. наблюдалась выраженная положительная динамика в виде резорбции всех ранее определяемых изменений в лимфатических узлах, слезных железах, поджелудочной железе, печени, почках, предстательной железе, семенных пузырьках, разрешении перикардального выпота.

В марте 2021 г. госпитализирован в НИИ ревматологии для проведения планового введения ритуксимаба 500 мг, пульс-терапии метилпреднизолоном 250 мг с последующим назначением метилпреднизолона 1 мг/сут, изменение гипогликемической терапии — снижение доз инсулина — Гларгин 7 Ед 1 р/сут, Актрапид 5 Ед 2 р/сут, а в декабре 2021 г. госпитализирован вновь для проведения планового введения ритуксимаба 500 мг. Изменена терапия СД — отменен инсулин, назначен Ипраглифлозин 50 мг/сут. В настоящее время проводится терапия

метформинном пролонгированного действия 500 мг/сут с полным достижением индивидуальных целевых показателей гликемии. Выбор сахароснижающей терапии осуществлялся исходя из тяжести состояния пациента, а в последующем, на амбулаторном этапе, — исходя из показателей углеводного обмена и доступных для получения препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

IgG4-C3 является редким воспалительным заболеванием аутоиммунного генеза, первые описания которого указывали на наличие у пациентов именно АИП, однако в настоящее время установлено, что при IgG4-C3 могут поражаться многие органы и ткани, что может затруднять постановку диагноза [1]. Патоморфологические изменения, характерные для АИП при IgG4-C3, включают плотную лимфоплазмоцитарную и эозинофильную инфильтрацию, а также облитерирующий флебит со склерозом. В одном из исследований отмечено, что чувствительность и специфичность определения уровня IgG4 $\geq 1,4$ г/л при уточнении диагноза IgG4-ассоциированного АИП составляли 76 и 93% соответственно [8]. В то же время, по данным Рагимова М.Р. и соавт., повышенный уровень IgG4 выявлялся у 18% пациентов с СД1, существенно чаще, чем при СД2 (2%) [9].

В представленном случае отмечалось снижение массы тела на фоне дебюта IgG4-C3, что сопровождалось повышением уровня глюкозы крови и требовало дифференциальной диагностики между СД на фоне АИП и СД1. В основе дифференциальной диагностики лежит исследование уровня специфических аутоантител к β -клеткам поджелудочной железы (к глутаматдекарбоксилазе, инсулину, островковым клеткам поджелудочной железы, транспортеру цинка 8), однако данные исследования представленному пациенту не проводились в связи с положительным клиническим эффектом лечения ревматического заболевания на показатели углеводного обмена [10].

Немногочисленные данные, представленные описанием 4 клинических случаев биопсии поджелудочной железы при АИП 1 типа, показали, что СД при данном заболевании сопровождается снижением массы β -клеток и подавлением их функции цитокинами, присутствующими в тканях поджелудочной железы [11]. При этом не отмечается корреляции между уровнями IgG4 в сыворотке крови и развитием СД у пациентов с АИП 1-го типа [12].

Примечательно, что терапия ГКС вызывает не ухудшение, а улучшение показателей углеводного обмена при АИП, что обусловлено улучшением эндокринной функции поджелудочной железы на фоне уменьшения активности АИП [13]. По некоторым данным, в большинстве случаев удается восстановить эндокринную функцию поджелудочной железы [14]. По результатам более ранних исследований улучшение эндокринной функции поджелудочной железы наблюдалось у 55% пациентов с АИП 1 типа, у которых СД развился одновременно с IgG4-C3, и только у 36% пациентов, у которых клиническая картина СД предшествовала возникновению IgG4-C3. Таким образом, эффективность ГКС максимальна у пациентов с синхронным развитием АИП и СД, вероятно, именно среди этих пациентов СД в большей степени был связан с аутоиммунным поражением поджелудочной железы. При этом у ряда пациентов (до 18%) первые симптомы СД возникли только при назначении ГКС или же ГКС утяжеляли течение СД. Как правило, эти пациенты были более старшего возраста [15]. Взаимосвязь между уровнем IgG4 в сыворотке и частотой ремиссии или улучшения СД у пациентов с АИП также не была обнаружена [16].

В представленном описании клинического случая проявления острого панкреатита отмечались по данным инструментальных исследований и привели к механической желтухе. Однако по данным лабораторных исследований показатели альфа-амилазы оставались в пределах нормальных значений. Стоит отметить, что при АИП внешнесекреторная функция практически не страдает. Повышение уровня гликемии было выявлено исходно при манифестации АИП, прогрессировало на фоне инициации терапии метилпреднизолоном и ритуксимабом

с тенденцией к нормализации на фоне снижения дозы таблетированного метилпреднизолона и повторяющихся введений ритуксимаба, что может говорить как о преобладании глюкокортикоидного влияния на генез гипергликемии, так и о положительном влиянии терапии IgG4-C3 в отношении АИП.

Согласие пациента

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД, развивающийся на фоне IgG4-C3, может быть обусловлен как поражением эндокринной части поджелудочной железы, так и применением ГКС. В обоих случаях применение генно-инженерной биологической терапии ритуксимабом может сопровождаться улучшением показателей углеводного обмена либо за счет снижения дозы ГКС, либо на фоне регресса панкреатита. Особенности течения СД у пациентов с IgG4-C3 требуют дальнейшего изучения с исследованием более крупных выборок пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме № 1021051402790-6 «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний». Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Участие авторов. Паневин Т.С. — концепция и анализ данных, написание текста; Торгашина А.В. — концепция и анализ данных, написание и правка текста; Мовсесян А.А. — анализ данных, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Сокол Е.В. IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — №5. — С. 104-109. [Sokol EV. IgG4-related disease: what do we know after 20 years. *Therapeutic Archive*. 2020;92(5):104-109. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000632>
2. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Нуралиева Н.Ф. Аутоиммунная IgG4-ассоциированная эндокринная патология // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №3 — С. 43-47. [Yukina MY, Troshina EA, Platonova NM, Nuralieva NF. The autoimmune IgG4-associated endocrine pathology. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):43-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2017343-47>
3. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014;49(4):567-588. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0942-2>
4. Löhner J, Beuers U, Vujasinovic M, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease — UEG and SGF evidence-based recommendations. *United Eur Gastroenterol J*. 2020;8(6):637-666. doi: <https://doi.org/10.1177/2050640620934911>
5. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*. 2020;369:m1067. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1067>
6. Yamada T, Hiraoka E, Miyazaki T, et al. Diabetes as first manifestation of autoimmune pancreatitis. *Am J Med Sci*. 2017;353(5):498-499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.08.022>
7. Okazaki K, Uchida K, Matsushita M, Takaoka M. Autoimmune Pancreatitis. *Intern Med*. 2005;44(12):1215-1223. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.44.1215>
8. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1646-1653. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01264.x>
9. Ragimov MR, Derevyanko O, Ibragimova LI, et al. Exocrine pancreatic autoantibodies levels higher in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. Feb 2020. Volume: 22 Issue S1: February 18, 2020. Abstract #705. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2020.2525.abstracts>

10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3 — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
11. Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, et al. Evidence of primary beta-cell destruction by T-cells and beta-cell differentiation from pancreatic ductal cells in diabetes associated with active autoimmune chronic pancreatitis. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1661-1667. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.9.1661>
12. Miyazawa M, Takatori H, Shimakami T, et al. Prognosis of type 1 autoimmune pancreatitis after corticosteroid therapy-induced remission in terms of relapse and diabetes mellitus. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188549. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188549>
13. Харлашина Е.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю. Сахарный диабет, возникший вследствие билиарного рецидивирующего панкреатита // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т. 14. — №2 — С. 121-125. [Kharlashina EA, Kononenko IV, Smirnova OM, Mayorov AY. Diabetes mellitus due to biliary recurrent pancreatitis. Case report. *Diabetes Mellitus*, 2011;14(2):121-125. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5648>
14. Noguchi K, Nakai Y, Mizuno S, et al. Insulin secretion improvement during steroid therapy for autoimmune pancreatitis according to the onset of diabetes mellitus. *J Gastroenterol*. 2020;55(2):198-204. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01615-4>
15. Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, et al. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2006;32(3):244-248. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000202950.02988.07>
16. Masuda A, Shiomi H, Matsuda T, et al. The relationship between pancreatic atrophy after steroid therapy and diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*. 2014;14(5):361-365. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.07.005>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Паневин Тарас Сергеевич**, к.м.н. [**Taras S. Panevin**, PhD, MD]; адрес: 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 34а [address: 34A Kashirskoye Highway, 115522 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; eLibrary SPIN: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

Торгашина Анна Васильевна, к.м.н. [Anna V. Torgashina, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>; eLibrary SPIN: 8777-2790; e-mail: anna.torgashina@gmail.com

Мовсесян Анастасия Арменовна [Anastasia A. Movsesyan]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3473-2480>; eLibrary SPIN: 1262-3827; e-mail: an.ar.mov@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Паневин Т.С., Торгашина А.В., Мовсесян А.А. Особенности течения сахарного диабета при IgG4-связанном заболевании // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 370-374. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13054>

TO CITE THIS ARTICLE:

Panevin TS, Torgashina AV, Movsesyan AA. Features of the course of diabetes mellitus in IgG4-associated disease. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(4):370-374. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13054>

НОБЕЛЕВСКИЕ ОТКРЫТИЯ В ИСТОРИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ДИАБЕТОЛОГИИ

© Я.А. Эль-Тарави*, Д.К. Эрикенова, А.С. Одарченко, С.Т. Магеррамова, М.В. Шестакова

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

XX в. стал столетием масштабных открытий и их широкого признания во всех уголках мира. Отдельного внимания заслуживают исследования, посвященные скрупулезному и беспристрастному изучению обмена веществ и его роли в жизнедеятельности всех живых организмов. Химические, физические и биологические реакции метаболизма являются основой жизни на нашей планете, а точное представление об этих реакциях является ключом к пониманию всех энергических процессов, происходящих в живых организмах. Изучению обменных процессов посвятили научную карьеру многие ученые, и наиболее фундаментальные и знаковые их открытия были отмечены Нобелевской премией по физиологии и медицине. Данная награда, которая является наиболее знаковым достижением для любого ученого, присуждается с начала XX в. за наиболее выдающиеся открытия для всего человечества. В данном обзоре литературы освещены наиболее важные, на наш взгляд, открытия XX в., связанные с обменом веществ и сыгравшие ключевую роль в понимании работы всех живых организмов: каталитическая конверсия гликогена (цикл Кори), цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) и роль гормонов передней доли гипофиза в метаболизме глюкозы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лауреат Нобелевской премии; обмен веществ; сахарный диабет; цикл Кребса; цикл Кори

NOBEL PRIZE WINNERS IN METABOLISM HISTORY AND DIABETOLOGY

© Yasmin A. El-Taravi*, Diana K. Erikenova, Arina S. Odarchenko, Sara T. Magerramova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The 20th century was the time of large-scale discoveries and their widespread recognition. Metabolism studies and their role in living organisms deserve special attention. The chemical, physical, and biological metabolic reactions are the basis of life. Known details of these reactions are the key to understanding energy processes occurring in living organisms. Many scientists have devoted their scientific careers to the study different metabolic processes, and their most fundamental and landmark discoveries have been awarded with the Nobel Prize in Physiology or Medicine. This award, the most iconic achievement for any scientist, has been given since the beginning of the 20th century for the most outstanding discoveries for all mankind. This review of the literature highlights the most important metabolic discoveries of the 20th century that have played a key role in understanding how all living organisms work: the catalytic conversion of glycogen (Cori cycle), the tricarboxylic acid cycle (Krebs cycle), and cholesterol and the role of adenohipophys hormones in glucose metabolism.

KEYWORDS: Nobel Prize winner; metabolism; diabetes mellitus; Krebs cycle; Cori cycle

НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ «ЗА ОТКРЫТИЕ КАТАЛИТИЧЕСКОГО ПРЕВРАЩЕНИЯ ГЛИКОГЕНА» (ЦИКЛ КОРИ), 1947-Й ГОД

Все живое в этом мире постоянно находится в движении. И для этого важного процесса всегда нужна энергия. В основе получения энергии лежит каталитическая конверсия гликогена — фундаментальный биохимический процесс, открытый мужем и женой, Карлом и Терезой Кори, получивших в 1947 г. за свою работу Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Тереза Кори стала первой американской женщиной, удостоенной этой престижной награды. Понимание процесса метаболизма глюкозы, называемого циклом Кори, особенно важно для лечения сахарного диабета — заболевания, при котором адекватная работа этого цикла нарушается.

Карл Фердинанд Кори (05.12.1896–20.10.1984) и Герт Тереза Кори (урожденная Радниц) (15.08.1896–26.10.1957) — ученые австрийского происхождения, родившиеся в Праге, Чехословакия. Тереза родилась в еврейской семье. Ее отец, Отто Радниц, будучи известным химиком, открыл способ рафинирования сахара и возглавил руководство сахарным заводом в Богемии. Карл родился в академической семье: его дед был профессором физики, дядя — профессором химии, а отец — уважаемым зоологом и морским биологом.

Карл и Тереза были однокурсниками на медицинском факультете Немецкого университета в Праге. Вместе они проявляли большой интерес к лабораторным исследованиям, а в 1920 г. оба получили степени доктора наук и в том же году поженились. Карл и Тереза стали неразлучной парой в своей личной и профессиональной жизни. Свое предпочтение они отдали карьере



Рисунок 1. Тереза и Карл Кори в своей лаборатории в 1940-х годах. Фото взято из открытых источников.

в области научных исследований, а не клинической практике (рис. 1).

В 1921 г. Карл поступил на работу к знаменитому Отто Леви на кафедру фармакологии в Граце. Хотя Карл и проработал там совсем недолго, аналитические навыки, которые он смог отточить в лаборатории, впоследствии сыграли решающее значение в изучении метаболизма глюкозы. Тереза начала разделять интерес Карла к этой области исследований, когда у ее отца развился сахарный диабет. Однако пара столкнулась с антисемитизмом в сторону Терезы от коллег в европейских университетах, что послужило толчком к поиску работы за пределами Европы.

В 1922 г. Карл получил приглашение от директора Института по изучению злокачественных заболеваний Харви Гейлорда переехать в Буффало (США), где он занял должность биохимика, а Терезе была предложена должность помощника патологоанатома.

Супруги Кори в 1925 г. первыми обнаружили, что опухоли содержат высокие уровни молочной кислоты, образовавшейся из глюкозы [1].

К 1920-м гг. было известно, что измененный метаболизм глюкозы вызывает сахарный диабет и что инсулин может «обратить болезнь вспять». Однако механизмы, происходящие в организме при взаимодействии глюкозы с ее полимерной формой гликогена, были неизвестны. Карл и Тереза посвятили свою исследовательскую деятельность выявлению конкретных веществ и механизмов регуляции уровня глюкозы в крови. Они определили, как накапливается и ресинтезируется глюкоза, а также как углеводы снабжают энергией мышцы. Ученые провели исследования, чтобы определить судьбу поглощенной глюкозы и проследить ее путь в организме в позднее установленном цикле Кори, а также влияние адреналина и инсулина на этот процесс.

Такой исследовательский интерес побудил супругов Кори к поиску возможных промежуточных продуктов,

образующихся из мышечного гликогена. Чтобы решить эту проблему, Карл и Тереза начали использовать различные экспериментальные системы, включая препараты изолированных мышц и препараты расщепленных клеток печени. В 1929 г. после серии экспериментов им удалось сформулировать метаболический путь, при котором лактат, вырабатываемый в результате анаэробного гликолиза в мышцах, транспортируется в печень и превращается в глюкозу, которая затем возвращается в мышцы и циклически метаболизируется обратно в лактат. Впоследствии эти глюкозо-лактатные преобразования были названы циклом Кори (рис. 2).

В интенсивно работающей мышце при недостаточном поступлении кислорода основным источником молекул АТФ становится гликолиз. Позже ученые обнаружили, что при расщеплении гликогена образуются глюкозо-1-фосфат (названный «эфир Кори») и лактат — ключевые промежуточные продукты в цикле. С кровотоком лактат поступает в печень, захватывается гепатоцитами, где большая часть превращается в пируват, а затем в глюкозу. В последующем глюкоза, образованная в печени, возвращается обратно в мышцы, восстанавливая во время отдыха запас гликогена, это и есть цикл Кори (глюкозо-лактатный цикл) [2]. Со временем Тереза и Карл открыли гликогенфосфорилазу, фермент, который катализировал расщепление гликогена. После очистки и кристаллизации мышечной фосфорилазы они идентифицировали две формы этого фермента (а и b), а также выделили фермент фосфоглюкомутазу, катализирующую обратимое превращение глюкозо-1-фосфата в глюкозо-6-фосфат. В дальнейших исследованиях было установлено, что работа каталитически активной фосфорилазы-а преобладает в мышцах во время активных сокращений, а неактивной фосфорилазы-б — в состоянии покоя. При этом установлено, что преобразование неактивной формы в активную происходит под влиянием адреналина.

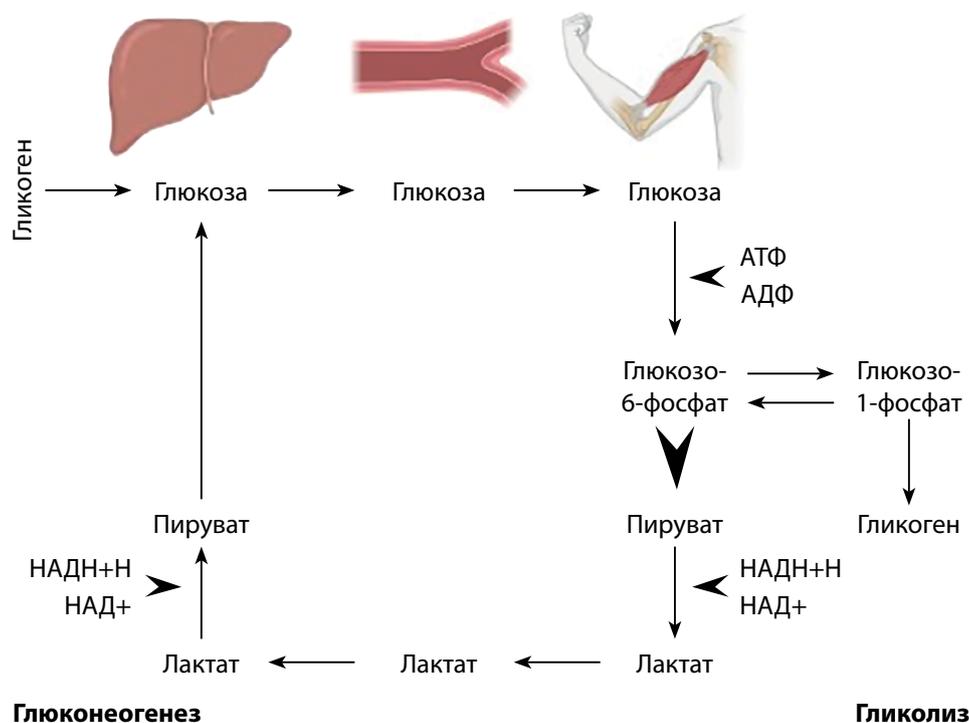


Рисунок 2. Цикл Кори (глюкозо-лактатный цикл). Адаптировано из [2].

Нужно понимать, что данный процесс считается адаптационно-приспособительным механизмом, который в анаэробных условиях позволяет защитить мышечные клетки от накопления в них лактата и, как следствие, предотвращает развитие такого опасного состояния, как лактат-ацидоз. Также цикл Кори при длительных нагрузках и гипоксии обеспечивает мышцы двумя дополнительными молекулами АТФ для продолжения работы [2].

В 1947 г. «за открытие каталитического превращения гликогена» супруги Карл и Тереза Кори были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

В том же, 1947 г. у Терезы был диагностирован миелофиброз, редкое заболевание костного мозга. Несмотря на сильную боль и многочисленные гемотрансфузии, она продолжала проводить исследования болезней накопления гликогена еще в течение 10 лет. Она обнаружила, что эти заболевания сопровождались дефектами различных ферментов. Тереза выделила четыре формы болезни, каждая из которых характеризовалась единственной генетической ошибкой. Болезнь накопления гликогена (тип III) также известна как болезнь Кори, названная в их честь. Работа Терезы Кори по болезням накопления гликогена породила другие исследования, которые расширили наши знания о различных заболеваниях, связанных с дефицитом ферментов. Но это был ее последний вклад в науку, в октябре 1957 г. она скончалась от почечной недостаточности. Ее последней опубликованной работой в 1957 г. был обзор болезней накопления гликогена [3].

Мало кто знает, что Нобелевская премия по физиологии и медицине 1947 г. была разделена на 2 равные части: супруги Кори получили за свое открытие ½ часть премии, а вторую половину получил не менее выдающийся аргентинский физиолог, Бернардо Альберто Усай (1887–1971 гг.) за «открытие роли гормонов передней доли гипофиза в метаболизме глюкозы».

НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ «ЗА ОТКРЫТИЕ РОЛИ ГОРМОНОВ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА В МЕТАБОЛИЗМЕ ГЛЮКОЗЫ», 1947-Й ГОД

Аргентинский физиолог Бернардо Альберто Усай (10.04.1887–21.09.1971) стал тем ученым, кто разделил Нобелевскую премию 1947 г. с супругами Кори. Более того, он является первым латиноамериканским лауреатом данной премии.

Бернардо Усай обучался на медицинском факультете Университета Буэнос-Айреса, после окончания которого углубился в исследования гипофиза, которым посвятил свою докторскую диссертацию. В течение всей жизни ученый возглавлял различные учреждения, связанные с изучением физиологии, экспериментальной медицины и ветеринарии, однако в любой изучаемой им сфере углублялся в работу эндокринных желез. В 1930-е годы Усай обнаружил диабетогенный эффект экстракта передней доли гипофиза, а затем и снижение тяжести течения диабета после удаления аденогипофиза. Именно эти открытия простимулировали изучение механизмов отрицательной обратной связи, которые являются центральными в работе всей эндокринной системы живых организмов. За эти открытия Бернардо Усай получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине 1947 г. [4].

«Метаболизм углеводов и другие метаболические процессы регулируются за счет баланса, поддерживаемого секрецией нескольких эндокринных желез. Диабет и другие заболевания обмена веществ представляют собой следствие нарушения эндокринного баланса. В этой области существует множество нерешенных проблем, но без сомнения можно сказать, что **гипофиз — один из наиболее важных органов в регуляции обмена веществ и занимает центральное место в эндокринной системе**», — так завершил Бернардо Усай свою Нобелевскую лекцию.



Photo from the Nobel Foundation archive.

Albert von Szent-Györgyi Nagyrápolyi

Prize share: 1/1

Рисунок 3. Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1937 г. Альберт Сент-Дьёрдьи (16.09.1893–22.10.1986). Фото взято из архива Нобелевского фонда [6].

НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ «ЗА ОТКРЫТИЕ ЦИКЛА ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ» (ЦИКЛ КРЕБСА), 1953-Й ГОД

Цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот, или цикл лимонной кислоты, или цитратный цикл) является одним из самых важных и ключевых механизмов, на котором основаны практически все метаболические пути (углеводов, жиров и белков) большинства живых организмов. Многостадийный цикл трикарбоновых кислот, ставший наиболее эффективным в процессе эволюции и будучи ключевым этапом дыхания всех живых клеток, обеспечивает организмы огромным количеством энергии и поддерживает в них оптимальный уровень метаболизма.

Нарушения в работе цитратного цикла в значительной степени замедляют процесс дыхания клеток и могут приводить к серьезным заболеваниям. Два фермента цикла Кребса, фумараза и сукцинатдегидрогеназа, относятся к супрессорам опухолевого роста. Дефект гена фумаразы ведет к накоплению фумарата, развитию гипоксии и появлению опухолей почек и гладкой мускулатуры, тот же процесс с сукцинатдегидрогеназой и накоплением сукцината приводит к развитию феохромоцитомы [2].

Главная роль в открытии цикла трикарбоновых кислот отводится немецко-английскому биохимику Хансу Адольфу Кребсу (25.08.1900–22.11.1981), в честь которого эта цепочка и получила свое название. Однако, как известно, открытия зачастую не совершаются в одиночку — им предшествует большая работа коллег-ученых, проделанная ранее и положившая основу для этого открытия. Итак, прежде чем раскрывать историю изучения цикла самим Кребсом, хотелось бы рассказать и о тех, кто внес не менее важный вклад в изучение ключевых компонентов цикла.



Photo from the Nobel Foundation archive.

Hans Adolf Krebs

Prize share: 1/2



Photo from the Nobel Foundation archive.

Fritz Albert Lipmann

Prize share: 1/2

Рисунок 4. Лауреаты Нобелевской премии по физиологии и медицине 1953 г. (слева направо): Ханс Адольф Кребс (25.08.1900–22.11.1981) и Фриц Альберт Липман (12.06.1899–24.07.1986). Фото взято из архива Нобелевского фонда [9].

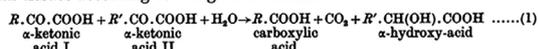
LXXXVII. METABOLISM OF KETONIC ACIDS IN ANIMAL TISSUES

BY HANS ADOLF KREBS AND WILLIAM ARTHUR JOHNSON

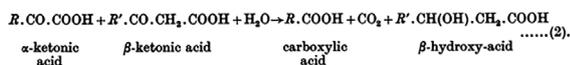
From the Department of Pharmacology, University of Sheffield

(Received 1 March 1937)

In this paper experiments are described which show that ketonic acids can react in animal tissues according to the general scheme



or



Examples are given in which α -ketonic acid I as well as α -ketonic acid II in (1) are represented by pyruvic acid. In other cases the α -ketonic acid in (2) is pyruvic acid or α -ketoglutaric acid and the β -ketonic acid in (2) acetoacetic or oxaloacetic acid.

The reactions 1 and 2 elucidate a mechanism by which α -ketonic acids are broken down in the animal body. Although it has long been known, from the work of Embden, that α -ketonic acids undergo oxidation to the fatty acids which are shorter by one carbon atom, the question of the mechanism of this oxidation remained open. According to (1) and (2) the oxidation of α -ketonic acids is not brought about by molecular oxygen, but by a dismutation, that is to say by an intermolecular oxido-reduction. The oxidizing agent for the ketonic acid is a second molecule of ketonic acid which is reduced to the corresponding hydroxy-acid.

The reactions (1) and (2) appear to play a role in the course of the normal oxidative breakdown of carbohydrates, of fats and of the carbon skeleton of amino-acids. This will be discussed in full in subsequent papers.

I. GENERAL EXPERIMENTAL METHODS

1. Determination of α -ketonic acids

(a) *Carboxylase method.* Pyruvic acid was usually determined by the carboxylase method [Warburg *et al.* 1930; Westerkamp, 1933]. Freshly pressed top yeast obtained from a local brewery was spread over filter-paper and dried at room temperature with the aid of a fan. The dried yeast, treated according to the directions of Westerkamp, yielded a powerful carboxylase. The addition of 1/5 vol. of 90% glycerol stabilized the enzyme for about one week at 0° [see von Schoenebeck, 1935]. It is essential that the yeast used should be fresh and quickly dried [Wülfert, 1936].

(b) *Ceric sulphate method.* An alternative method applicable to other α -ketonic acids is based on the reaction

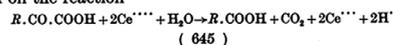


Рисунок 5. Титульная страница статьи Х. Кребса и У. Джонсона, посвященной циклу лимонной кислоты, в журнале *Enzymologia*, 1937 г.

Основы биоэнергетики заложил американский биохимик венгерского происхождения Альберт Сент-Дьёрдьи (16.09.1893–22.10.1986) [5, 6]. Интерес к клеточному дыханию и многочисленные эксперименты с капустой и цитрусовыми фруктами привели Сент-Дьёрдьи к выделению «гексуроновой кислоты» — известного витамина С и фумарата — ключевого игрока позже открытого цикла лимонной кислоты [7, 8]. Именно Альберт Сент-Дьёрдьи в 1937 г. был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине «за открытия в области биологического окисления, связанные с изучением витамина С и катализа фумаровой кислоты» (рис. 3) [6].

Кофермент А — одно из ключевых звеньев метаболических путей, он участвует в реакциях переноса ацильных групп при синтезе и окислении жирных кислот, а также в окислении пирувата в цикле трикарбоновых кислот [2]. Открытие такого фундаментального кофермента прошло под предводительством немецко-американского ученого еврейского происхождения Фрица Альберта Липмана (12.06.1899–24.07.1986) [9]. В 30-е гг. XX в. исследователь активно изучал энергетический аспект метаболизма в клетке, и в ходе своих работ он заинтересовался окислением пирувата в штамме *Lactobacillus Delbrueckii*. После открытия «богатых энергией фосфатов» группа Липмана нашла новое вещество — тот самый обладающий ацетильной активностью кофермент А, а затем и ацетил-КоА. За свое открытие Фриц Альберт Липман был удостоен Нобелевской премии по физиологии

и медицине в 1953 г., разделив награду с Х. Кребсом (рис. 4) [9].

Самое время вновь вернуться к первооткрывателю полного цикла трикарбоновых кислот — Хансу Кребсу. Вместе со своим наставником Отто Генрихом Варбургом, лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине 1931 г. за достижения в метаболизме опухолей и дыхании клеток [10], Кребс был первопроходцем в изучении биохимической основы энергетического обмена клеток. Далее уже в Шефилдском университете Ханс Кребс вместе с Уильямом Джонсоном в течение многих месяцев проводили исследования по обнаружению потребления кислорода и производству энергии органическими кислотами, в том числе с цитратом, оксалоацетатом, сукцинатом, малатом и фумаратом (открытым Ф. Липманом). Наконец, доподлинно установив все звенья цепочки и их эволюционную важность, ученые опубликовали свои труды в *Biochemical Journal* (рис. 5) [11]. За эту фундаментальную работу Ханс Адольф Кребс вместе с Фрицем Альбертом Липманом были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1953 г. (рис. 6) [9].

Не каждый в то время понимал, что открытие цикла Кребса станет одним из фундаментальных событий в истории обмена веществ. Так, в 1937 г. редактор флагманского естественно-научного журнала *Nature* совершил, возможно, роковую для себя ошибку: отказал Хансу Кребсу в публикации его статьи с формулировкой «мест нет». Ученый, конечно, смог опубликовать свои труды в небольшом голландском журнале *Enzymologia* (рис. 5), однако что стало с редактором *Nature*, когда через 16 лет Кребс получил Нобелевскую премию, история умалчивает.

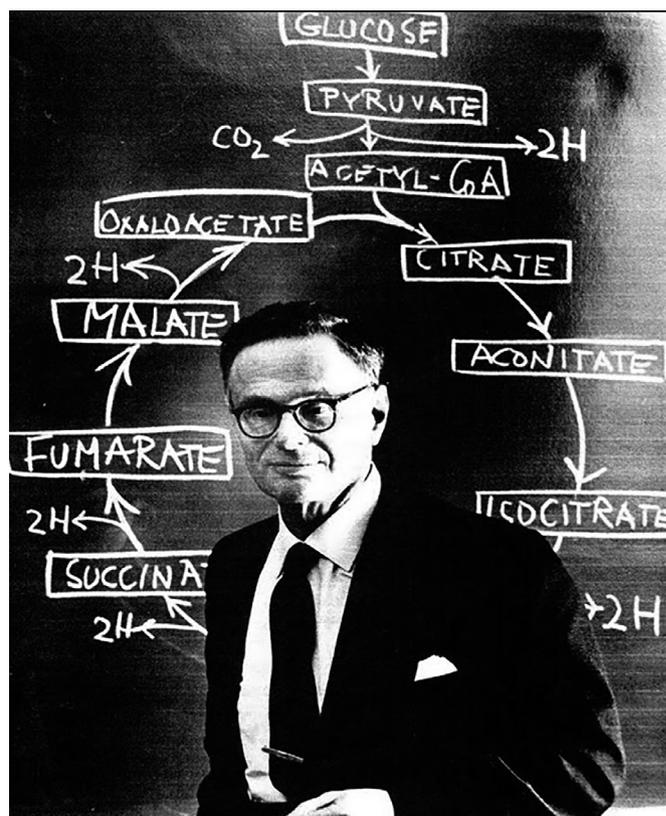


Рисунок 6. Фото Х. Кребса на фоне открытого им цикла лимонной кислоты. Фото взято из открытых источников.

Несмотря на то, что Ханс Кребс и известен как «Тот-Самый-Кребс», он также знаменит и другими своими открытиями. Так, за его плечами стоит открытие вместе с Куртом Гензелем первого в истории метаболического цикла — цикла мочевины (орнитинового цикла) [2], а также глиоксалатного цикла, шунта в цикле лимонной кислоты, открытого благодаря обнаружению Ф. Липманом ацетил-КоА (12). Открытия Кребса стали основой для будущих исследований: биохимики Юджин Кеннеди и более известный Альберт Ленинджер доказали, что все реакции цикла трикарбоновых кислот у эукариот происходят в митохондриях [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

XX в. стал прорывным для установления фундаментальных процессов метаболизма живых существ. Точное понимание ключевых механизмов обмена веществ, в частности обмена углеводов, положило основу для решения множества медицинских вопросов, стоящих перед человечеством. Описанные открытия сыграли ключевую роль в понимании механизмов развития различных нарушений углеводного обмена и положили ос-

нову для диагностики и лечения данных заболеваний. Наука не стоит на месте, и примеры таких ученых, как чета Кори, Кребс, Усай, Блох, Линен и др., которые продолжали делать свое дело вопреки всем трудностям жизни в обществе тех времен, вдохновляют современников на новые открытия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Эль-Тарави Я.А., Эрикенова Д.К. — поиск и обзор литературы, написание и редактирование текста рукописи, финальный анализ результатов; Одарченко А.С., Магеррамова С.Т. — редактирование текста рукописи, финальный анализ результатов; Шестакова М.В. — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи, финальный анализ результатов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. American Chemical Society. *Carl and Gerty Cori and Carbohydrate Metabolism* [cited 03.04.2022]. Available from: <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/carbohydratemetabolism.html>
2. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry. 7th edition.* New York: W.h. Freeman, Macmillan Learning; 2017.
3. Zetterström R. C. Cori (1896-1984), G. Cori (1896-1957) and B. Houssay (1887-1971) Nobel Prize in 1947 for discoveries of glycogen metabolism with relevant and irrelevant clinical implications. *Acta Paediatr.* 2007;96(6):935-938. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00322.x>
4. NobelPrize.org [Internet]. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1947 [cited 03.04.2022]. Available from: <http://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1947/houssay/lecture/>
5. Цикл трикарбоновых кислот. В: *Википедия. 2023. [Cikl trikarboonovykh kislot. V: Vikipedija. 2023. (In Russ.)].* Доступно по: https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A6%D0%B8%D0%BA%D0%BB_%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%B1%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D1%85_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82&oldid=121672949#%D0%98%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%8F_%D0%B8%D0%B7%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F. Ссылка активна на 03.04.2022
6. NobelPrize.org [Internet]. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1937 [cited 03.04.2022]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1937/summary/>
7. Szent-Györgyi A. On the function of hexuronic acid in the respiration of the cabbage leaf. *J Biol Chem.* 1931;90(1):385-393. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)76688-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)76688-X)
8. Ranek MJ, Cotten SW, Willis MS. Albert Szent-Györgyi, MD, PhD. *Lab Med.* 2011;42(11):694-698. doi: <https://doi.org/10.1309/LMM23KS8NKQMHEHE>
9. NobelPrize.org [Internet]. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1953 [cited 03.04.2022]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1953/summary/>
10. NobelPrize.org [Internet]. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1931 [cited 03.04.2022]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1931/summary/> Ссылка активна на 03.04.2022
11. Krebs HA, Johnson WA. Metabolism of ketonic acids in animal tissues. *Biochem J.* 1937;31(4):645-660. doi: <https://doi.org/10.1042/bj0310645>
12. Buchanan JM. Biochemistry during the Life and Times of Hans Krebs and Fritz Lipmann. *J Biol Chem.* 2002;277(37):33531-33536. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.R200019200>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Эль-Тарави Ясмин Ахмед Али [Yasmin A. El-Taravi]**, адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-4456>; Researcher ID: GNW-6289-2022; Scopus Author ID: 57222549640;
eLibrary SPIN: 5838-3273; e-mail: yasmineltaravi@gmail.com

Эрикенова Диана Кемаловна [Diana K. Erikenova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-4456>;
e-mail: diana.eriknova@mail.ru

Одарченко Арина Сергеевна [Arina S. Odarchenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1044-142X>;
e-mail: arina.odarchencko@yandex.ru

Магеррамова Сара Тофиковна [Sara T. Magerramova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8860-8509>;
eLibrary SPIN: 6694-2647; e-mail: sara.magerramova@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Эль-Тарави Я.А., Эрикенова Д.К., Одарченко А.С., Магеррамова С.Т., Шестакова М.В. Нобелевские открытия в истории обмена веществ и диабетологии // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 375-381. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13032>

TO CITE THIS ARTICLE:

El-Taravi YA, Erikenova DK, Odarchenko AS, Magerramova ST, Shestakova MV. Nobel prize winners in metabolism history and diabetology. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(4):375-381. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13032>

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.

