

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 26
выпуск 5 (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 Российской ассоциации 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 (Emergence Sources Citation Index, Russian Science Citation Index)	BAK (Высшая аттестационная комиссия)
Ulrich's Periodicals Directory	EBSCO ResearchBib
Google Scholar	

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 14.10.2023 г.
Подписано в печать 06.11.2023 г.
Формат 60Х90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

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

ПОДПИСКА:

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

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

Сахарный диабет

Том 26, №5

Сентябрь-Октябрь

2023

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

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

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

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

EDITORIAL CONTACT

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

E-mail: journal@rae-org.ru

WEB: www.endojournals.ru

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

Fax: +7 (499) 124-6203

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"

Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

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

T20795 - subscription index

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

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

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

Diabetes Mellitus

Vol. 26 Issue 5 September-October 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
М.Ш. Шамхалова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков, М.В. Шестакова, И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева		Shamkhalova M.S., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Shestakova M.V., Dedov I.I., Mokrysheva N.G.
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ДАННЫЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА, ДИНАМИКА 2010–2022 ГГ.	404	EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES IN RUSSIAN FEDERATION ACCORDING TO THE FEDERAL DIABETES REGISTER 2010–2022
Е.И. Кондратьева, А.И. Тлиф, А.Ю. Воронкова, Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, С.А. Красовский, М.А. Старинова, Т.Л. Кураева		Kondratyeva E.I., Tlif A.I., Voronkova A.Y., Amelina E.L., Kashirskaya N.Y., Krasovsky S.A., Starinova M.A., Kuraeva T.L.
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 2021 ГОДА	418	CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS-DEPENDENT DIABETES MELLITUS IN CHILDHOOD ACCORDING TO THE REGISTER OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS OF THE RUSSIAN FEDERATION IN 2021
М.Б. Анциферов, М.А. Кантемирова, Н.А. Демидов, М.Ф. Калашникова		Antsiferov M.B., Kantemirova M.A., Demidov N.A., Kalashnikova M.F.
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА (ПО ДАННЫМ МОСКОВСКОГО СЕГМЕНТА ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА)	427	PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS INSULIN THERAPY (ACCORDING TO THE MOSCOW SEGMENT OF THE STATE REGISTER OF DIABETES MELLITUS)
Е.В. Покровская, Е.А. Шестакова, М.В. Шестакова		Pokrovskaya E.V., Shestakova E.A., Shestakova M.V.
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ	439	ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS OR NORMOGLYCEMIA: ASSESSMENT OF SPECIFIC MARKERS
Е.А. Шестакова, И.А. Скляник, А.С. Паневина, А.В. Юрасов, Ю.И. Яшков, М.С. Синеокая, А.О. Гаврилова, В.В. Евдошенко, В.В. Феденко, Н.С. Бордан, М.В. Шестакова		Shestakova E.A., Sklyanik I.A., Panevina A.S., Yurasov A.V., Yashkov Y.I., Sineokaya M.S., Gavrilova A.O., Evdoshenko V.V., Fedenko V.V., Bordan N.S., Shestakova M.V.
М-ИНДЕКС КАК ПРЕДИКТОР НОРМАЛИЗАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ	446	M-INDEX AS A PREDICTOR OF GLYCEMIA NORMALIZATION IN T2D PATIENTS EARLY AFTER BARIATRIC SURGERY
И.В. Мисникова, Д.Э. Золоева, А.А. Глазков		Misnikova I.V., Zoloeva D.E., Glazkov A.A.
ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ ПРИЕМА ПИЩИ НА ПОСТПРАНДИАЛЬНУЮ ГЛИКЕМИЮ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ, НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ИНСУЛИН	455	EFFECT OF MEAL TIME ON POSTPRANDIAL GLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY NOT RECEIVING INSULIN
М.М. Каландия, Л.П. Доронина, В.А. Митиш, А.Ю. Токмакова, Е.Л. Зайцева, Г.Р. Галстян		Kalandiya M.M., Doronina L.P., Mitish V.A., Tokmakova A.Y., Zaitseva E.L., Galstyan G.R.
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕГИРУЮЩИХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЕЙ СРЕДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ	464	LONG-TERM RESULTS OF CORRECTIVE SURGICAL INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH DIABETIC MIDFOOT NEUROOSTEOARTHROPATHY
ОБЗОРЫ		REVIEWS
Н.В. Русяева, И.И. Голодников, И.В. Кононенко, Т.В. Никонова, М.В. Шестакова		Rusyaeva N.V., Golodnikov I.I., Kononenko I.V., Nikonova T.V., Shestakova M.V.
МЕТОДЫ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СЛОЖНО КЛАССИФИЦИРУЕМЫХ ТИПОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА	473	MACHINE LEARNING METHODS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DIFFICULT-TO-CLASSIFY TYPES OF DIABETES MELLITUS
НОВОСТИ		NEWS
М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян, Е.Н. Гринёва, А.В. Зилов, Т.Ю. Демидова, А.М. Мкртумян, Н.А. Петунина, Л.А. Рюткина, О.Ю. Сухарева, Л.А. Суплотова, М.Ш. Шамхалова		Shestakova M.V., Galstyan G.R., Grineva E.N., Zilov A.V., Demidova T.Y., Mkrumyan A.M., Petunina N.A., Ruyatkina L.A., Sukhareva O.Y., Suplotova L.A., Shamkhalova M.S.
РОЛЬ КАНАГЛИФЛОЗИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ	484	THE ROLE OF CANAGLIFLOZIN IN THE PREVENTION OF STROKE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: AN EXPERT COUNCIL RESOLUTION
М.В. Шестакова, В.А. Добронравов, А.С. Аметов, М.Б. Анциферов, М.М. Батюшин, И.Н. Бобкова, Г.Р. Галстян, Т.Ю. Демидова, В.В. Климонтов, А.М. Мкртумян, Н.А. Петунина, Е.И. Прокопенко, Н.В. Чеботарева, М.Ш. Шамхалова		Shestakova M.V., Dobronravov V.A., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Batyushin M.M., Bobkova I.N., Galstyan G.R., Demidova T.Y., Klimontov V.V., Mkrumyan A.M., Petunina N.A., Prokopenko E.I., Chebotareva N.V., Shamkhalova M.S.
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФИНЕРЕНОНА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. РЕЗОЛЮЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ	492	PROSPECTS OF FINERENONE USE IN RUSSIAN POPULATION OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES. RESOLUTION OF MULTIDISCIPLINARY ADVISORY BOARD

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ДАННЫЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА, ДИНАМИКА 2010–2022 ГГ.

© М.Ш. Шамхалова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, М.А. Исаков, М.В. Шестакова, И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева

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

ОБОСНОВАНИЕ. Хроническая болезнь почек (ХБП) при сахарном диабете (СД) представляет собой наднозологическое понятие, которое характеризует многофакторное поражение почек, ассоциированное с повышением сердечно-сосудистого риска и риска смертности, определяющее высокую медико-социальную значимость данной проблемы у пациентов с СД.

ЦЕЛЬ. Оценить клинико-эпидемиологические характеристики развития ХБП у взрослых пациентов с СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) в динамике за период 2010–2022 г. по данным Федерального регистра СД (ФРСД) и представить возможности аналитических инструментов регистра по оценке органопротективной терапии и прогнозирования риска патологии.

МЕТОДЫ. Объектом исследования являлась база данных ФРСД — 85 регионов РФ, включенных в систему онлайн-регистра на 01.01.2023 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При оценке распространенности ХБП в динамике за период 2010–2022 гг. у взрослых пациентов отмечалось увеличение показателя при СД1 с 21,5 до 27,1% (в 1,3 раза), при СД2 — с 5,2 до 19,1% (в 3,7 раза). Динамика заболеваемости ХБП составила при СД1 153,3→106,3/10 000 взрослых пациентов с СД, при СД2 — 64,3→212,8/10 000 взрослых пациентов с СД. Анализ распределения по стадиям указывает на улучшение диагностики осложнения. В структуре новых случаев ХБП в динамике 2010→2022 г. поддерживается тенденция к увеличению доли пациентов с низким и умеренным комбинированным риском сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности по критериям KDIGO при СД1 63,7→82,4%, при СД2 64,5→77,4%. Доля пациентов с очень высоким риском снижается: при СД1 — 12,3→4,0%, при СД2 — 13,1→1,6%. Средний возраст дебюта ХБП увеличился в среднем на 6 лет у лиц с СД1 и СД2 (35,6→42, 63,3→69,3 года соответственно), при динамике средней длительности СД на момент развития ХБП: при СД1 — 11,5→14,8, при СД2 — 7,4→7,8 года. В структуре смертности пациентов с СД причина «терминальная стадия ХБП» составляет 5,6% при СД1 и 2,0% при СД2. Ретроспективный анализ факторов, влияющих на летальный исход пациентов с COVID-19, показал значимость наличия ХБП в анамнезе у пациентов с СД2, что увеличивает риск смерти в 1,49 раза (95% ДИ 1,01–2,04). Анализ структуры сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и ХБП свидетельствует о более частом назначении препаратов из группы ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2 типа, ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 по сравнению с общей когортой СД2. В систему регистра внедрен расчет интерактивного калькулятора прогноза ХБП, позволяющего оценить риск развития патологии в течение 5 лет у конкретного пациента на основе совокупности наиболее значимых предикторов, включивших 6 факторов при СД1 и 11 факторов при СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Эпидемиологические тренды распространенности ХБП за 13-летний период свидетельствуют о растущей значимости данной проблемы у пациентов с СД, представляющих группу риска. Наряду с положительными тенденциями развития патологии при большей длительности СД, в клинической практике остается проблема несвоевременного выявления на выраженных стадиях ХБП с нарушенной функцией почек. Прогрессирующий характер течения и негативное влияние поражения почек на риски преждевременной смертности пациентов определяют приоритет превентивных диагностических и терапевтических стратегий, направленных на соблюдение стандарта обследования, выявление патологии на ранних стадиях и многофакторный подход к нефропротекции согласно клиническим рекомендациям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; хроническая болезнь почек; регистр сахарного диабета; нефропротекция; калькулятор риска развития ХБП

EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES IN RUSSIAN FEDERATION ACCORDING TO THE FEDERAL DIABETES REGISTER 2010–2022

© Minara S. Shamkhalova, Olga K. Vikulova, Anna V. Zheleznyakova, Mikhail A. Isakov, Marina V. Shestakova, Ivan I. Dedov, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Chronic kidney disease (CKD) in diabetes mellitus (DM) is a supranosological concept that characterizes multifactorial kidney damage associated with increased cardiovascular and mortality risk, which determines the high medical and social significance of this problem in diabetic patients.



AIMS: To assess the clinical and epidemiological characteristics of CKD in adult DM patients with type 1 (T1) and type 2 (T2) in Russian Federation (RF) in 2010–2022 according to the Federal Register of Diabetes Mellitus (FDR) and to present the capabilities of the register's analytical tools for assessing organ-protective therapy and predicting the risk of pathology.

MATERIALS AND METHODS: We have used the database of FRD (<http://diaregistry.ru>), 85 regions of the RF. The data are presented as of 01.01.2023 and in dynamics for the period 2010–2022.

RESULTS: The CKD prevalence in adult DM patients in RF in dynamics 2010→2022 showed an increase in the rate for T1 from 21.5 to 27.1% (1.3 times), for T2 from 5.2 to 19.1% (3.7 times). The incidence of new CKD cases was 153.3→106.3/10 000 adult patients in T1, and 64.3→212.8/10 000 adult patients in T2. The analysis of the distribution by CKD stage indicates improved diagnosis of the complication. In the structure of new cases of CKD in the dynamics of 2010→2022. The proportions of patients with low and moderate combined risk of cardiovascular events and end-stage renal failure according to KDIGO criteria increased for T1 63.7→82.4%, for T2 64.5→77.4%. The proportions of patients with very high risk progressively decreased for T1 12.3→4.0%, for T2 13.1→1.6%. The average age of onset of CKD increased by an average of 6 years in persons with type 1 and type 2 diabetes (35.6→42 years, 63.3→69.3 years, respectively), with the dynamics of the average DM duration at the time of CKD development: in T1 11.5→14.8 years, in T2 7.4→7.8 years. The cause of terminal CKD in the structure of mortality in DM patients took only in T1 patients 5.6% and in T2D — 2.0%. A retrospective analysis of factors influencing the fatal outcome of DM patients with COVID-19 showed the significance of a history of CKD in T2DM patients, which increases the risk of death by 1.49 times (95% CI 1.01–2.04). Analysis of the structure of glucose-lowering therapy in T2DM patients and CKD indicates a more frequent prescription of drugs from the group of SGLT-2 inhibitors, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 receptor antagonists compared to the general cohort of T2DM. There is the CKD prognosis calculator in the FRD, which allows assessing the risk of developing of pathology within 5 years in a particular patient based on a set of the most significant predictors, which included 6 factors for T1 and 11 factors for T2.

CONCLUSIONS: Epidemiological trends in the prevalence of CKD over a 13-year period indicate the growing importance of this problem in DM patients who are at risk. Along with the positive trends in the development of pathology with a longer duration of diabetes, in clinical practice the problem remains of untimely detection of CKD with impaired renal function at advanced stages. The progressive nature of the course and the negative impact of kidney damage on the risks of premature mortality in patients determine the priority of preventive diagnostic and therapeutic strategies aimed at compliance with the standard of examination, detection of pathology in the early stages and a multifactorial approach to nephroprotection, according to clinical recommendations.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; the register of diabetes mellitus; chronic kidney disease; nephroprotection; chronic kidney disease risk calculator*

Хроническая болезнь почек (ХБП) (надпочечный термин) определяется как нарушение в течение 3 мес и более структуры и/или функции почек вследствие действия различных этиологических факторов [1]. ХБП представляет собой многофакторную патологию, развивающуюся вследствие совокупности влияния внешних средовых и генетических причин, вызывающих снижение массы нефронов и их функции. Сочетание этих факторов на разных этапах жизни и определяет индивидуальный риск развития ХБП в определенные периоды времени (рис. 1) [2].

По данным мировой литературы, признаки повреждения почек выявляются у 10% общей популяции, что составляет более 800 млн человек; патология чаще развивается у пожилых лиц, женщин — представителей расовых меньшинств, а также к группам риска относятся пациенты с сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В период с 1990 по 2017 гг. отмечено увеличение смертности лиц с ХБП на 41,5% с прогнозом стать пятой по значимости причиной потерянных лет жизни к 2040 г. [3]. Согласно данным USRDS (United State Renal Data System), наибольшая заболеваемость терминальной ХБП (тХБП) отмечена в Тайване (525 на 1 млн популяции), в США (396 на 1 млн), Сингапуре (366 на 1 млн), Японии (307 на 1 млн). Среди европейских стран самая высокая заболеваемость — в Греции (257 на 1 млн), среди стран Южной Америки — в Бразилии (225 на 1 млн). В Российской Федерации (РФ) этот показатель составляет 83 случая на 1 млн популяции. СД остается одной из лидирующих причин развития тХБП, достигая 65% в ряде стран [4].

ХБП развивается у 20–40% пациентов с СД. Преимущественно почечная патология развивается через 10 и более лет у лиц с СД 1 типа (СД1), но возможна диагностика

осложнения одновременно с заболеванием в случае СД 2 типа (СД2), когда специфическое поражение почек накладывается на исходно имеющиеся почечные заболевания и/или структурные и функциональные возрастные изменения почек. В этом случае патогномонично отсутствие диабетической ретинопатии (ДР) (умеренно чувствительный и специфичный маркер), а также альбуминурии при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (не альбуминурический вариант ХБП). ХБП у пациента с СД2 может быть прямым следствием диабета, усугубляться диабетом или не иметь отношения к диабету. В настоящее время достоверно дифференцировать генез ХБП возможно только при гистологическом анализе биоптатов почек. Максимальная частота ХБП у пациентов с дебютом СД в возрасте 11–20 лет связана с патологическим воздействием на почки возрастной гормональной перестройки растущего организма [5].

Для унификации определения почечной патологии при СД KDIGO (Kidney Disease Improve Global Outcome — Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов Болезни Почек) предлагает воздерживаться от применения термина «диабетическая болезнь почек», чтобы избежать предположения о том, что ХБП вызвана патофизиологией традиционного диабета во всех случаях, хотя этот термин полностью подходит, когда это ограничение распознано и снято. Предлагается также воздержаться от термина «диабетическая нефропатия», как устаревшего и для которого в настоящее время нет единого определения. Рекомендуется практика применения термина «пациенты с СД и ХБП» или «ХБП при СД» [6].

Осведомленность пациентов о наличии ХБП остается низкой. В США в национальной репрезентативной

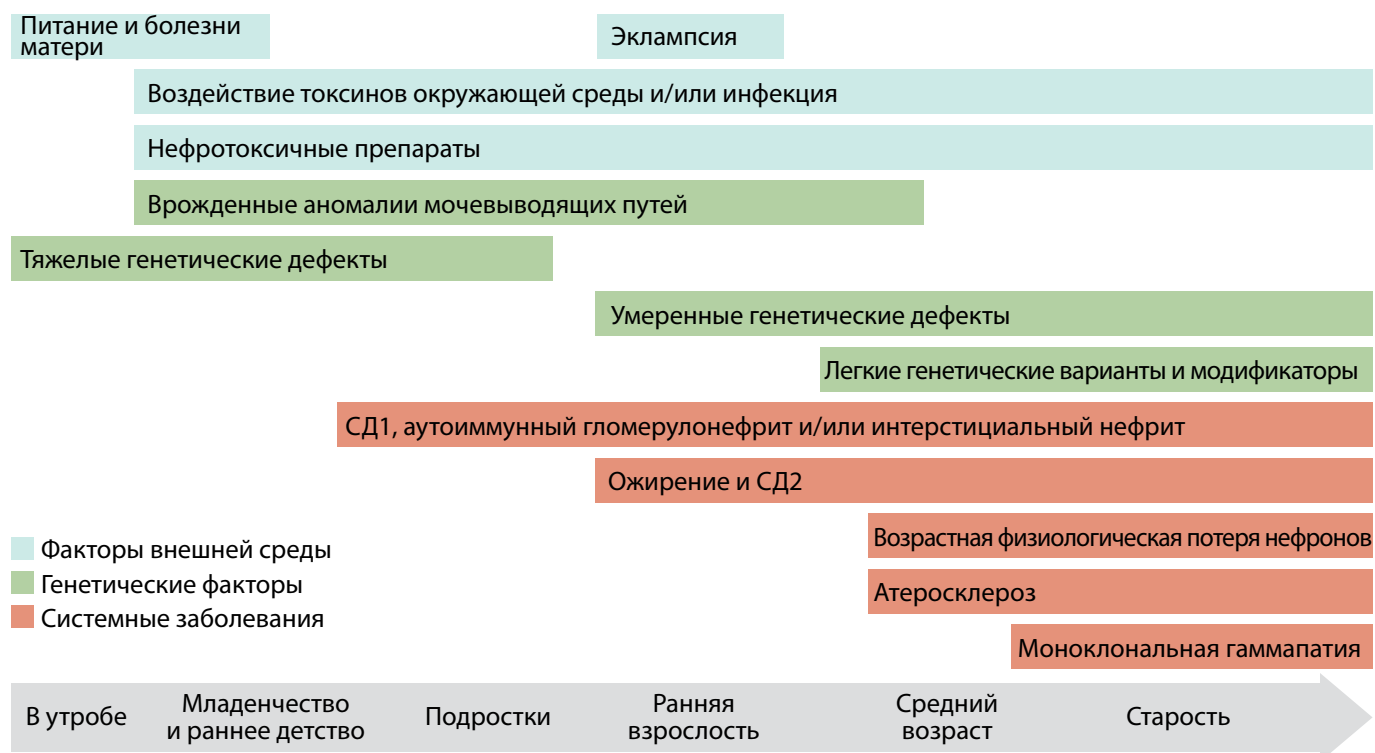


Рисунок 1. Роль различных факторов в потере нефронов [адаптировано из 2].

выборке пациентов (небеременные взрослые, возраст ≥ 20 лет) лиц с ХБП С3–4 (в соответствии с текущими критериями болезни почек (KDIGO)), участвовавших в Национальном обследовании здоровья и питания с 1999 по 2016 гг. ($n=3713$), нескорректированная осведомленность о ХБП составила 9,6, 22,6, 44,7 и 49,0% в группах минимального, низкого, промежуточного и высокого риска соответственно. Осведомленность о ХБП, в том числе в группе самого высокого риска, остается неизменно ниже, чем о гипертензии и диабете [7]. Но при этом следует отметить, что ХБП как нозология соответствует принципам ВОЗ для проведения скрининга, поскольку ранняя ХБП протекает бессимптомно, существуют точные и недорогие диагностические тесты, а эффективное лечение может быть начато на начальных стадиях [8].

Современный прогноз для пациентов с почечной патологией определяют сердечно-сосудистые заболевания, для которых ХБП является независимым фактором риска. С этих позиций необходимо сосредоточиться на терапии, модифицирующей заболевание, т.е. направленной на предупреждение терминальных исходов. В 2020–2022 гг. прогноз этих пациентов был скорректирован новой коронавирусной инфекцией, вызвавшей беспрецедентный глобальный кризис в области здравоохранения. ХБП оказалась в ряду факторов риска повышения тяжести течения и смертности вследствие COVID-19. Пациенты, перенесшие COVID-19, сталкивались с повышенным риском ухудшения состояния почек в подострой фазе заболевания, чему способствовали трансмиссивность вируса, его пролонгированная жизнеспособность и быстрые мутации [9].

В РФ клинко-эпидемиологические данные ХБП при СД консолидируются в системе Федерального регистра СД (ФРСД), основанного ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (<https://www.diaregistry.ru/>) с 1996 г. [10]. За период функционирования регистр стал ключевым инструментом анализа клинко-эпидемиоло-

гических характеристик СД и его осложнений, критериев качества и эффективности терапии [11]. В настоящее время информационно-аналитическая система регистра позволяет провести автоматический расчет рСКФ, установить правильную стадию патологии, осуществлять контроль диагностики и терапевтического алгоритма лечения ХБП в соответствии с современными клиническими рекомендациями посредством системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР). Кроме того, в ФРСД внедрен интерактивный калькулятор прогноза ХБП, позволяющий оценить индивидуальный прогноз развития ХБП в течение 5 лет у пациентов с СД1 и СД2 на основе параметров, фиксируемых в онлайн-карте регистра [12].

ЦЕЛЬ

Оценить клинко-эпидемиологические характеристики развития ХБП у взрослых пациентов с СД1 и СД2 в динамике за период 2010–2022 г. по данным ФРСД и представить возможности аналитических инструментов регистра по оценке органопротективной терапии и прогнозированию риска патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования — база данных ФРСД на 01.01.2023 г., включающая 85 регионов РФ (<https://www.diaregistry.ru/>). Показатели распространенности (все случаи/год), заболеваемости (новые случаи/год) ХБП на 10 тысяч взрослых больных СД (>18 лет) у пациентов с СД1 и СД2 представлены в динамике за 13-летний период с 2010 г. по 2022 г. Анализ структуры терапии при ХБП проводился на основании одномоментного среза данных на 01.01.2023 г.

Данные обследования пациентов в мобильном медицинском центре Диамобиль представлены по результатам контрольных эпидемиологических выездов

в субъекты РФ в рамках выполнения системного клинико-эпидемиологического мониторинга СД в РФ. Общий объем исследований в Диамобиле соответствует стандарту обследования, направленного на оценку контроля углеводного обмена и состояния всех органов-мишеней при СД для ранней диагностики диабетических осложнений согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [1]. Обследование включало оценку уровня креатинина (экспресс-анализатор Spotchem ArkraySP-4430) с расчетом СКФ (по формуле СКФ-EPI), определение в разовой порции мочи альбуминурии (АУ) и соотношения альбумин/креатинин (анализатор DCA Vantage).

Описание интерактивного калькулятора риска развития ХБП у пациентов с сохранной СКФ подробно представлено в статье [12]. Методы ретроспективного исследования по анализу рисков летальности у пациентов с СД, перенесших COVID-19, подробно представлены в статье [13].

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Протоколы исследования №20 от 14 декабря 2016 г. (на изучение деперсонифицированных выборок ФРСД) и протокол №6 от 30 апреля 2020 г. (на изучение рисков летальности у пациентов с СД, перенесших COVID-19) были рассмотрены локальным этическим комитетом ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, принято положительное решение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе одномоментного среза регистрации ХБП на 01.01.2023 г. оценивалась частота патологии по отметке наличия осложнения в онлайн-карте регистра, учитывались все стадии ХБП во всех возрастных группах: при СД1 — 22,8%, при СД2 — 19,1% (рис. 2).

При анализе динамики распространенности ХБП за период 2010–2022 гг. у взрослых пациентов, по данным ФРСД, был показан рост частоты регистрации поражения почек при СД1 в 1,26 раза, с 21,53 до 27,14%, при СД2 — в 3,69 раза, с 5,18 до 19,12%. При этом в анализируемый период отмечались стабилизация и/или снижение частоты большинства других диабетических осложнений (рис. 3 [11]), что было результатом Федеральной целевой программы (ФЦП) «Сахарный диабет» 2003–2012 гг. и многолетней целенаправленной работы российского здравоохранения по снижению бремени диабета, внедрению программ профилактики и улучшения диагностики заболеваний. Увеличение распространенности ХБП связано с изменением диагностической парадигмы поражения почек при СД, именно в этот период осуществлялся переход от классической оценки по уровню АУ к обязательному учету СКФ с расширением критериев для верификации ХБП. На данном фоне рост распространенности ХБП не следует расценивать в качестве истинного увеличения числа пациентов с поражением почек при СД.

Данный факт подтверждает анализ терминальных стадий ХБП (для которых диагностические критерии не менялись), показавший стабильное снижение доли С5 от всех случаев ХБП в динамике аналогичного периода: при СД1 — с 33,7 до 7,2%, при СД2 — с 29,7 до 1%; и снижение доли С5 от новых случаев ХБП: при СД1 — с 27,5 до 7%, при СД2 — с 25,1 до 0,9%. Отмечена динамика снижения ХБП С5 не только в процентном соотношении, но и в абсолютном количестве, особенно в отношении новых случаев С5 в год (при СД1 — с 256 до 186 случаев, при СД2 — с 1230 до 914 случаев в год (рис. 4)), что можно рассматривать в качестве позитивных результатов мер по предупреждению прогрессирования ХБП на фоне широкого применения нефропротективной терапии.

Динамика заболеваемости ХБП при СД в период 2010–2022 гг. составила при СД1 153,3→106,3/10 тыс.

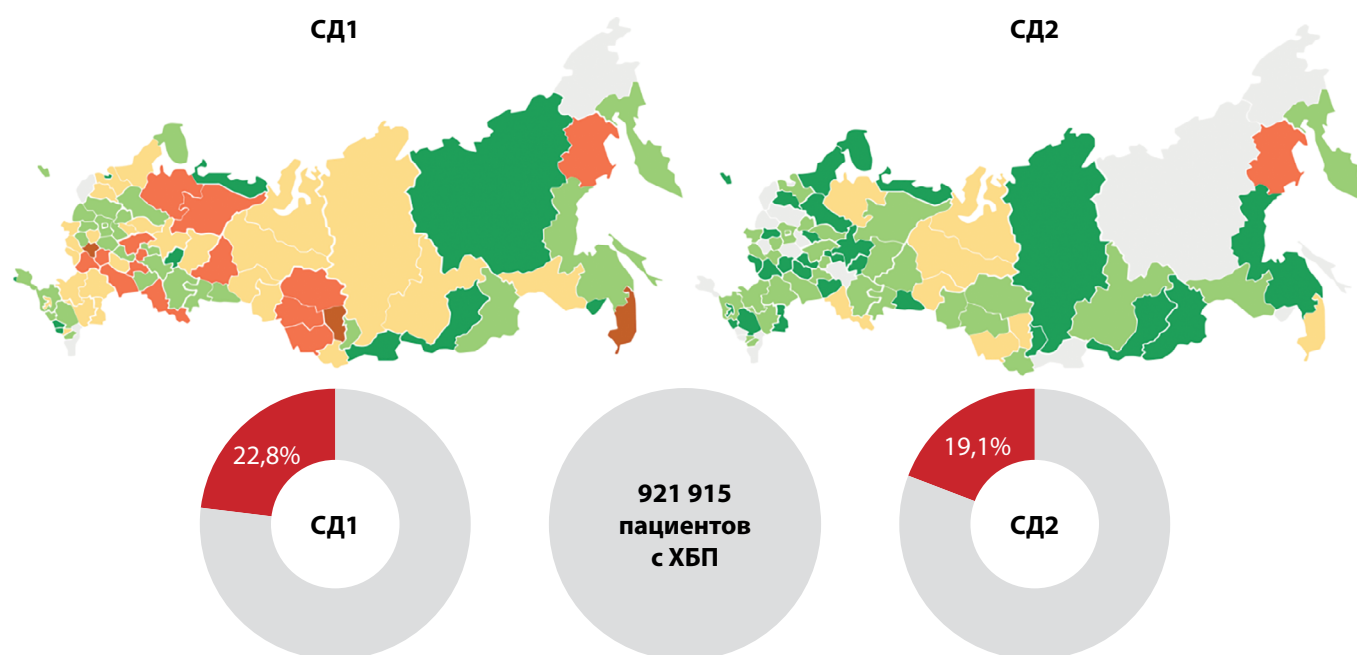


Рисунок 2. Общая распространенность хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с сахарным диабетом (СД) (все стадии/все возрастные группы) в РФ на 01.01.2023 г. На картах представлена распространенность ХБП при СД по регионам РФ в цветовом формате.

Примечание. Серым цветом окрашены регионы, где общая распространенность ХБП составляет менее 5%, темно-зеленым — 5–10%, светло-зеленым — 10–20%, желтым — 20–30%, оранжевым — 30–40%, красным — более 40%.

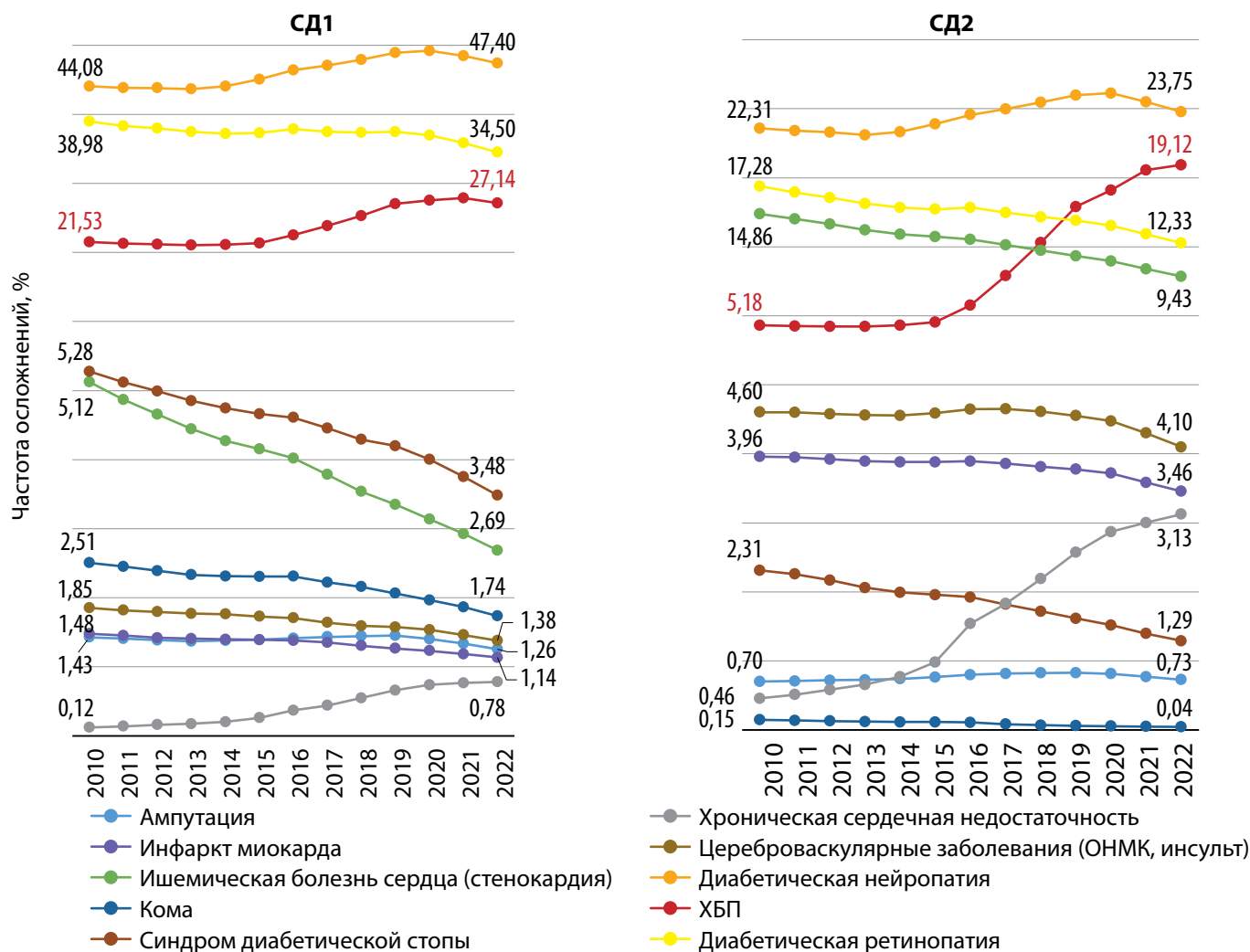


Рисунок 3. Динамика частоты осложнений при сахарном диабете 1 и 2 типа в Российской Федерации, 2010–2022 гг., у взрослых пациентов (старше 18 лет) [11].

Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

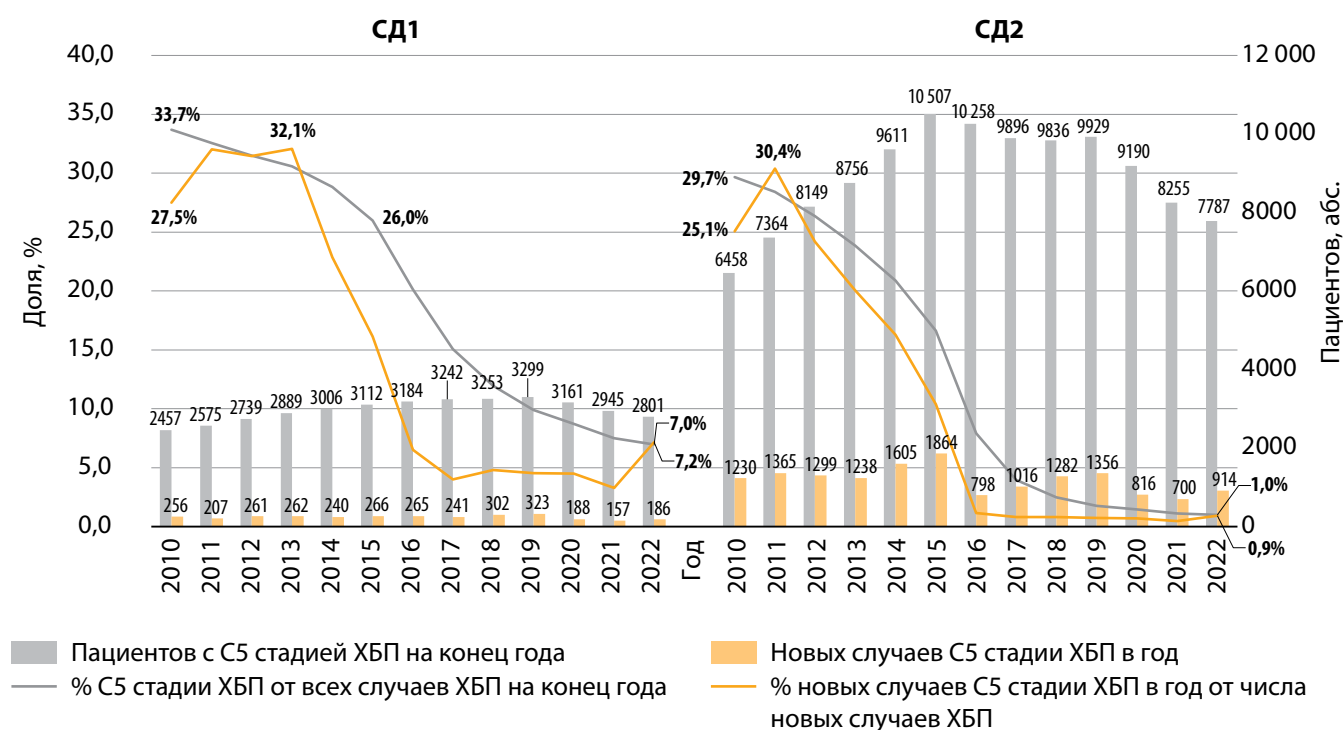


Рисунок 4. Частота и количество случаев терминальной стадии хронической болезни почек (C5) у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, новых случаев в год, и всех пациентов с C5 в абсолютных значениях, а также в процентном соотношении от новых и всех случаев хронической болезни почек в динамике 2010–2022 гг.

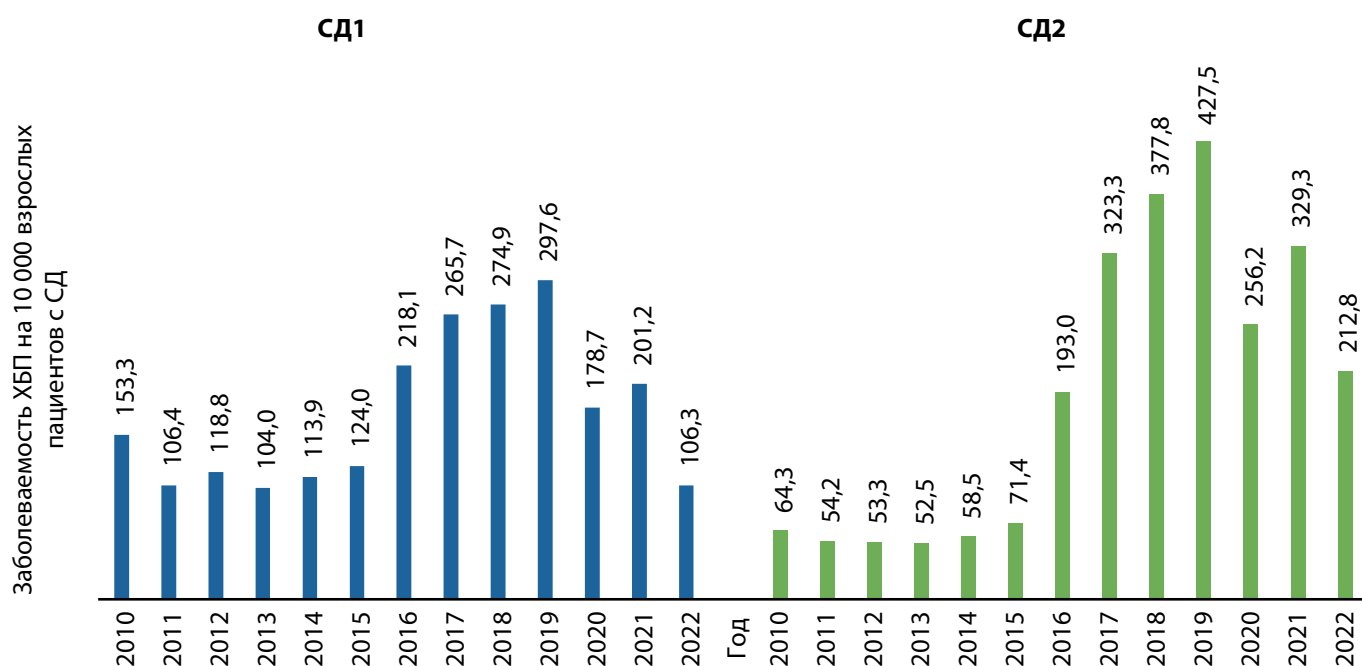


Рисунок 5. Частота регистрации новых случаев (заболеваемости) хронической болезни почек у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа в Федеральном регистре сахарного диабета за период 2010–2022 гг. (на 10 000 взрослых пациентов с сахарным диабетом).

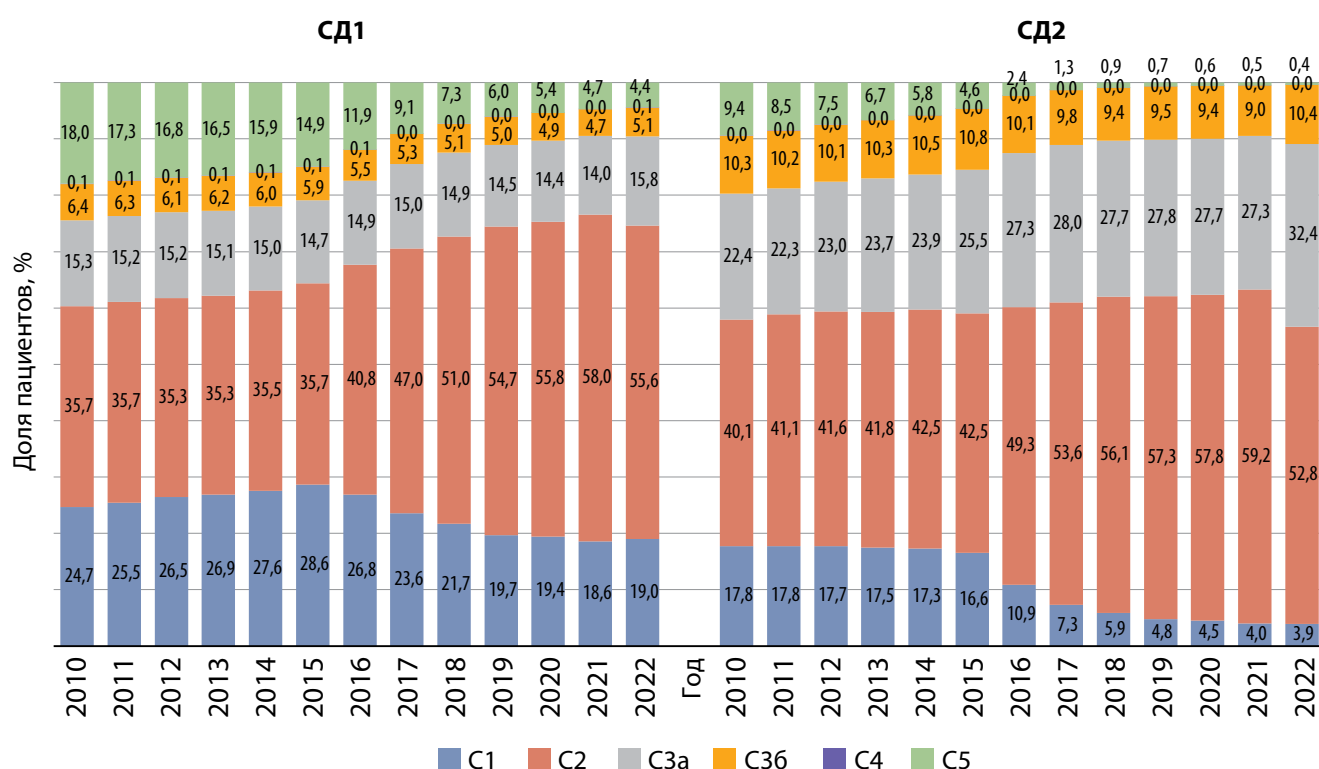


Рисунок 6. Распределение всех случаев хронической болезни почек у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа по стадиям расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) за период 2010–2022 гг. по данным ФРСД, 85 регионов РФ.

взрослых пациентов с СД, при СД2 отмечается рост показателя с 64,3 до 212,8/10 тыс. взрослых пациентов с СД (рис. 5) с резким приростом выявления новых случаев ХБП с 2015 г., особенно при СД2, что связано с внедрением в клиническую практику новой диагностической концепции, значительно расширившей категории пациентов, подлежащих учету в зависимости от рСКФ.

Анализ распределения всех случаев ХБП по стадиям на основании рСКФ указывает на улучшение качества диагностики на более ранних стадиях патологии. При об-

щем росте распространенности ХБП при СД в анализируемый период отмечалось перераспределение соотношения стадий с увеличением доли пациентов с сохранной функцией почек с ХБП С1–2 (с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²): при СД1 60,3 → 74,7%, при СД2 57,9 → 56,7%, при снижении доли пациентов с выраженным снижением СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² на стадии ХБП С4–5: при СД1 18,1 → 4,5%, при СД2 9,4 → 0,4% (рис. 6).

При анализе распределения новых случаев ХБП при СД в динамике 2010 → 2022 г. продолжают

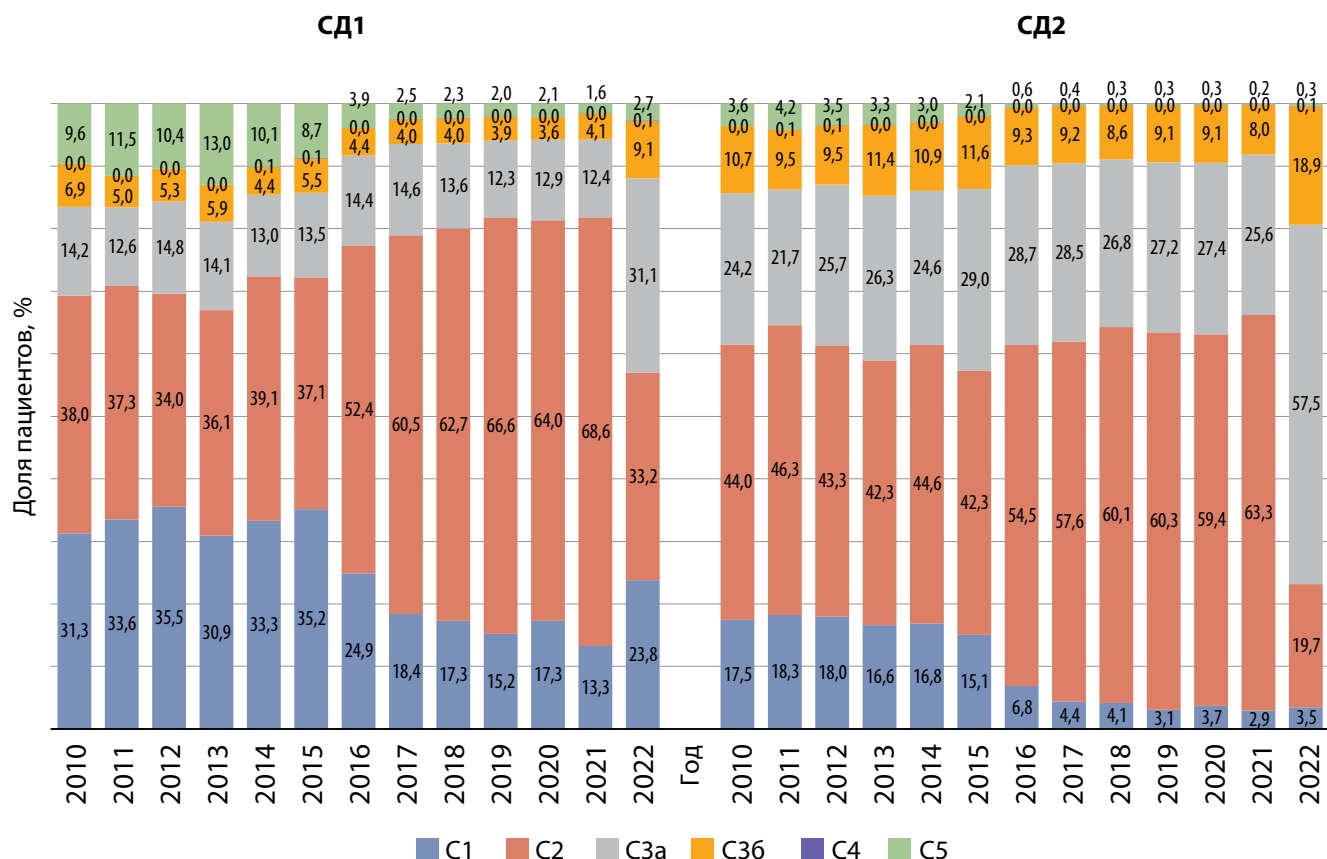


Рисунок 7. Новые случаи хронической болезни почек по стадиям расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 2010–2022 гг. по данным ФРСД, 85 регионов РФ.

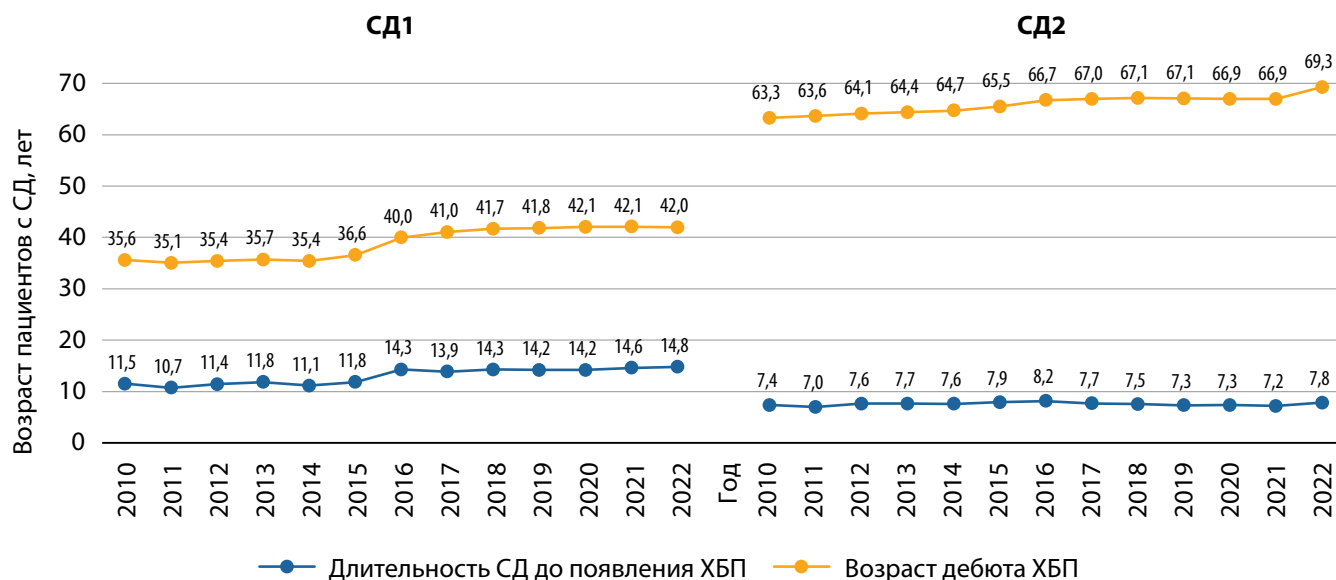


Рисунок 8. Возрастные характеристики хронической болезни почек (длительность сахарного диабета до развития патологии и возраст дебюта осложнения) в 2010–2022 гг. по данным ФРСД, 85 регионов РФ.

положительные тенденции выявления патологии на более ранних стадиях со снижением доли диагностики ХБП на терминальной стадии C5 при CD1 — 9,6→2,7%, при CD2 — 3,6→0,3%, при этом отмечен значимый рост в 2022 г. доли пациентов с ХБП C3a и C3b, практически в 2 раза по сравнению с предшествующим годом, у лиц с CD1 и CD2 до 40,2 и 76,4 соответственно (рис. 7) за счет более широкого применения оценки СКФ в клинической практике и, соответственно, повышения выявляемости данной патологии.

Возрастные характеристики ХБП (длительность СД до развития патологии почек и средний возраст пациента в дебюте осложнения) у лиц с CD1 и CD2 в анализируемый период 2010–2022 гг. представлены на рис. 8. Средняя длительность СД до момента диагностики ХБП возросла при CD1 на 3,3 года, с 11,5 до 14,8 года, при CD2 данный показатель остался относительно стабильным (7,4–7,8 года). Неуклонно увеличивается средний возраст дебюта ХБП при обоих типах диабета, у лиц с CD1 в среднем на 6,4 года, с 35,6 до 42 лет, у лиц с CD2 — на 6 лет, с 63,3 до 69,3 года (рис. 8).

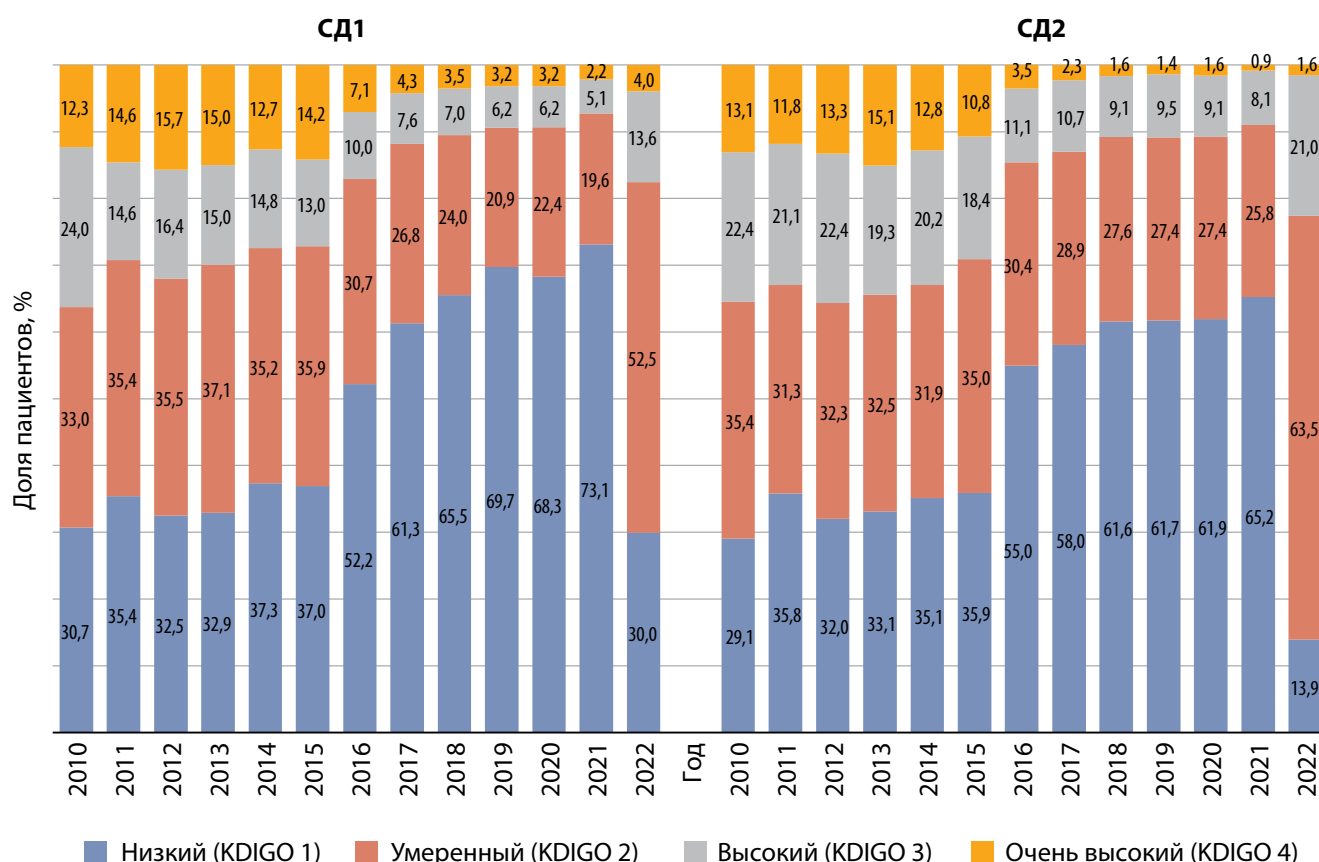


Рисунок 9. Распределение новых случаев хронической болезни почек (новые случаи/год, в процентном соотношении пациентов) по критериям KDIGO (категории комбинированного риска сердечно-сосудистых и почечных событий) у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа в 2010–2022 гг. по данным ФРСД, 85 регионов РФ.

В структуре новых случаев ХБП у взрослых пациентов с СД в динамике с 2010 г. до 2022 г. поддерживается тенденция к увеличению доли пациентов с низким и умеренным комбинированным риском сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности по критериям KDIGO с начальными стадиями ХБП, выявленная ранее в предыдущем анализе данных [18]: суммарно при СД1 с 63,7 до 82,5%, при СД2 с 64,5 до 77,4%. А доля пациентов с очень высоким риском (стадии ХБП С3–5 и А2–3) прогрессивно снижается: при СД1 с 12,3 до 4,0%, при СД2 с 13,1 до 1,6% (рис. 9).

Данные активного скрининга ХБП при обследовании в Диамобиле

При обследовании пациентов в рамках активного скрининга в мобильном медицинском центре Диамобиль, где выполняется необходимый объем исследований для определения наличия и выраженности диабетических осложнений у 100% пациентов, было показано, что частота выявления ХБП у пациентов с СД1 и СД2 значительно выше данных, фиксируемых в регистре по пассивной обращаемости. Так, в Диамобиле частота ХБП составила при СД1 46,7%, при СД2 — 78% (рис. 10 А и Б). При этом важно отметить, что, к сожалению, патология продолжает выявляться несвоевременно, у значительной доли пациентов диагноз впервые устанавливается в Диамобиле на выраженных стадиях со сниженной СКФ. Так, суммарная доля ХБП С3аА1 и С3бА1 составила при СД1 48,1%, при СД2 — 65,5% (рис. 10 В и Г). В значительной мере этому

способствует изменение клинического фенотипа патологии с нормоальбуминурическим вариантом течения ХБП, когда факт поражения почек не визуализируется измерением альбуминурии. Показатели диагностики осложнения также могут свидетельствовать о сохраняющихся проблемах скрининга ХБП в рутинной клинической практике, где не всегда выполняется стандарт обследования с обязательной оценкой расчетной СКФ и определением уровня АУ и/или соотношения альбумин/креатинин не реже 1 раза в год. Наиболее ярко это проявляется в явно заниженной диагностике ХБП при СД2, ожидаемая частота которой, в связи с многочисленными сопутствующими факторами риска, при данном типе заболевания должна составлять не менее 30–50% по результатам предшествующих клинико-эпидемиологических исследований с активным скринингом [14].

Смертность пациентов с СД и ХБП

Регистр позволяет получать разностороннюю информацию о пациентах с СД, что в дальнейшем применяется для проведения анализа и аналитики получаемых трендов. При анализе причин смерти пациентов с СД в РФ было получено, что для общей популяции пациентов с СД основными причинами смерти продолжают оставаться болезни системы кровообращения, доля которых в структуре смертности на 2022 г. суммарно составила у пациентов с СД1 38,6%, с СД2 — 50,9% [11]. При этом непосредственно терминальная стадия ХБП занимает значительно меньшую долю

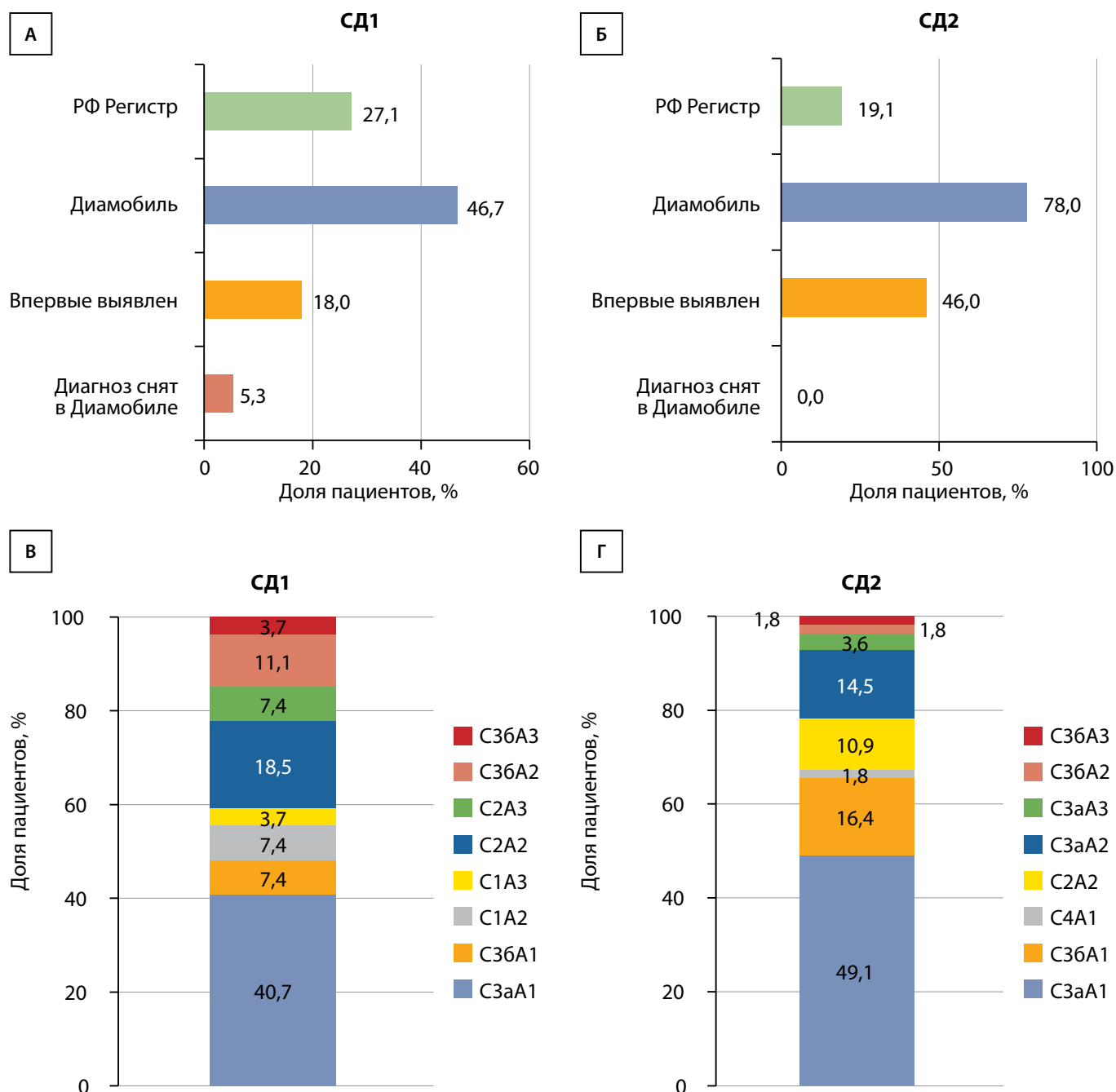


Рисунок 10. Частота диагностики хронической болезни почек у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа по данным регистра сахарного диабета и Диамобиле (рис. А и Б). Распределение по стадиям хронической болезни почек пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа в Диамобиле (рис. В и Г).

в структуре смертности пациентов с СД: при СД1 — 5,6%, при СД2 — 2,0% [11].

При оценке динамики показателя смертности у пациентов с СД в период 2010–2022 гг., по опубликованным данным ФРСД [11], было показано поступательное повышение показателя с наибольшим приростом в 2020–2021 гг., что соответствует периоду пандемии новой коронавирусной инфекции. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России провел ретроспективный анализ факторов риска летального исхода у пациентов с перенесенным COVID-19, основываясь на данных ФРСД. Анализ включил 15 712 пациентов с СД1 и 322 279 с СД2. Результаты показали значимость наличия ХБП в анамнезе у пациентов с СД2, что увеличивает риск смерти вследствие COVID-19 в 1,49 раза (95% ДИ 1,01–2,04) [13].

Сахароснижающая терапия СД2 и ХБП

С 2021 г. в «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с СД» [1] было введено положение относительно применения «болезнь-модифицирующего» подхода при выборе сахароснижающей терапии (ССТ): пациентам с СД2 и ХБП показаны препараты из групп ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (иНГЛТ-2) и/или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1) с подтвержденными преимуществами при этих состояниях с целью улучшения долгосрочного прогноза.

При проведении сравнительного анализа доли назначений у пациентов в общей когорте СД2 и СД2 с ХБП (суммарно n=858 738) по данным одномоментного среза ФРСД на 01.01.2023 г. в группе ХБП было отмечено более частое применение препаратов с органопротективными

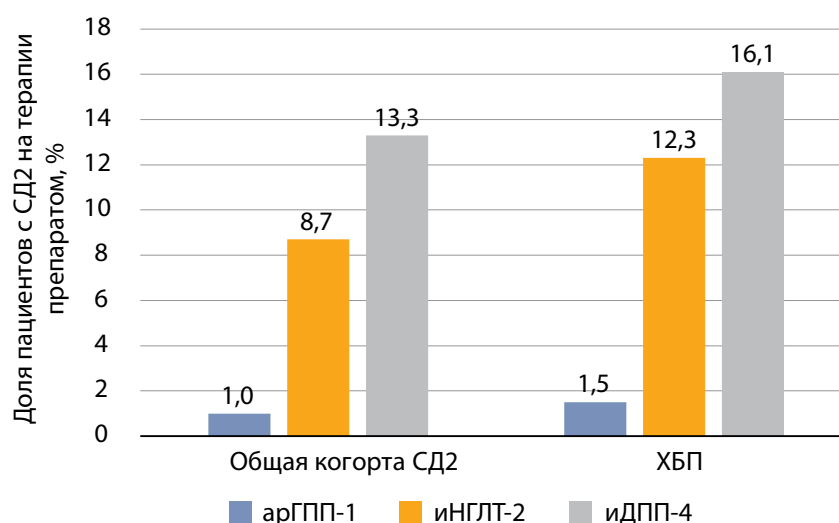


Рисунок 11. Доли назначений ингибиторов дипептидилпептидазы-4, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в общей когорте и в группах высокого сердечно-сосудистого риска с хронической болезнью почек при одномоментном срезе на 01.01.2023 г.

Примечание. ХБП — хроническая болезнь почек; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа.

преимуществами (рис. 11). Так, препараты из группы иНГЛТ-2 назначались на 3,6% чаще у коморбидных пациентов СД+ХБП (в 12,3% случаев по сравнению с 8,7% в общей когорте пациентов с СД2). Для класса арГПП-1 отличия присутствовали в меньшей степени: СД+ХБП — 1,5% по сравнению с 1,0% в общей когорте СД2. При анализе частоты назначений препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4): СД+ХБП — 16,1% по сравнению с 13,3% в общей когорте СД2 (рис. 11).

Калькулятор риска ХБП у пациентов с СД

Раннее выявление нарушений почечной функции со своевременным назначением нефропротективной терапии, направленной на замедление темпов потери СКФ и предупреждение ее прогрессирования, является ключевой междисциплинарной медицинской задачей. С этих позиций разработанный в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России калькулятор риска ХБП, позволяющий прогнозировать развитие патологии в течение 5 лет, представляет важнейшее значение с целью формирования групп риска и возможностей применения превентивной нефропротекции.

Калькулятор основан на анализе предикторов снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м² по данным ретроспективного 5-летнего исследования большой когорты пациентов с СД (69 тыс. человек), сохранивших стабильную СКФ и развивших ХБП [12]. В результате пошагового логистического регрессионного анализа установлены наиболее значимые параметры, прогнозирующие развитие ХБП при СД1 и СД2, включившие 6 факторов при СД1: женский пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие инфаркта миокарда, диабетической комы и ДР. При СД2 были значимы 11 факторов: женский пол, возраст, холестерин сыворотки, ИМТ, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), уровень рСКФ, наличие диабетической нейропатии, ДР, инсульта, ампутации, онкологии в анамнезе. Таким образом, калькулятор прогноза ХБП позволяет оценить индивидуальный риск развития патологии у пациентов с СД1 и СД2 на основе параметров, доступных в рутинной клинической практике. Расчет риска

ХБП проводится для пациентов с исходной СКФ в нормальном диапазоне 90–130 мл/мин/1,73 м². В настоящий момент он внедрен в систему ФРСД, что позволяет значительно расширить возможности диагностики и мониторинга ХБП при СД. Для тех пациентов, у которых ХБП уже развилась, в строке расчета калькулятора автоматически указывается стадия патологии в соответствии с лабораторными показателями. Принципиально важным является то, что система информирует специалиста об отсутствии в карте регистра клинических параметров, необходимых для оценки функционального состояния почек и расчета калькулятора, что существенно повышает качество диагностики и прогноза данной социально значимой нозологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Широкий диапазон распределения ХБП в различных популяциях в сочетании с растущим ущербом для здоровья населения, создаваемым этим состоянием, побуждают к попыткам более точно определить распространенность и заболеваемость ХБП и ее стадии в разных группах населения. В РФ существуют проблемы оценки распространенности ХБП в целом, так как в общей популяции исследования такого рода практически не проводились. Есть данные о распространенности ХБП С5 [15], и это объясняется тем, что данная категория пациентов нуждается в заместительной почечной терапии, распространенность которой проанализировать легче, но получить данные о распространенности ХБП С1–4 гораздо сложнее. Имеются небольшие локальные исследования, среди которых заслуживает внимания анализ электронных баз данных медицинских карт пациентов, находящихся под амбулаторным наблюдением. Проведенное ретроспективное когортное исследование «эпидемиология ХБП» (город Киров) позволило установить встречаемость ХБП в выборке 146 203 амбулаторных пациентов по обращаемости на уровне 8,7%, среди которых пациенты с СД составили 26,3%, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) — 34,9% [16], т.е. подтверждена патогенетическая ассоциированность этих трех нозологий. Близкие данные получены

и в исследовании CaReMe (CARDioRenal и MEtabolic CKD) из цифровых систем здравоохранения 11 стран (Канада, Израиль, 9 стран Европы, $n=2,4$ млн человек): распространенность ХБП составила 10%, пациенты с СД — 38%, с ХСН — 25% [17]. В отличие от исследования CaReMe, в российском исследовании средний возраст пациентов с ХБП был меньше и составил 60 лет vs 75 лет при сопоставимом гендерном распределении. В обоих исследованиях продемонстрирована низкая степень выявляемости ХБП 1–2 стадий. Оценка доступных данных по затратам на стационарное лечение (1 695 704 пациента из 4 стран) в исследовании CaReMe показала их рост в 3–8 раз в каждой стране в течение 5 лет наблюдения и более высокую стоимость лечения ХБП и ХСН в сравнении с лечением инфаркта миокарда и инсульта. Таким образом, существуют значительный потенциал общественного здравоохранения в диагностике ХБП и значительные неблагоприятные последствия этой патологии с высокими экономическими затратами общества, что определяет социальную значимость данной патологии.

Популяция пациентов с СД и ХБП в РФ исследована гораздо более полно благодаря данным ФРСД, посредством которого осуществляется клинико-эпидемиологический мониторинг данной когорты, включая оценку поражения органов-мишеней. При анализе одномоментного среза структуры диабетических осложнений на 01.01.2023 г. в РФ частота ХБП при СД1 и СД2 составляет 22,8 и 19,1% соответственно. Общая численность пациентов с СД и ХБП в РФ составляет около 1 млн человек с рядом нерешенных проблем [11]. В период 2010–2022 гг. на фоне стабилизации и/или снижения частоты большинства диабетических осложнений, зафиксированных еще в период реализации ФЦП «Сахарный диабет», отмечен значимый прирост распространенности двух патологий — ХБП и ХСН, связанный в первую очередь с изменением парадигмы диагностической концепции и усовершенствованием методов диагностики на ранних стадиях. Следует подчеркнуть, что данный факт не может быть связан с повышением частоты развития поражения почек при СД. В первую очередь это является следствием изменений диагностических критериев, значительно расширивших категории пациентов, подлежащих учету по рСКФ, особенно при СД2. Отсутствие истинного увеличения частоты развития ХБП подтверждается снижением за этот же период распространенности терминальной ХБП (C5), для которой диагностические критерии не менялись. Динамику снижения ХБП C5 не только в процентном соотношении, но и в абсолютном количестве, особенно в отношении новых случаев C5 в год, можно рассматривать в качестве позитивных результатов мер по предупреждению прогрессирования ХБП на фоне нефропротективной терапии [18].

При общем росте распространенности ХБП анализ распределения по стадиям указывает на улучшение диагностики осложнения на начальных стадиях, основанной только на лабораторных показателях патологической АУ (стадии 1 и 2 по критериям KDIGO), что крайне важно для своевременного внедрения в практику лечения методов современной нефропротекции. Динамика заболеваемости ХБП в анализируемые годы различается при СД1 и СД2. В первом случае фиксируется снижение показателя как отражение истинных достижений в управлении

СД, включающих внедрение междисциплинарных моделей лечения, структурированные стратегии снижения риска, обучение, гармонизацию руководств по клинической практике, обеспечение программ самоконтроля для пациентов. И в этом смысле гомогенная модель ХБП при СД1 репрезентативна. Рост же заболеваемости ХБП при СД2 отражает нарастающий пул пациентов со снижением рСКФ при нормоальбуминурии (который не учитывался в диагнозе диабетической нефропатии) с соответствующим увеличением численности лиц с этим осложнением по критериям ХБП. Кроме того, очевидны гетерогенность поражения почек в этом случае и ассоциация ХБП с сосудистыми осложнениями и сопутствующими заболеваниями с общей природой системного воспаления, в том числе онкологической патологией. Именно это наглядно продемонстрировано в перечне совокупности наиболее значимых предикторов развития ХБП при СД2 в интерактивном калькуляторе, включившем 11 факторов, отражающих практически все значимые механизмы поражения почек: возрастные, половые, связанные с нарушением липидного и углеводного обмена и ожирением, обуславливающих приоритет практики многофакторного подхода к терапии.

С этих позиций документирование ежегодного прироста пациентов с СД2 и ХБП следует рассматривать как позитивный результат работы врачей в регионах. Заслуживает внимания факт увеличения в 2022 г. численности пациентов с СД1, и особенно с СД2 на стадии C3, с предположением о роли пандемии COVID-19, приведшей к обращению вспять некоторых ранее нарабатанных положительных тенденций. Об этом же на фоне последовательного улучшения показателей заболеваемости, госпитализации и смертности пациентов с ХБП в США за предыдущее десятилетие сообщает ежегодный отчет USRDS [4].

Благоприятные изменения в структуре ХБП в динамике с 2010 г. до 2022 г. привели к увеличению доли пациентов с низким и умеренным комбинированным риском сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности по критериям KDIGO при СД1 и СД2. Стадия ХБП и соответствующая категория риска могут определять частоту лабораторного мониторинга и направления на консультацию нефролога: от одного раза в год при низком риске до четырех или более раз в год (т.е. каждые 1–3 мес) при очень высоком. Кроме того, необходимо принимать во внимание сопутствующие заболевания и патологические состояния, способные повлиять на изменение тактики ведения каждого отдельного пациента с ХБП [5].

Возрастные характеристики ХБП (длительность СД до развития патологии и возраст дебюта осложнения), по данным ФРСД, продолжают свидетельствовать о стабильном увеличении данных показателей при обоих типах СД, даже несмотря на влияние эпидемии COVID-19. Эти результаты можно соотнести с успешностью мер, направленных на повышение качества диабетологической помощи.

В структуре смертности пациентов с СД, по данным ФРСД, по-прежнему преобладают сердечно-сосудистые заболевания с лидерством ХСН, которая особенно значима для лиц с ХБП. Эти взаимозависимые проблемы обусловлены общими механизмами развития: воспаление, гемодинамические изменения, нейрогормональная

активность, хроническая перегрузка объемом, инсулино-резистентность. Важно, что большинство жизненно важных методов лечения сердечной патологии имеет прямое влияние на почечную гемодинамику, что в ряде случаев может быть лимитирующим фактором [19]. Парадоксальность ситуации, на первый взгляд, состоит в том, что большой по мере прогрессирования ХБП имеет гораздо больше шансов умереть от сердечно-сосудистых осложнений, чем дожить до стадии необходимости проведения заместительной почечной терапии. В 2020–2021 гг., в период пандемии новой коронавирусной инфекции, смертность среди лиц с ХБП увеличилась в сравнении с лицами без ХБП. По данным USRDS, этот показатель возрос почти в 2 раза через 14, 30 и 90 дней после заражения. Еще выше она была среди пациентов с терминальной почечной недостаточностью, достигая 40,5% у лиц на диализе и 44,1% среди реципиентов трансплантата почки через 90 дней вследствие изменения функции иммунных клеток в уремическом состоянии, потери антител и комплемента, системного воспаления, иммуносупрессивной терапии [4]. Острое повреждение почек является наиболее частым осложнением COVID-19, связанным с повышенным риском летальности [20]. Использование принципа разработки интерактивного калькулятора прогноза ХБП для оценки траектории функции почек после заражения COVID-19 (полное восстановление, частичное восстановление, неустраненная дисфункция) может быть перспективным направлением дальнейших исследований.

Качество оказания помощи пациентам с ХБП и СД в долгосрочной перспективе определяет назначаемая терапия нефропротективной направленности (для лечения артериальной гипертензии, дислипидемии, коррекции анемии, минеральных и костных нарушений при ХБП, подавления хронического воспаления, фиброза). К сожалению, регистрация этих показателей в ФРСД по-прежнему крайне ограничена, тогда как актуальные международные и отечественные рекомендации делают ставку на комплексный подход в лечении ХБП, включающий оптимизацию питания, физической активности, отказ от курения, снижение веса при его избытке, основанные на доказательствах фармакологические методы лечения, направленные на сохранение функции органов, улучшение кардиоваскулярного прогноза, нормализацию активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), достижение промежуточных целевых показателей гликемии, артериального давления и липидов, контроль хронического воспаления и фиброза, предотвращение развития и прогрессирования осложнений ХБП (анемия, электролитные нарушения, минерально-костные нарушения и др.), отсрочку инициации заместительной почечной терапии [5, 6, 21]. Более точная информация представлена по применению современных сахароснижающих препаратов с доказанными преимуществами снижения сердечно-сосудистых и ренальных рисков у пациентов с СД2 и ХБП в сравнении с общей популяцией СД2, что свидетельствует о внедрении в реальную практику актуальных клинических рекомендаций. Последние позиционируют группу препаратов ИГЛТ2 как приоритетные для пациентов с СД2 и ХБП в силу многогранного механизма, способного регулировать проявления кардиоренального континуума [5, 6, 21].

Ряд завершенных в последние годы крупных рандомизированных исследований показал значимое преимущество ИГЛТ2 по первичной ренальной точке. Исследование CREDENCE показало значимое преимущество ренальных исходов в качестве первичной конечной точки у пациентов с СД2 и ХБП на фоне терапии канаглифлозином при блокаде РААС [22]. Платцебо-контролируемое исследование DAPA-CKD продемонстрировало значимое преимущество по снижению первичной конечной точки (стойкое снижение рСКФ $\geq 50\%$, терминальная почечная недостаточность, почечная или сердечно-сосудистая смерть) на фоне терапии дапаглифлозином у пациентов с ХБП независимо от наличия СД2 при максимальной переносимой блокаде РААС [23]. Исследование EMPA-KIDNEY показало значимое преимущество эмпаглифлозина в широком спектре рСКФ (≥ 20 мл/мин/1,73 м²) и выраженности АУ (включая нормоальбуминурию) для пациентов с ХБП (с СД2 и без СД) в прогрессировании почечной патологии и риска кардиоваскулярной смерти в сравнении с плацебо на фоне максимальной блокады РААС [24]. Препараты группы арГПП-1 следует рассматривать для пациентов с СД2 и ХБП с высоким риском кардиоваскулярных событий дополнительно к метформину для достижения целевого уровня контроля гликемии в случае непереносимости или наличия противопоказаний к приему метформина и ИГЛТ-2. Ряд крупных рандомизированных исследований этих препаратов у пациентов с СД2 и установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска их возникновения (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND), наряду с кардиоваскулярными исходами, продемонстрировали преимущество в достижении конечной ренальной точки. Результаты этих исследований позволяют рекомендовать применение арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) у пациентов с СД2 и ХБП для снижения риска прогрессирования ХБП и кардиоваскулярных событий [25]. Однако, согласно данным ФРСД, по-прежнему продолжается преимущественное назначение традиционных сахароснижающих препаратов, а также очевиден факт недостаточной и отсроченной интенсификации антидиабетической терапии, столь необходимой для предотвращения развития и прогрессирования ХБП, вероятно, объяснимые ограниченностью ресурсов системы здравоохранения [11].

К сожалению, несмотря на лечение, большинство пациентов с СД и ХБП имеют высокий остаточный риск прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с фиброзом и воспалением. Необходимо использовать дополнительные средства для его снижения. В этой связи перспективно использование нестероидного антагониста минералокортикоидных рецепторов финеренона, показавшего снижение риска прогрессирования ХБП и развития кардиоваскулярных событий в исследованиях FIDELIO и FIGARO [26]. Препарат рекомендуется именно для этих целей пациентам с СД2, рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м², нормальной концентрацией калия в сыворотке и АУ (А/Кр ≥ 30 мг/г), несмотря на максимально переносимую дозу ингибиторов РААС [5, 6]. Следует помнить, что препараты, вызывающие начальное гемодинамическое снижение рСКФ, необходимо добавлять

и корректировать последовательно, с частыми оценками почечной функции для своевременного назначения и оптимизации лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамический анализ эпидемиологических показателей ХБП свидетельствует об увеличении распространенности патологии в Российской Федерации в динамике 2010–2022 гг. с улучшением качества диагностики осложнения на более ранних стадиях, снижением риска сердечно-сосудистых событий (ведущей причины смерти) и терминальной почечной недостаточности в более позднем возрасте и при большей длительности СД. Важность клинко-эпидемиологического мониторинга данного социально значимого осложнения определяется растущим бременем этой патологии для пациентов и общества, увеличивающимся вкладом в общую смертность (особенно в период пандемии COVID-19) и финансовыми затратами. Преодоление барьеров в управлении ХБП у лиц с СД, таких как низкая осведомленность о патологии, признание необходимости многофакторного лечения, трудности с соблюдением все более сложных схем терапии, доступность современных препаратов на федеральном и региональном уровнях, будут способствовать реализации государ-

ственной политики в сфере повышения качества диагностики, мониторинга и лечения пациентов с СД для решения задач, поставленных в рамках Федерального проекта «Борьба с сахарным диабетом».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава РФ НИОКТР № 122012100183-1.

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

Участие авторов. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Исаков М.А. — выгрузка деперсонифицированных данных ФРСД, подготовка статистических таблиц и графических материалов; Шестакова М.В., Дедов И.И., Мокрышева Н.Г. — финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. ЗАО «Астон Консалтинг» за техническое сопровождение регистра СД в онлайн-формате. Всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам, регистраторам данных), ведущим активную работу по заполнению базы данных регистра СД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- 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 (10-th edition). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(51):1-235. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3(1):17088. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.88>
- Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl*. 2022;12(1):7-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
- U.S. Department of Health and Human Services. *United States Renal Data System, USRDS 2022 Annual Data Report* [cited 28.09.2023]. Available from: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022>
- de Boer IH, Khuntia 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). *Kidney International*. 2022;102(5): 974-989. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.012>
- 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>
- Chu CD, McCulloch CE, Banerjee T, et al. CKD awareness among US adults by future risk of kidney failure. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(2):174-183. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.01.007>
- Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2021;99(1):34-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.012>
- Schiff H, Lang SM. Long-term interplay between COVID-19 and chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2023;55(8):1977-1984. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03528-x>
- Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // *Сахарный диабет*. — 1998. — Т. 1. — №1. — С. 7-18. [Dedov II. Sakharnyy diabet v Rossiyskoy Federatsii: problemy i puti resheniya. *Diabetes mellitus*. 1998;1(1):7-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6209>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Викулова О.К., Елфимова А.В., Железнякова А.В., и др. Калькулятор риска развития хронической болезни почек: новые возможности прогнозирования патологии у пациентов с сахарным диабетом // *Consilium Medicum*. — 2022. — Т. 24. — №4. — С. 224-233. [Vikulova OK, Elfimova AR, Zheleznyakova AV, et al. Chronic kidney disease risk calculator: new possibilities for predicting pathology in patients with diabetes mellitus. *Consilium Medicum*. 2022;24(4):224-233. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.4.201684>
- Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 404-417. [Mokrysheva NG, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Analysis of risk factors for COVID-19-related fatal outcome in 337991 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in 2020–2022 years: Russian nationwide retrospective study. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):404-417. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12954>
- Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В., и др. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации // *Клиническая нефрология*. — 2010. — №3. — С. 45-50. [Maslova OV, Suntsov Yul, Shestakova MV, et al. Prevalence of diabetic nephropathy and chronic kidney disease in diabetes mellitus in Russian Federation. *Clinical nephrology*. 2010.(3):45-50. (In Russ.)].

15. Андрусов А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации в 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского Регистра диализного общества // *Нефрология и диализ*. — 2022. — Т. 24. — №4. — С. 555–565. [Andrusov 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." *Nephrol Dial.* 2022;24(4):555–565. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2022-4-555-565>
16. Батюшин М.М., Касимова И.С., Гаврилов Д.В., и др. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «эпидемиология ХБП» (город Киров) // *Нефрология и диализ*. — 2021. — Т. 23. — №2. — С. 192–202. [Batiushin MM, Kasimova IS, Gavrilov DV, et al. Prevalence of chronic kidney disease according to the retrospective cohort study "CKD epidemiology" (Kirov City). *Nephrol Dial.* 2021;23(2):192–202. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2-192-202>
17. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, et al. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Heal - Eur.* 2022;20(2):100438. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100438>
18. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 160–169. [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus.* 2018;21(3):160–169. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM9687>
19. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2019;95(6):1304–1317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022>
20. Sullivan MK, Lees JS, Drake TM, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 from the ISARIC WHO CCP-UK Study: a prospective, multicentre cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(2):271–284. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab303>
21. 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, Maiorov Alu, et al. *Klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 2 tipa u vzroslykh*. Moscow: Rossiiskaia assotsiatsii endokrinologov; 2022. (In Russ.).]
22. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–2306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
23. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic Kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–1446. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
24. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, et al. Empagliflozin in patients with chronic Kidney disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117–127. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
25. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776–785. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
26. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic Kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219–2229. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Железнякова Анна Викторовна, к.м.н. [Anna V. Zheleznyakova, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9524-0124>; eLibrary SPIN: 8102-1779; e-mail: azhelez@gmail.com

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

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Шестакова М.В., Дедов И.И., Мокрышева Н.Г. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.) // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 404–417. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13090>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Shestakova MV, Dedov II, Mokrysheva NG. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in patients with diabetes in Russian Federation according to the Federal diabetes register (2010–2022). *Diabetes Mellitus.* 2023;26(5):404–417. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13090>

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 2021 ГОДА

© Е.И. Кондратьева^{1,2}, А.И. Тлиф², А.Ю. Воронкова^{1,2}, Е.Л. Амелина³, Н.Ю. Каширская¹, С.А. Красовский^{1,3}, М.А. Старина¹, Т.Л. Кураева^{2,4}

¹Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва

²Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва

³Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва

⁴ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. В последние десятилетия продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом (МВ) увеличилась, что приводит к увеличению частоты состояний, связанных с нарушением углеводного обмена.

ЦЕЛЬ. Провести анализ влияния муковисцидоззависимого сахарного диабета (МЗСД) у детей и подростков на течение МВ по данным регистра пациентов с МВ Российской Федерации (РФ) 2021 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы данные регистра пациентов с МВ РФ за 2021 г. В регистр были включены 122 пациента с МЗСД и потребностью в применении инсулина — 33 ребенка (27%) и 89 взрослых (73%), средний возраст детей составил 13,5±4,1 года, средний возраст взрослых пациентов от 18 лет — 27,4±6,6 года. Для сравнения течения МВ у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) и без него были сформированы группы, сопоставимые по возрасту, полу, генотипу, — в группу пациентов без диабета вошли 827 пациентов, 33 пациента составили группу больных с МЗСД с применением инсулина. Сравнивались диагностические критерии МВ, показатели функции внешнего дыхания, микробиологический статус, характер осложнений, объем проводимой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота МЗСД с потребностью в инсулинотерапии составляет 4,2% случаев в РФ в 2021 г. с преобладанием у взрослых по сравнению с детьми (10,5% vs 1,3%). Пациенты с МЗСД имеют более низкий показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) по сравнению с лицами без СД — $M \pm SD$ ОФВ₁ (%) 85,2±27,5 в группе пациентов без СД и $M \pm SD$ ОФВ₁ (%) 72,4±26,0 у пациентов с СД ($p < 0,016$). Сравнение в группах микробиологического посева показало тенденцию к более частому хроническому росту синегнойной палочки (*P. aeruginosa*) — 54,50% против 39,4% в группе без МЗСД. Также чаще выявлялся рост метициллинрезистентного стафилококка — 9,1% по сравнению с группой детей без СД — 3,1%. Чаще используется антибактериальная терапия — ингаляционная у 54,6% пациентов без СД против 75,8% случаев ($p = 0,017$) среди детей с МЗСД. Значимо отличалась частота применяемой таблетированной антибактериальной терапии ($p = 0,013$). Число пациентов на кислородотерапии в группе с МЗСД составило 12,1%, без МЗСД — 3,4% ($p = 0,01$), что подтверждает более тяжелое течение МВ у пациентов с МЗСД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Распространенность МЗСД с потребностью в инсулинотерапии среди детей РФ составляет 1,3%. МЗСД значимо ухудшает течение МВ в отношении функции легких, роста грамотрицательной и резистентной флоры, частоты тяжелых осложнений и применения антибактериальной терапии, что, очевидно, связано с частыми обострениями бронхолегочного процесса при МВ у пациентов с развившимся МЗСД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: муковисцидоз; сахарный диабет; МЗСД; функция легких; ОФВ₁; осложнения; микробиологический статус

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS-DEPENDENT DIABETES MELLITUS IN CHILDHOOD ACCORDING TO THE REGISTER OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS OF THE RUSSIAN FEDERATION IN 2021

© Elena I. Kondratyeva^{1,2}, Asiet I. Tlif², Anna Yu. Voronkova^{1,2}, Elena L. Amelina³, Nataliya Yu. Kashirskaya¹, Stanislav A. Krasovskiy^{1,3}, Marina A. Starinova¹, Tamara L. Kuraeva^{2,4}

¹Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkova, Moscow, Russia

²Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region Moscow, Russia

³Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

⁴National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

BACKGROUND: In recent decades, the life expectancy of patients with CF has increased, which leads to an increase in the frequency of conditions associated with impaired carbohydrate metabolism.



AIM: to analyze the impact of cystic fibrosis-associated diabetes mellitus (CFDM) in children and adolescents on the course of cystic fibrosis according to the 2021 register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation (RF).

MATERIALS AND METHODS: the data of the register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation for 2021 were analyzed. The study included 122 patients with diabetes mellitus requiring the use of insulin — 33 children (27%) and 89 adults (73%), the average age of children was 13.5 ± 4.1 , the average age of adult

patients aged 18 years and older was 27.4 ± 6.6 . To compare the course of cystic fibrosis in patients with and without diabetes mellitus, groups were formed that were comparable in age, gender, genotype — the group of patients without diabetes included 827 patients, 33 patients made up the group of patients with CFRD using insulin. Diagnostic criteria, indicators of respiratory function, microbiological status, nature of complications, volume of therapy were compared.

RESULTS: Patients with CFRD have a lower FEV1 compared to children without diabetes mellitus — $M \pm SD$ FEV1 (%) 85.2 ± 27.5 in the group of patients without diabetes mellitus and $M \pm SD$ FEV1 (%) 72.4 ± 26.0 in patients with diabetes mellitus ($p < 0.016$), compared in the microbiological seeding groups — a trend towards more frequent chronic growth of *Pseudomonas aeruginosa* 54.50% versus 39.4% in the group without CFRD. An increase in MRSA was also more often detected — 9.1% compared with the group of children without diabetes — 3.1%. Antibacterial therapy is more commonly used — inhaled in 54.6% of patients without diabetes mellitus while children with CFRD received inhaled antibiotic therapy in 75.8% ($p=0.017$). There was a significant difference in the used antibacterial tablet therapy ($p=0.013$). A significant difference in the number of patients on oxygen therapy in the group with CFRD — 12.1%, versus 3.4% without CFRD ($p=0.01$) confirms a more severe course of cystic fibrosis in patients with CFRD.

CONCLUSION: The prevalence of CFDM with the need for insulin therapy among children in the Russian Federation is 1.3%. Cystic fibrosis-associated diabetes mellitus significantly worsens the course of cystic fibrosis in terms of lung function, the growth of gram-negative and resistant flora, the presence of severe complications and the frequent use of antibiotic therapy, which is obviously associated with frequent exacerbations of the bronchopulmonary process in cystic fibrosis in patients with developed cystic fibrosis-associated diabetes mellitus.

KEYWORDS: cystic fibrosis; diabetes mellitus; lung function; FEV1; complications; microbiological status

ОБОСНОВАНИЕ

Муковисцидоз (МВ) — наследственное мультисистемное заболевание, частота которого в мире составляет 1:2500 новорожденных. В последние десятилетия продолжительность жизни пациентов с МВ увеличилась, что связано с современными подходами к лечению пациентов [1, 2], это приводит к увеличению частоты новых состояний, связанных с МВ, таких как нарушение толерантности к глюкозе и муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет (МЗСД) [3–7].

МЗСД имеет общие черты с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и 2 типа (СД2), но не похож ни на один из основных типов диабета, что требует уникального подхода к его диагностике и лечению. Нарушения углеводного обмена стартуют с периодически возникающей постпрандиальной гипергликемии, затем происходит нарушение толерантности к глюкозе, прогрессирующее до проявления диабета. Согласно международным исследованиям, продолжительность жизни пациентов с МЗСД в два раза короче, чем без данного осложнения (данные Североамериканского регистра 2021) [8]. Нарушение синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости МВ (CFTR) приводит к дисфункции хлорных каналов, что вызывает дегидратацию апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости слизи. Образование густого вязкого секрета вызывает обструктивное повреждение экзокринной части поджелудочной железы с прогрессирующим фиброзом и жировой инфильтрацией, что приводит к деструкции эндокринных β -, α -и полипептидных клеток [7, 9].

В то же время корреляция между степенью деструкции β -клеток и развитием диабета слабая, патологическое

тоμическое исследование не показало большей потери островков поджелудочной железы у пациентов с МЗСД в сравнении с пациентами, имеющими нормальную толерантность к глюкозе [9]. Первые сообщения о диабете при МВ относятся к 1955 г. [10]. Международные рекомендации по МВ рекомендуют с 10 лет начинать скрининг на МЗСД, используя пероральный тест на толерантность к глюкозе [11].

Недавние исследования показали, что ранние нарушения уровня глюкозы могут быть связаны с ухудшением клинического статуса у детей с МВ [12]. Прогрессирование МВ может фактически начаться за несколько лет до того, как пациент будет соответствовать диагностическим критериям МЗСД [13]. Распространенность МЗСД отличается, по разным данным, в зависимости от возраста начала мониторинга, критериев диагностики нарушений углеводного обмена и может быть недооценена в центрах, которые не проводят универсальный скрининг всех пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ распространенности СД у больных МВ и анализ влияния МЗСД у детей и подростков на течение МВ по данным регистра пациентов с МВ Российской Федерации (РФ) 2021 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Проанализированы данные регистра пациентов с МВ Российской Федерации за 2021 г. из 82 регионов РФ [14]. Формат регистра соответствует Европейскому регистру [15].

Исследуемые популяции

Всего в регистр 2021 г. были внесены данные о течении МВ у 3969 больных, наблюдающихся в текущем году в РФ. Из них 3563 живы и 46 умерли, данные о динамическом контроле 360 пациентов не были представлены в текущем году. Больные включались в регистр с установленным диагнозом МВ при наличии клинических проявлений и положительной потовой пробы и/или генетического исследования.

В регистр вносились данные о наличии у пациента МЗСД с вариантами терапии — без применения инсулина, с применением инсулина, с применением таблетированных гипогликемизирующих препаратов, а также с неизвестной терапией.

Критерии исключения — в основную группу не включались больные, не удовлетворяющие критериям диагностики СД.

Способ формирования выборки

Детерминированная квотируемая выборка.

Дизайн исследования

1. Одновыборочное неконтролируемое сравнительное исследование в группе пациентов с МВ и СД для анализа распространенности СД среди пациентов с МВ в РФ.
2. Неконтролируемое сравнительное исследование с двумя выборками пациентов с МВ — с СД и без него для анализа влияния МЗСД у детей и подростков на течение МВ.

Методы

Диагноз СД устанавливался на основании общепринятых критериев: при наличии симптомов СД (полиурия, полидипсия) и повышения уровня глюкозы в плазме крови в случайно взятой пробе $\geq 11,1$ ммоль/л (случайной считается проба, взятая в любое время суток независимо от приема пищи), а также при концентрации глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л. В сомнительных случаях проводился пероральный глюкозотолерантный тест. Тест проводился утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 ч (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи содержал 30–50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250–300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы (или 1,925 г моногидрата глюкозы) на 1 кг массы тела, но не более 75 г (82,5 г). В процессе теста не разрешается курение. Через 2 ч осуществляется повторный забор крови. Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов концентрация глюкозы определяется сразу после взятия крови, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0–4°C, или взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия) [16].

Анализировались диагностические критерии (потовый тест, ДНК-диагностика), критерии тяжести течения МВ: показатели функции внешнего дыхания, микробиологический статус, частота осложнений, объем проводимой терапии.

Потовый тест проводился всем пациентам для диагностики МВ. Положительным потовым тестом считались показатели: для метода титрования 60 и более ммоль/л, для проводимости — 80 и более ммоль/л, пограничные значения: 30–59 и 50–79 ммоль/л для титрования и проводимости соответственно.

Спирометрия проводилась всем пациентам в возрасте 6 лет и старше, оценивались в процентах от должного показатели функции внешнего дыхания по данным форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Исследование проводили в соответствии с критериями Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (ERS/ATS) [17].

ДНК-диагностику проводили согласно алгоритму консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», раздел «Генетика муковисцидоза. Молекулярно-генетическая диагностика при муковисцидозе» [18]. На первом этапе исследования мутаций гена *CFTR* использовалась методика мультиплексной амплификации для выявления инсерционно/делеционных мутаций, для регистрации точечных нуклеотидных замен — метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией. На втором этапе ряду больных проведено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру на приборе фирмы Applied Biosystems согласно протоколу фирмы-производителя. На третьем этапе проводился анализ протяженных перестроек гена *CFTR* методом количественной MLPA (мультиплексной лигазо-зависимой амплификации проб).

«Тяжелый» генотип определялся наличием в нем двух патогенных вариантов I–III классов, при «мягком» в генотипе имела хотя бы одна мутация гена *CFTR* IV–VI классов.

Микробиологические исследования проводились всем пациентам в соответствии с Руководством по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с МВ [19], а также методическими рекомендациями «Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии» (утверждены Министерством здравоохранения РСФСР 19 декабря 1991 г.) [20].

Диагностические критерии аллергического бронхолегочного аспергиллеза, по которым диагноз вносился в регистр, соответствовали критериям Консенсуса фонда кистозного фиброза 2003 г. [21].

Диагностические критерии остеопороза, по которым диагноз вносился в регистр, соответствовали снижению минеральной плотности костной ткани Z-score ниже 2 сигмальных отклонений и наличию низкоэнергетического перелома в анамнезе.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана и межквартильный размах (Me [Q1; Q3]). Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Манна-Уитни, критерия Хи-квадрат, точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проект Регистр больных МВ Российской Федерации и информированное согласие одобрены Комитетом по этике ФГБНУ МГНЦ 20 декабря 2012 г. Пациенты с МВ и/или их представители подписывали информированное согласие. Новая форма информированного согласия была одобрена этическим комитетом ФГБНУ МГНЦ 21.02.2021 г., протокол № 1/2, после перехода на использование программы сбора информации и защиты персональных данных, разработанной АО «Астон Консалтинг».

АО «Астон «Консалтинг» является сертифицированным оператором персональных данных (номер записи 77-14-002874 в реестре «Роскомнадзора»), имеет аттестат соответствия обеспечения информационной безопасности объекта информатизации подсистемы «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными и клинко-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа Quinta®» требованиям безопасности №11/20-021АТТ. Шифрование данных проводится в соответствии с ГОСТ Р 34.10-2021 256 бит, установлен TLS-шлюз.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным регистра больных МВ Российской Федерации 2021 г., частота МЗСД с инсулинотерапией составляет

4,2% случаев: 1,3% среди детей и подростков и 10,5% среди взрослых.

В анализ распространенности МЗСД были включены 122 пациента с СД, требующим применения инсулина, — 33 ребенка (27%) и 89 взрослых (73%), средний возраст детей составил $13,5 \pm 4,1$, средний возраст взрослых пациентов от 18 лет и старше — $27,4 \pm 6,6$ года.

При анализе показателей не было выявлено половых различий, пациенты мужского и женского пола одинаково часто страдали МЗСД. Среди детей преобладали подростки старше 11 лет (IQR 15,2 [Q1; Q3: 11,9; 16,5]), с возрастом количество пациентов, страдающих СД, достоверно увеличивается. ДНК-диагностика проведена была 111 пациентам с СД из 122. Преобладали пациенты с «тяжелым» генотипом (наличие в генотипе двух патогенных вариантов 1,2 классов) — 93,7%. Пациенты с наличием «мягкого» патогенного варианта гена *CFTR* в генотипе составили 6,3% (табл. 1).

Нарастание распространенности МЗСД наблюдается с 10–11 лет с пиком в 18–21 год и постепенным снижением до 37 лет, что соответствует современным данным о продолжительности жизни пациентов с МВ и СД (рис. 1).

В дальнейшем сравнивали клинические особенности течения МВ у пациентов в возрасте до 18 лет с СД.

Для сравнения течения МВ у пациентов с СД и без него в детском возрасте были сформированы группы, сопоставимые по возрасту, полу, генотипу (тяжелый,

Таблица 1. Характеристика пациентов с сахарным диабетом и муковисцидозом по данным регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации за 2021 г.

Показатель	Всего	Р	Дети	Р	Взрослые	Р
Возраст, годы						
M±SD	122	23,7±8,7	-	33	13,5±4,1	-
Me (IQR)	122	22,5 (12,8)	-	33	15,2 (5,0)	-
Me [Q1; Q3]	122	22,5 [17,7; 30,4]	-	33	15,2 [11,9; 16,5]	-
Пол						
Мужчины	55	45,1%	13	39,4%	42	47,2%
Женщины	67	54,9%	20	60,6%	47	52,8%
				0,197		0,44
Генотип						
Тяжелый	104	93,7%	27	90%	77	95,1%
Мягкий	7	6,3%	3	10%	4	4,9%
		<0,001		0,205		0,33

Примечание: IQR — интерквартильный размах.

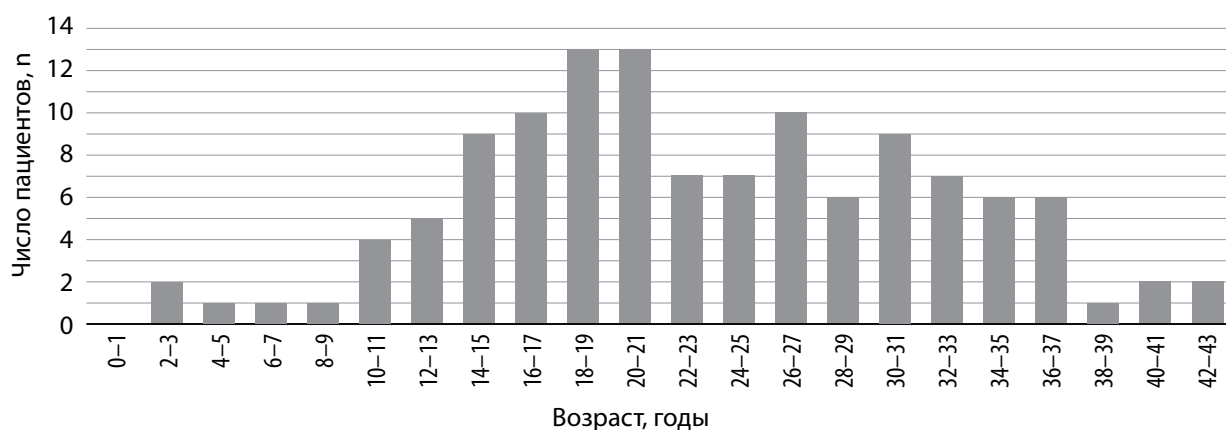


Рисунок 1. Гистограмма распространенности инсулинозависимого сахарного диабета по возрасту пациентов с муковисцидозом по данным регистра 2021 г.

Таблица 2. Характеристика пациентов детей и подростков с муковисцидозозависимым сахарным диабетом и без него по данным регистра 2021 г.

Показатель	Дети без инсулинозависимого СД		Дети с инсулинозависимым СД		Р
	п	Возраст, годы	п	Возраст, годы	
M±SD	827	13,6±2,3	33	13,5±4,1	0,223
Me (IQR)	827	13,4 (4,0)	33	15,2 (5,0)	
Me [Q1; Q3]	827	13,4 [11,6; 15,6]	33	15,2 [11,9; 16,5]	
Пол					
Мужчины	408	49,30%	13	39,40%	0,263
Женщины	419	50,70%	20	60,60%	
Возраст установления диагноза, годы					
M±SD	814	2,0±3,3	33	1,8±3,1	0,797
Me (IQR)	814	0,4 (1,83)	33	0,5 (1,85)	
Me [Q1; Q3]	814	0,4 [0,2; 2,0]	33	0,5 [0,2; 1,9]	
Потовый тест					
Титрование	266	98,1±26,4	14	108,1±27,9	0,193
Проводимость	517	106,9±22,1	18	109,8±12,5	0,637
Генотип					
Тяжелый	549	81,0%	27	90,0%	0,214
Мягкий	129	19,0%	3	10,0%	
Респираторная функция					
M±SD ОФВ1, % долж.	714	85,2±27,5	27	72,4±26,0	0,016
M±SD ФЖЕЛ, % долж.	714	87,8±23,1	27	82,7±20,0	0,17

Примечание: IQR — интерквартильный размах; ОФВ1 — объем формированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

мягкий), — в группу пациентов без диабета вошли 827 пациентов, 33 пациента составили группу больных с МЗСД с применением инсулина в возрасте до 18 лет. Сравнивались диагностические критерии, критерии тяжести течения МВ: показатели функции внешнего дыхания, микробиологический статус, частота осложнений, объем проводимой терапии.

В группу сравнения пациентов без СД вошли 827 детей в возрасте 13,4 [11,6; 15,6] года, мальчики составили 49,30%/408, девочки — 50,7%/419. Группу с МЗСД составили 33 ребенка в возрасте 15,2 [11,9; 16,5] года, мальчики — 39,4%/13, девочки — 60,6%/20 человек.

При сравнении пациентов с МЗСД и без него в группах, сопоставимых по возрасту, полу, генотипу, выявлено

значимое различие по основному показателю состояния функции легких: M±SD ОФВ₁ (% долж.) — 85,2±27,5 в группе пациентов без СД и M±SD ОФВ₁ (% долж.) — 72,4±26,0 у пациентов с СД (p<0,016) (табл. 2).

По другим показателям диагностических критериев и течения МВ (возраст установления диагноза, результаты потовой пробы, генотип) достоверной разницы не получено.

При оценке микробиологического статуса значимой разницы между показателями в изучаемых группах не было выявлено, но тенденция к большему числу пациентов с хронической синегнойной инфекцией, MRSA отмечена в группе с МЗСД (табл. 3).

При анализе осложнений, характерных для МВ, различий между группами с МЗСД и без него выявлено

Таблица 3. Характеристика микробного пейзажа респираторного тракта у пациентов с муковисцидозозависимым сахарным диабетом с применением инсулина и без диабета по данным регистра 2021 г.

Группы	Дети без инсулинозависимого СД		Дети с инсулинозависимым СД		Р
	п	%	п	%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> хронический высев	326	39,4	18	54,5	0,082
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> интермиттирующий высев	137	16,6	5	15,2	0,830
MSSA хронический высев	452	54,7	19	57,6	0,741
<i>Burkholderia cepacia</i> хронический высев	30	3,6	2	6,3	0,447
<i>Achromobacter spp.</i> хронический высев	45	5,5	2	6,1	0,888
MRSA хронический высев	27	3,3	3	9,1	0,074

Примечание: MSSA — methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Таблица 4. Осложнения муковисцидоза в отчетном году в изучаемых группах

Показатель	Дети без инсулинозависимого СД		Дети с инсулинозависимым СД		Р
	n	%	n	%	
Аллергический бронхопульмональный аспергиллез	23	2,8	1	3,0	0,939
Синдром дистальной интестинальной обструкции, потребовавший госпитализации	8	1,0	0	0,0	0,586
Синдром потери солей	12	1,5	0	0,0	0,492
Пневмоторакс, потребовавший дренажа	4	0,5	0	0,0	0,688
Кровотечение легочное	4	0,5	0	0,0	0,689
Остеопороз	15	2,3	2	7,7	0,085
Амилоидоз	3	0,4	0	0,0	0,740
Риносинусит с полипозом носа	410	50,0	20	60,6	0,489
Риносинусит без полипоза носа	256	31,2	8	24,2	
Онкологические заболевания	0	0,0	0	0,0	-

не было. Однако была отмечена тенденция к большему числу пациентов с остеопорозом в группе МЗСД (табл. 4).

Анализ терапии, получаемой пациентами с МЗСД и без него, выявил значимую разницу в применяемой ингаляционной антибактериальной терапии — 54,6% пациентов без СД получали ингаляционные антибиотики, в то время как частота детей с МЗСД, получающих ингаляционную антибактериальную терапию, составила 75,8% ($p=0,017$). Значимо было различие применяемой таблетированной антибактериальной терапии ($p=0,013$). Отмечается тенденция к большему количеству пациентов на внутривенной антибактериальной терапии в группе детей с МЗСД — 53,1% против 38,3% в группе без СД ($p=0,091$). Значимо отличалось количество пациентов на кислородотерапии — в группе с МЗСД кислородотерапия применялась в 12,1% случаев, в группе без МЗСД — лишь в 3,4% ($p=0,01$) (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота МЗСД с потребностью в инсулинотерапии составляет 4,2% случаев в РФ в 2021 г. с преобладанием у взрослых по сравнению с детьми (10,5% vs 1,3%) согласно данным регистра больных МВ. Медиана возраста детей с СД составляет 15,2 [11,9; 16,5] года. В США МЗСД диагностируется у 9% пациентов с МВ в возрасте от 5 до 9 лет и у 26% пациентов в возрасте от 10 до 20 лет [22], что значительно превышает показатели РФ и, возможно, связано с особенностями диагностики СД в РФ и продолжительностью жизни пациентов. При организации ежегодного мониторинга нарушений углеводного обмена у всех пациентов с МВ распространенность МЗСД достигает 50–70% у пациентов в возрасте до 30 лет [23, 24].

Сочетание МВ и СД оказывает негативное влияние на продолжительность жизни [22, 25]. Средняя продолжительность жизни пациентов с МЗСД ниже по сравнению с пациентами без СД, медиана выживаемости у них составляет 24 года против 32 лет у пациентов с МВ без СД. МЗСД, как правило, протекает

бессимптомно и может долгое время оставаться недиагностированным.

В настоящее время общепринято, что группами для обследования и исключения МЗСД являются подростки с 10-летнего возраста, пациенты с нутритивным дефицитом и с низкими темпами роста, задержкой полового созревания, снижением легочной функции, а также пациенты, у которых уровень глюкозы натощак превышает 7,0 ммоль/л, все беременные пациентки и планирующие беременность. Также контролю гликемии подлежат пациенты на внутривенной терапии антибактериальными средствами, пациенты на энтеральном питании. Обязательно обследование пациентов перед оперативным вмешательством, трансплантацией [26].

Данные настоящего исследования подтверждают более неблагоприятное течение МВ при присоединении МЗСД в детском возрасте. По данным исследования, пациенты с МЗСД имели более низкий показатель ОФВ₁ по сравнению с детьми без СД ($85,2\pm 27,5\%$ против $72,4\pm 26,0\%$ у пациентов с СД, $p<0,016$), что говорит о более тяжелом поражении бронхолегочной системы. Это подтверждается сравнением в группах микробиологической характеристики микрофлоры респираторного тракта. Отмечена тенденция к более частому хроническому высеву синегнойной палочки у пациентов с МЗСД — 54,50% против 39,4% в группе без МЗСД. Также чаще выявлялся рост MRSA — 9,1% по сравнению с группой детей без СД — 3,1%. Была отмечена тенденция к большему числу пациентов с остеопорозом в группе МЗСД, что свидетельствует о тяжести течения МВ у пациентов с СД. Более тяжелое состояние пациентов по данным ОФВ₁ и росту грамотрицательной и антибиотикорезистентной флоры ведет к частому использованию ингаляционной антибактериальной терапии — 54,6% пациентов без СД получали ингаляционные антибиотики, дети с МЗСД получали ингаляционную антибактериальную терапию в 75,8% случаев ($p=0,017$). Достоверно было различие применяемой таблетированной антибактериальной терапии ($p=0,013$). Чаще пациенты с СД получали внутривенную антибактериальную терапию — 53,1%

Таблица 5. Анализ применяемой терапии у пациентов в изучаемых группах по данным регистра пациентов с муковисцидозом 2021 г.

Показатель	Дети без инсулинозависимого СД		Дети с инсулинозависимым СД		Р
	n	%	n	%	
Натрия хлорид гипертонический раствор в ингаляциях	636	77,2	25	78,1	0,901
Маннитол ингаляционный	76	9,2	6	18,2	0,086
Антибактериальная терапия ингаляционная	448	54,6	25	75,8	0,017
Антибактериальная терапия внутривенная	313	38,3	17	53,1	0,091
Антибактериальная терапия таблетированная	485	59,2	26	81,3	0,013
Бронходилататоры	396	48,1	19	59,4	0,211
Кислородотерапия	28	3,4	4	12,1	0,01
Дорназа альфа	813	98,7	32	97,0	0,416
Кортикостероиды ингаляционное применение	81	9,8	5	15,2	0,316
Кортикостероиды оральное применение	20	2,4	1	3,0	0,824
Азитромицин	273	33,8	15	46,9	0,126
Урсодезоксихолевая кислота	788	95,5	32	97,0	0,69
Панкреатин	772	93,5	32	97,0	0,42
Ингибиторы протонной помпы	194	24,2	10	31,3	0,36
Витамины жирорастворимые	771	94,7	30	93,8	0,811
Кинезитерапия	702	87,0	26	81,3	0,347

против 38,3% в группе без СД ($p=0,091$). Важно отметить достоверное отличие количества пациентов на кислородотерапии в группе с МЗСД — 12,1% против 3,4% без МЗСД ($p=0,01$). Приведенные отличия подтверждают более тяжелое течение МВ у пациентов с МЗСД в детском возрасте, что согласуется с данными литературы. Исследования, проведенные в РФ среди взрослых пациентов с МВ, показали, что пациенты с МЗСД характеризовались снижением показателей нутритивного статуса, функции легких, высокой колонизацией дыхательного тракта агрессивной микробной флорой, высокой частотой «тяжелых» генетических вариантов гена *CFTR*; «мягкие» варианты отсутствовали [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность МЗСД с потребностью в инсулинотерапии у детей и подростков в РФ составляет 1,3%, чаще страдают подростки. Течение МЗСД значительно ухудшает течение МВ в отношении функции легких, роста грамотрицательной и резистентной флоры, развития тяжелых осложнений, что ведет к частому применению антибактериальной терапии. Задача специалистов, занимающихся лечением пациентов с МВ, — исследовать состояние углеводного обмена начиная с 10 лет у всех пациентов с МВ, а по показаниям и ранее, вовремя диагностировать МЗСД и предупреждать развитие осложнений СД и МВ. Возможно, раннее назначение таргетной терапии будет препятствовать развитию СД у пациентов с МВ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках гранта РНФ «Клинико-эпидемиологическая характеристика на-

рушений углеводного обмена при муковисцидозе и разработка новых подходов к их диагностике и терапии CFTR-модуляторами» № 23-25-00452 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области».

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

Участие авторов. Кондратьева Е.И. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, идея статьи, формализация задачи, отбор материала, работа с базами данных, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Тлиф А.И. — существенный вклад в написание статьи, получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи; Воронкова А.Ю. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, сбор материала, написание статьи, коррекция текста, внесение правок, одобрение финальной версии рукописи; Каширская Н.Ю. — существенный вклад к концепции исследования, внесение существенных правок; Красовский С.А. — существенный вклад в получение, анализ данных, внесение существенных правок; Кураева Т.Л. — существенный вклад в коррекцию данных, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Амелина Е.Л. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Rana M, Munns CF, Selvadurai HC, et al. Increased detection of cystic-fibrosis-related diabetes in Australia. *Arch Dis Child*. 2011;96(9):823-826. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2010.208652>
2. Kern AS, Prestridge AL. Improving screening for cystic fibrosis-related diabetes at a pediatric cystic fibrosis program. *Pediatrics*. 2013;132(2):512-518. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-4029>
3. Scheuing N, Holl RW, Dockter G, et al. Diabetes in cystic fibrosis: multicenter screening results based on current guidelines. *PLoS One*. 2013;8(12):e81545. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081545>
4. Moran A, Becker D, Casella SJ, et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2677-2683. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1279>
5. Chan CL, Vigers T, Pyle L. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J. Cyst. Fibros*. 2018;17(6):783-790. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.03.008>
6. Ode KL, Frohnert B, Laguna T. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(7):487-492. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00632.x>
7. Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight*. 2018;3(8):e98240. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98240>
8. Patient-Registry-Annual-Data-Report [cited 10.10.2023]. Available from: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
9. Sheikh S, Gudipaty L, De Leon DD. Reduced β -Cell Secretory Capacity in Pancreatic-Insufficient, but Not Pancreatic-Sufficient, Cystic Fibrosis Despite Normal Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2017;66(1):134-144. doi: <https://doi.org/10.2337/db16-0394>
10. Shwachman H, Leubner H. Mucoviscidosis. *Advan Pediatr*. 1955;7(7):249-323.
11. Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, et al. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes. *Respirology*. 2014;19(2):185-192. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.12227>
12. Prentice BJ, Chelliah A, Ooi CY, et al. Peak OGTT glucose is associated with lower lung function in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020;19(2):305-309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.05.005>
13. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1992;151(9):684-687. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01957574>
14. Доступно по: <http://audit-orfan.clin-reg.ru/nozologii/mukoviscidoz.html>. European Ссылка активна на 03.10.2023.
15. Cystic Fibrosis Society [Internet]. Available from: <https://www.ecfs.eu/ecfspr>
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 11-й выпуск. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2023. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care 11-th edition. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniia RF; 2023. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
17. Neder JA. The new ERS/ATS standards on lung function test interpretation: some extant limitations. *Eur Respir J*. 2022;60(2):2200252. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00252-2022>
18. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. М.: Российское общество медицинских генетиков; 2016. 205 с. [Kondrat'eva EI, Kashirskaya Nlu, Kapranov NI. Natsional'nyi konsensus. Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiia. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo meditsinskikh genetikov; 2016. 205 p. (In Russ.)].
19. Поликарпова С.В., Жилина С.В., Кондратенко О.В. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. — М.: Триада; 2019. [Polikarpova SV, Zhilina SV, Kondratenko OV. Guidelines for the microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. Moscow: Triada; 2019. (In Russ.)].
20. Methods of bacteriological research of conditionally pathogenic microorganisms in clinical microbiology. Guidelines [cited 17.07.2022]. Available from: <https://files.stroyinf.ru/Index2/1/4293727/4293727337.htm>
21. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic fibrosis foundation consensus conference. *Clin Infect Dis*. 2003;37(S3):S225-S264. doi: <https://doi.org/10.1086/376525>
22. Moran A, Dunitz J, Nathan B. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626-1631. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-0586>
23. Zorrón Mei Hsia Pu M, Gonçalves AC, et al. Continuous glucose monitoring to evaluate glycaemic abnormalities in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2018;103(6):592-596. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314250>
24. Clemente León M, Bilbao Gassó L, Moreno-Galdó A. Oral glucose tolerance test and continuous glucose monitoring to assess diabetes development in cystic fibrosis patients. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(1):45-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.08.008>
25. Leclercq A, Gauthier B, Rosner V. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):478-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.11.005>
26. Каширская Н.Ю., Капранова Н.И., Кондратьева Е.И. Муковисцидоз. Издание 2-е, переработанное и дополненное. — М.: Медпрактика; 2021. [Kashirskaya Nlu, Kapranova NI, Kondrat'eva EI. Mukovistsidoz. Izdanie 2-e, pererabotannoe i dopolnennoe. Moscow: Medpraktika; 2021. (In Russ.)].
27. Самойленко В.А., Красовский С.А., Марченков Я.В., и др. Клинические особенности течения муковисцидоза у взрослых больных с нарушением углеводного обмена // *Терапевтический архив*. — 2013. — Т. 85. — №3. — С. 32-37. [Samoilenko VA, Krasovskii SA, Marchenkov IV, et al. The clinical features of cystic fibrosis in adult patients with carbohydrate metabolic disturbances. *Therapeutic Archive*. 2013;85(3):32-37. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Воронкова Анна Юрьевна**, к.м.н., в.н.с. [Anna Y. Voronkova, MD, PhD, leading research associate]; адрес: Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1 [address: 1 Moskvorechye street, 115478 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>; Researcher ID: M-7191-2014; Scopus Author ID: 57189352251; eLibrary SPIN: 2294-6675; e-mail: voronkova111@yandex.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор [Elena I. Kondratyeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; Researcher ID: A-6128-2014; Scopus Author ID 36737150600; eLibrary SPIN: 9535-9331 e-mail: elenafpk@mail.ru

Тлиф Асиет Исмаиловна [Asiet I. Tlif]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1986-244X>; eLibrary SPIN: 1877-3242; Scopus Author ID: 57193901713; e-mail: asena-86@mail.ru

Амелина Елена Львовна, к.м.н. [Elena L. Amelina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>; Scopus Author ID: 7003985681; eLibrary SPIN: 6341-4662; e-mail: eamelina@mail.ru

Каширская Наталия Юрьевна, д.м.н., профессор [Nataliya Y. Kashirskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>; Researcher ID: C-6404-2012; eLibrary SPIN: 3628-2500; Scopus Author ID: 6507308033; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Красовский Станислав Александрович, к.м.н., в.н.с. [Stanislav A. Krasovsky, MD, PhD, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>; Scopus Author ID: 57193905152; eLibrary SPIN: 3385-6489;
e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Старинова Марина Александровна, н.с. [Marina A. Starinova, research associate]; e-mail: registrycfrf@gmail.com

Кураева Тамара Леонидовна, д.м.н., профессор [Tamara L. Kuraeva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-3920>; eLibrary SPIN: 8206-0406; Author ID: 137339;
e-mail: diabetkuraeva@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кондратьева Е.И., Тлиф А.И., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Старинова М.А., Кураева Т.Л. Характеристика пациентов с муковисцидоззависимым сахарным диабетом в детском возрасте по данным регистра пациентов с муковисцидозом Российской Федерации 2021 года // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 418-426. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13064>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kondratyeva EI, Tlif AI, Voronkova AY, Amelina EL, Kashirskaya NY, Krasovsky SA, Starinova MA, Kuraeva TL. Characteristics of patients with cystic fibrosis-dependent diabetes mellitus in childhood according to the register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation in 2021. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):418-426. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13064>

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА (ПО ДАННЫМ МОСКОВСКОГО СЕГМЕНТА ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА)

© М.Б. Анциферов¹, М.А. Кантемирова^{2*}, Н.А. Демидов³, М.Ф. Калашникова⁴

¹Эндокринологический диспансер, Москва

²Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

³Щербинская городская больница, Москва

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. При разработке программ государственного возмещения стоимости медицинских услуг и лекарственных препаратов, при оказании помощи пациентам, страдающим сахарным диабетом 1 типа (СД1), необходимы данные, основанные на результатах фармакоэпидемиологических исследований (ФЭИ), проводимых в условиях реальной клинической практики лечения пациентов. Полученные результаты анализа потребления лекарственных средств позволяют изучить наиболее часто используемые схемы инсулинотерапии и их соответствие современным клиническим рекомендациям. Расчеты средневзвешенных затрат на проведение сахароснижающей терапии при СД1 могут использоваться для дальнейших фармакоэкономических расчетов, включая проведение анализа медико-социальной стоимости болезни.

ЦЕЛЬ. Провести фармакоэпидемиологический анализ потребления препаратов инсулина по методологии ATX/DDD, изучить режимы введения инсулина и соотношение средневзвешенной стоимости компонентов инсулинотерапии на 1 пациента с СД1 в год в условиях амбулаторно-поликлинической практики лечения при введении инсулина в режиме многократных инъекций инсулина (МИИ) и при проведении непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективное сплошное когортное аналитическое ФЭИ проведено на основании базы данных Московского сегмента Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД) по состоянию на 01.01.2020 г., в которой на момент исследования были зарегистрированы 17 617 пациентов с СД1 в возрасте 18 лет и старше.

РЕЗУЛЬТАТЫ. 90% пациентов получали аналоги генно-инженерного инсулина человека в режиме МИИ с помощью шприц-ручек, режим введения НПИИ использовали 8,6%. У 34,5% пациентов с СД1 гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) был <7%, доля пациентов с уровнем HbA_{1c} >8% составила 28%. Средняя стоимость инсулинотерапии на 1 человека в год составила 54 977 руб. Затраты на лечение базальным инсулином на 1 пациента в год были примерно в 1,5 раза выше затрат на болюсный инсулин при проведении инсулинотерапии в режиме МИИ (33 960 руб. и 21 017 руб. соответственно). Средневзвешенная стоимость инсулина на 1 пациента в год на НПИИ составила 31 822 руб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Большинство пациентов с СД1 исследуемой когорты получали аналоги генно-инженерного инсулина человека в базис-болюсном режиме МИИ с помощью шприц-ручек, что соответствует существующим клиническим рекомендациям. Сведения о доле пациентов, достигающих целей гликемического контроля, сопоставимы с данными, полученными на основе регистров больных диабетом в других экономически развитых странах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакоэпидемиологический анализ потребления лекарственных средств; сахарный диабет 1 типа; Федеральный регистр сахарного диабета (ФРСД); средняя стоимость инсулинотерапии; инсулин; аналоги инсулина человека

PHARMACOEPIDEMOLOGICAL ANALYSIS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS INSULIN THERAPY (ACCORDING TO THE MOSCOW SEGMENT OF THE STATE REGISTER OF DIABETES MELLITUS)

© Mikhail B. Antsiferov¹, Maria A. Kantemirova^{2*}, Nikolay A. Demidov³, Marina F. Kalashnikova⁴

¹Moscow Health Care Department, Endocrinology Dispanserium, Moscow, Russia

²Botkin Hospital, Moscow, Russia

³Shcherbinsk city hospital, Moscow, Russia

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: When developing programs for state reimbursement of the cost of medical services and medicines, when providing assistance to patients suffering from type 1 diabetes mellitus (DM1), data based on the results of pharmacoepidemiological studies (FEI) conducted in real clinical practice of treating patients are needed. The obtained results of the analysis of drug consumption allow us to study the most commonly used insulin therapy regimens and their compliance with modern clinical recommendations. Calculations of the weighted average cost of conducting hypoglycemic therapy in DM1 can be used for further pharmaco-economical calculations, including analysis of the medical and social cost of the disease.

AIM: To conduct a pharmacoepidemiological analysis of the consumption of insulin preparations according to the ATX/DDD methodology, to study the modes of insulin administration and the ratio of the weighted average cost of insulin therapy

components per 1 patient with DM1 per year in the outpatient practice of treatment with the introduction of insulin in the mode of multiple injections of insulin (MII) and during continuous subcutaneous insulin infusion (CSII).

MATERIALS AND METHODS: A retrospective continuous cohort analytical pharmacoepidemiological study was conducted on the basis of the SRDM database (status as of 01/01/2020), in which 17,617 patients with T1DM aged 18 years and older were registered at the time of the study.

RESULTS: 90% of patients received analogues of human insulin in the MII mode using syringe pens, 8.6% used the CSII mode. In 34.5% of patients with DM1 HbA_{1c} was $<7\%$, the proportion of patients with $HbA_{1c} >8\%$ was 28%. The average cost of insulin therapy per 1 person per year was 54,977 rubles. The cost of basal insulin treatment per 1 patient per year was approximately 1.5 times higher than the cost of bolus insulin during insulin therapy in the MII mode (33,960 rubles and 21,017 rubles, respectively). The weighted average cost of insulin per 1 patient per year for CSII was 31,822 rubles.

CONCLUSION: The majority of patients with DM1 in the study cohort received analogues of human insulin in the basic bolus mode of MII using syringe pens, which corresponds to existing clinical recommendations. The proportion of patients achieving the goals of glycemic control is comparable to the data obtained on the basis of registers of diabetic patients in other economically developed countries

KEYWORDS: pharmacoepidemiological analysis of drug consumption; type 1 diabetes mellitus; State Register of Diabetes Mellitus (SRDM); cost of hypoglycemic therapy; insulin; analogues of human insulin

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из приоритетных среди социально значимых хронических неинфекционных заболеваний и представляет серьезную проблему как для самого пациента и его семьи, так и для всей системы здравоохранения [1].

Отличительной чертой СД 1 типа (СД1) является нарушение углеводного обмена, вызванное деструкцией β -клеток поджелудочной железы, приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности, что определяет необходимость проведения пожизненной заместительной терапии лекарственными препаратами (ЛП) инсулина с момента постановки диагноза.

В соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями для лечения пациентов с СД1 препаратами выбора являются современные аналоги генно-инженерного инсулина человека ультракороткого, сверхбыстрого, длительного и сверхдлительного действия, что обусловлено особенностями их фармакокинетики и фармакодинамики [2]. Благодаря достигнутому прогрессу методов генной инженерии современные инсулиновые аналоги практически не обладают антигенной активностью. Болюсные инсулины ультракороткого действия демонстрируют более раннее начало и меньшую продолжительность действия, тогда как базальные инсулиновые аналоги обеспечивают длительное (не менее 24 ч) действие с беспиковым профилем, что позволяет более эффективно (по сравнению с использованием генно-инженерных инсулинов) решать возникающие проблемы терапии СД1.

Исходя из современных подходов к лечению пациентов с СД1, наиболее эффективным способом достижения целевых значений гликемии является использование инсулинотерапии в режиме многократных инъекций инсулина (МИИ), вводимого с помощью инсулиновых шприц-ручек/инсулиновых шприцев, или режима непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) с помощью инсулинового дозатора (инсулиновой помпы) [3, 4]. Для НПИИ применяется инсулин ультракороткого действия. Применение НПИИ наиболее целесообразно у подростков, беременных, пациентов с частыми и тяжелыми гипогликемиями, с выраженной вариабельностью гликемии, феноменом «утренней зари» [2].

Фармакоэпидемиология (ФЭ) — дисциплина, изучающая сравнительную ЛП на основании результатов описательных и аналитических исследований. ФЭ тесно связана с клинической эпидемиологией и фармакологией, изучающими статистические закономерности распространенности заболевания, проводимых терапевтических схем лечения, а также непосредственно взаимосвязана с организацией здравоохранения с точки зрения экономической эффективности. Фармакоэпидемиологические исследования (ФЭИ) необходимы для принятия оптимальных решений в условиях постоянного роста финансовой нагрузки на бюджет здравоохранения [5].

Для изучения способа использования ЛП в клинической практике (аудита применения ЛП) с целью оценки рациональности проводимой терапии проводятся «исследования потребления ЛП» [6].

Основными задачами ФЭИ потребления ЛП является анализ:

- структуры потребления ЛП: изучение объема и характера применения ЛП, основные тенденции их использования и изменения стоимости на протяжении определенного периода времени;
- рациональности потребления ЛП: проводится путем сравнения реального потребления ЛП в клинической практике лечения заболеваний с положениями, прописанными в Национальных руководствах по рекомендуемой терапии заболевания;
- факторов, определяющих результат потребления ЛП, включающих особенности потребителя (приверженность лечению, социально-демографические особенности), особенности ЛП (ценовая доступность, терапевтические эффекты, побочные эффекты и др.);
- клинических (эффективность, безопасность) и экономических результатов [7].

Кроме того, ФЭИ позволяют оценить прямые медицинские затраты на фармакотерапию различных заболеваний, и результаты этих исследований можно применять для дальнейших клинико-экономических исследований, включая анализ стоимости болезни.

В 2015 г. впервые были опубликованы результаты ФЭИ потребления сахароснижающих ЛП при СД 2 типа [8]. Однако при СД1 подобные исследования ранее в нашей стране не проводились.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести частотный анализ потребления препаратов инсулина при СД1 среди взрослых пациентов, проживающих в Москве, рассчитать соотношение средней стоимости компонентов инсулинотерапии на 1 пациента в год в условиях реальной клинической практики, провести сравнение основных социально-демографических и клинических параметров при проведении инсулинотерапии в режиме МИИ или НПИИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проведено в рамках НИР на базе кафедры эндокринологии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2022 г. Объектом исследования являлась база данных Московского сегмента Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД), в которой на 01.01.2021 г. были зарегистрированы 17 617 взрослых пациентов с СД1.

Изучаемые популяции

В ФЭИ были включены все пациенты с СД1, зарегистрированные в базе данных Московского сегмента ФРСД и состоящие на диспансерном учете по состоянию на 01.01.2020 г.

Критерии включения: наличие СД1, возраст ≥ 18 лет.

Критерии исключения: возраст < 18 лет, отсутствие данных о проводимой терапии препаратами инсулина.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Для расчетов использовалась сплошная выборка — в исследование вошли все взрослые пациенты с диагнозом СД1. Для проведения ФЭИ все данные пациентов были обезличены.

Дизайн исследования

Согласно рекомендации ВОЗ, анализ потребления ЛП проводится по системе АТС/DDD. Под DDD (defined daily dose) понимается установленная средняя поддерживающая суточная доза ЛП, применяемого по основному показанию у взрослых. Далеко не всегда DDD соответствует рекомендуемой или назначенной суточной дозе (prescribed daily dose — PDD) [9, 10]. Учитывая значительную вариабельность доз инсулинов у пациентов с СД1, в исследовании были рассчитаны средние значения PDD для всех пациентов, вошедших в исследуемую когорту. Все ЛП инсулина были сгруппированы по системе АТС, рассортированы в зависимости от производителя.

Данные о проводимой терапии на момент исследования были указаны у 17 524 человек (99,4%), оставшиеся пациенты (0,6%) в дальнейших расчетах не учитывались. Для проведения исследования было сделано допущение, что пациенты использовали одну и ту же схему терапии на протяжении всего года.

В соответствии с «Перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно»

(Приложение №1 к постановлению Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения») [11] все пациенты с СД получают лекарственные средства (в том числе препараты инсулина) бесплатно по льготным рецептам.

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Методы

Для расчета стоимости каждого препарата взята максимальная расчетная цена за упаковку из «Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» [12] с учетом налога на добавочную стоимость (НДС) по Москве.

На основе полученных данных были рассчитаны стоимость 1 Ед инсулина для каждого ЛП (стоимость 1 уп., деленная на количество единиц инсулина в упаковке) и стоимость терапии каждым ЛП в год (произведение стоимости 1 уп. на количество используемых упаковок в год). Поскольку пациенты с СД1, находящиеся на базис-болюсной инсулинотерапии, получали два типа инсулина (болюс — короткий/ультракороткий инсулин в сочетании с базальным инсулином средней продолжительности действия/длительного/сверхдлительного действия), была рассчитана средневзвешенная стоимость терапии на 1 человека в год для всех типов инсулина. Общая стоимость терапии для 1 пациента принята как сумма средневзвешенной стоимости терапии инсулином короткого или ультракороткого и инсулина средней или длительной продолжительности действия.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием Microsoft Excel 2019, программы StatTech v. 2.8.2.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Данные описывались с помощью медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me[Q1; Q3]), с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол №21-21 от 24.11.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ основных социально-демографических и клинических показателей

В ФЭИ были включены 16 732 пациента с СД1, проживающих в Москве. Доля мужчин в исследуемой когорте составила 54,1%, женщин — 45,9%.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с сахарным диабетом 1 типа, получающих инсулин в различных режимах введения

Показатель	МИИ, n=15 290 (1-я группа)	НПИИ, n=1 442 (2-я группа)
Возраст, лет	43,4* ($\pm 14,3$) 42 [32; 54]	31,5* ($\pm 11,22$) 31 [24; 40]
Длительность заболевания, лет	17,2 (± 12) 5 [8; 24]	16,8 ($\pm 9,4$) 16 [10; 22]
ИМТ, кг/м ²	25,2* ($\pm 4,7$) 24,6 [22; 28]	24 ($\pm 4,0$) 23,5 [21; 26]
Уровень HbA _{1c} , %	7,6 ($\pm 1,2$) 7,4 [7; 8]	7,5 ($\pm 1,17$) 7,3 [7; 8]

Примечание: Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также медианы и межквартильного размаха.

* — $p < 0,05$; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; МИИ — многократные инъекции инсулина; НПИИ — непрерывная подкожная инфузия инсулина.

В ходе исследования пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты, получающие инсулин в режиме МИИ (15 290 чел.), во 2-ю группу — пациенты, получающие инсулин в режиме НПИИ с помощью инсулинового дозатора (1442 человека).

Основные социально-демографические и клинические характеристики пациентов с СД1 представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ пациентов на МИИ и НПИИ показал, что статистически значимые различия между основными показателями были получены только в отношении возраста: средний возраст пациентов 2-й группы составил 31,5 ($\pm 11,2$) года, пациентов 1-й группы — 43,4 ($\pm 14,3$) года. Таким образом, пациенты, получающие инсулин в режиме НПИИ, были моложе в среднем более чем на 10 лет, чем пациенты, получающие инсулин в режиме МИИ.

Согласно данным Московского сегмента ФРСД, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в 2020 г. был определен у 95% пациентов с СД1 и составил 7,6% ($\pm 1,2$), Me 7,4% в группе пациентов на МИИ и 7,5% ($\pm 1,17$), Me 7,3 среди пациентов на НПИИ (табл. 1).

При сравнении показателя уровня HbA_{1c} (Me) в зависимости от способа введения инсулина в возрастных группах пациентов 18–25 лет и старше 50 лет статистически значимых различий не обнаружено, кроме возрастной группы от 26 до 49 лет: среди пациентов, находящихся на НПИИ, средний показатель HbA_{1c} был значимо ниже (7,2% [6,7; 7,9]; $p < 0,05$), чем среди пациентов, получающих инсулин в режиме МИИ (7,4% [6,8; 8,2]) (табл. 2).

Средняя длительность заболевания составила 15 [8; 24] лет в 1-й группе пациентов с СД1 и 16 [10; 22] лет среди пациентов 2-й группы.

Большинство пациентов имели нормальный ИМТ: в 1-й группе пациентов (режим МИИ) — 24,6 [22; 28] кг/м², во 2-й группе — 23,5 [21; 26] кг/м².

Также отмечено, что доля мужчин, получавших инсулин в режиме НПИИ, была меньше (40,1%), чем доля женщин (59,9%), что, вероятнее всего, связано с необходимостью и целесообразностью установки инсулиновой помпы женщинам во время беременности.

Анализ структуры потребления инсулинов при СД1

Анализ потребления инсулина в режиме МИИ продемонстрировал, что большинство пациентов с СД1 (84%) получали генно-инженерные аналоги инсулина человека ультракороткого действия (ИУКД) в сочетании с инсулином длительного или сверхдлительного действия.

Пациенты, получавшие инсулинотерапию в режиме НПИИ, использовали в терапии аналоги ИУКД.

Терапевтические схемы проводимой инсулинотерапии пациентов с СД1 представлены на рис. 1.

В качестве ИУКД чаще всего использовался инсулин аспарт (Новорапид®) — 55,2%. Глилизин (Апидра®) и лизпро (Хумалог®) назначались в 20,9 и 18,7% случаев соответственно. Доля инсулина короткого действия (ИКД) составила 5,2% (рис. 2).

В качестве базального инсулина наиболее часто использовался гларгин (100 и 300) — 58,2% (рис. 3). Детемир (Левемир®) назначался в 23,8% случаев, деглудек (Тресба®) — в 12,7%. Доля использования инсулина изофана составила 5,3% общего числа пациентов, проводящих инсулинотерапию в режиме МИИ.

Следует отметить, что ВОЗ не определяет какие-то конкретные значения предельно допустимых доз инсулина

Таблица 2. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в разных возрастных группах в зависимости от способа введения инсулина

Возрастная группа, лет	HbA _{1c} , % Me [Q1; Q3] все пациенты n=16 732	HbA _{1c} , % Me [Q1; Q3] МИИ, n=15 290 (1-я группа)	HbA _{1c} , % Me [Q1; Q3] НПИИ, n=1442 (2-я группа)
18–25	7,5 [6,9; 8,5]	7,5 [6,9; 8,5]	7,4 [6,9; 8,3]
26–49	7,3 [6,8; 8,1]	7,4 [6,8; 8,2]	7,2 [6,7; 7,9]*
≥50	7,5 [7,0; 8,2]	7,5 [7,0; 8,2]	7,4 [7,0; 8,0]

Примечание: * $p < 0,05$.

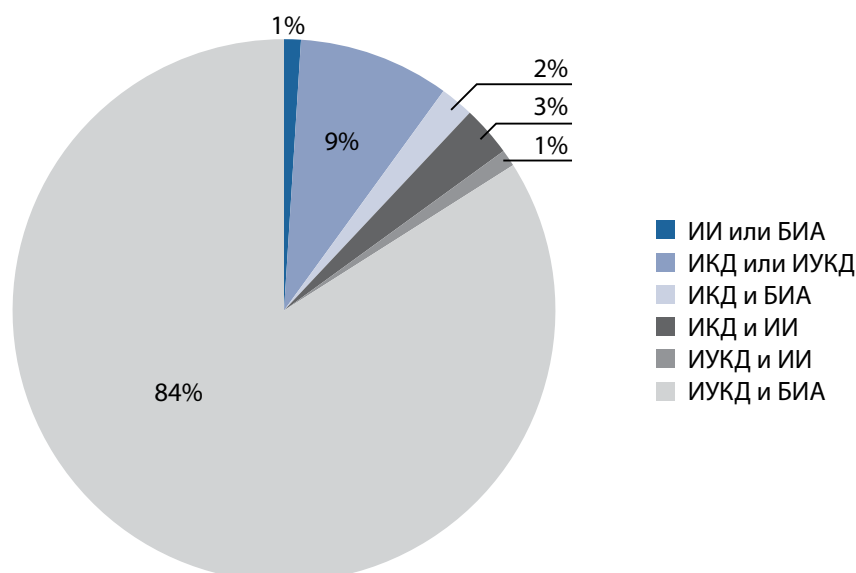


Рисунок 1. Схемы инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

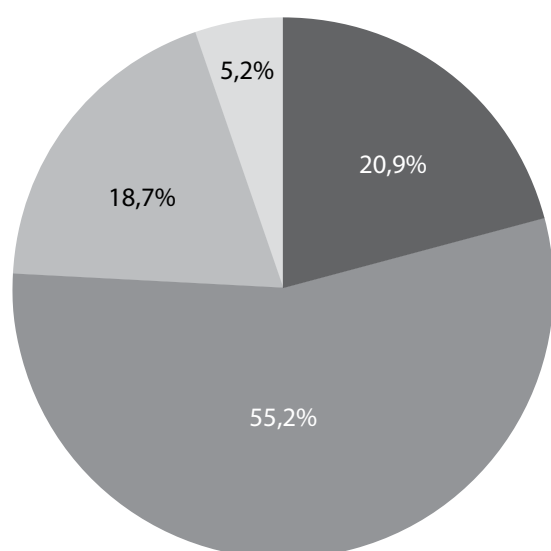
Примечание. ИИ — инсулин изофан, ИКД — инсулин короткого действия, ИУКД — инсулиновый аналог ультракороткого действия, БИА — базальный инсулиновый аналог.

для пациентов с СД1 — так называемую среднюю установленную суточную дозу (DDD) [13].

Проведенный расчет PDD для пациентов исследуемой когорты продемонстрировал их значительную вариабельность: медиана для ИУКД составила 60 Ед среди пациентов на НПИИ. Для пациентов, получающих инсулин в режиме МПИИ, средняя суточная доза ИУКД составила 36 Ед, для пациентов, получающих ИКД, — 30 Ед в сутки (табл. 3). Для инсулинов длительного действия (инсулин гларгин) медиана составила 28 Ед, инсулина сверхдлительного действия (инсулин деглудек) — 25 Ед, для инсулинов средней продолжительности действия — 30 Ед.

Средневзвешенная стоимость инсулинотерапии на 1 пациента с СД1 на МПИИ в год составила 54 977 руб. (базального инсулина — 33 960 руб., болюсного инсулина — 21 017 руб.).

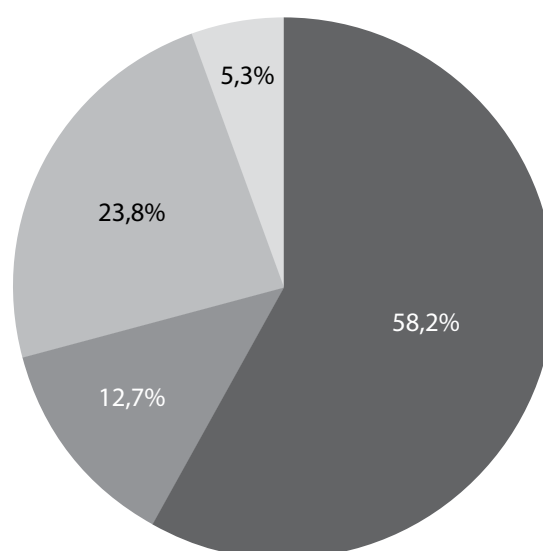
В исследуемой когорте 1511 пациентов с СД1 (8,6%) получали терапию в режиме НПИИ. В 70% случаев при проведении НПИИ применялся инсулин аспарт, в 22% — инсулин лизпро и в 8% случаев — инсулин глулизин. Средняя стоимость препаратов инсулина на 1 год терапии больных СД1 в режиме НПИИ составила 31 822 руб. (без учета стоимости инсулинового дозатора и расходных материалов для него).



■ Глулизин ■ Аспарт ■ Лизпро ■ ИКД

Рисунок 2. Структура использования препаратов инсулина короткого действия и аналогов инсулина человека ультракороткого действия среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа в количественном выражении.

Примечание. ИКД — инсулин короткого действия



■ Гларгин ■ Деглудек ■ Детемир ■ Инсулин изофан

Рисунок 3. Структура использования препаратов инсулина средней продолжительности действия и аналогов инсулина человека длительного и сверхдлительного действия среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа в количественном выражении.

Таблица 3. Терапевтический профиль потребления инсулинов по группам АТС-классификации в денежном и натуральном выражении

Название препарата, международное непатентованное название (МНН) (код АТС) (A10AB)	Назначений, кол-во	PDD, ЕД	Упаковок в год	Цена 1 упаковки с НДС, руб.	Стоимость 1 ЕД инсулина, руб.	Цена в год на всех пациентов, руб.
Инсулин и его аналоги короткого и ультракороткого действия	17 524					
1. Аналоги инсулина человека ультракороткого действия	16 601					
«Санофи-Авентис Дойчланд» ГмБХ (Германия)						
Инсулин глутизин (Апидра) A10AB06	3657					
- шприц-ручка 100 Ед/мл, 3 мл №5	3549	36,0	34 615	2257,42	1,50	78 140 593
- флаконы 100 Ед/мл, 10 мл №1	108	32,0	1388	1504,25	1,50	2 087 899
«Ново Нордиск А/С» (Дания)						
Инсулин аспарт (Новорапид) A10AB05	9670					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	1303	38,5	13 567	1779,25	1,19	24 139 085
- шприц-ручка 100 Ед/мл, 3 мл №5	8367	38,0	86 000	2209,46	1,47	190 013 560
«Эли Лилли Восток С.А.» (Швейцария)/«Лилли Франс» (Франция)						
Инсулин лизпро (Хумалог) A10AB04	3274					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	1307	37,2	13 153	1970,37	1,31	25 916 277
- шприц-ручка 100 Ед/мл, 3 мл №5	1967	38,8	20 594	1886,5	1,26	38 850 581
2. Инсулины человеческие короткого действия	923					
Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] A10AB01						
«Ново Нордиск А/С» (Дания) (Актрапид НМ)	190					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	148	29,6	1217	962,39	0,64	1 171 229
- флаконы 100 Ед/мл, 10 мл №1	42	26,6	463	478,63	0,48	221 606
ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» (Россия) (Бисулин Р)	239					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	176	31,9	1533	1248,03	0,83	1 913 230
- шприц-ручка 100 Ед/мл, 3 мл №5	5	25,6	35	1549,14	1,03	54 220
- флаконы 100 Ед/мл, 10 мл №1	58	30,5	716	644,7	0,64	461 605
«Эли Лилли Восток С.А.» (Швейцария)/«Лилли Франс» (Франция) (Хумулин Регуляр)	158					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	106	29,3	858	1215,5	0,81	1 042 899
- шприц-ручка 100 Ед/мл, 3 мл №5	8	40,6	88	1581,25	1,05	139 150
- флаконы 100 Ед/мл, 10 мл №1	44	26,0	474	575	0,58	272 550
«Санофи-Авентис Дойчланд» ГмБХ (Германия)/ЗАО «Санофи-Авентис Восток» (Россия) (Инсуман Рапид ГТ)	243					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	8	31,8	69	809	0,54	55 821
- шприц-ручка 100 Ед/мл, 3 мл №5	202	31,9	1763	1094,69	0,73	1 929 938
- флаконы 100 Ед/мл, 5 мл №5	33	28,0	741	1422	0,57	1 053 702
ООО «ГЕРОФАРМ» (Россия)/ОАО «Национальные биотехнологии» (Россия) (Ринсулин Р)	85					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	62	33	561	948,75	0,63	532 249
- шприц-ручка 100 Ед/мл, 3 мл №5	5	35,8	48	1512,5	1,01	72 600
- флаконы 100 Ед/мл, 10 мл №1	18	38,6	274	571,42	0,57	156 569
ООО «Завод Медсинтез» (Россия) (Росинсулин Р)	4					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	3	28	24	955,9	0,64	22 942
- флаконы 100 Ед/мл, 5 мл №5	1	12	11	1033,83	0,41	11 372
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» (Россия)/ЗАО «МФПДК»БИОТЭК» (Россия) (Генсулин Р)	4					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	4	29,0	32	1220,24	0,81	39 048

Окончание таблицы 3

Название препарата, международное непатентованное название (МНН) (код АТС) (A10AB)	Назначений, кол-во	PDD, ЕД	Упаковок в год	Цена 1 упаковки с НДС, руб.	Стоимость 1 ЕД инсулина, руб.	Цена в год на всех пациентов, руб.
Инсулины средней продолжительности действия и аналоги инсулина длительного действия	15 960					
1. Аналоги инсулина длительного действия	15 112					
«Санофи-Авентис Дойчланд» ГмБХ (Германия)						
Инсулин гларгин (Лантус) A10AE04	3207					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	68	26,6	468	2900	1,93	1 357 200
- шприц-ручка 100 Ед/мл, 3 мл №5	3139	27,0	22 021	3876,96	2,58	85 374 536
Инсулин гларгин (Туджео) A10AE04	6084					
- шприц-ручка 300 Ед/мл, 1,5 мл №5	6084	28,0	47 387	5862,83	2,61	277 821 925
«Ново Нордиск А/С» (Дания)						
Инсулин деглудек (Тресиба) A10AE06	2024					
- шприц-ручка 100 Ед/мл, 3 мл №5	2024	27,3	14 342	5173,34	3,45	74 196 042
«Ново Нордиск А/С» (Дания)						
Инсулин детемир (Левемир) A10AE05	3797					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	222	31,3	1773	2933,16	1,96	5 200 493
- шприц-ручка 100 Ед/мл, 3 мл №5	3575		28 873	3112,56	2,08	89 868 945
2. Инсулин средней продолжительности действия	848					
Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] A10AC01						
ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» (Россия) (Биосулин Н)	227					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	182	32,0	1488	1279,12	0,85	1 903 331
- шприц-ручка 100 Ед/мл, 3 мл №5	5	32	41	1583,1	1,06	64 907
- флаконы 100 Ед/мл, 10 мл №1	40	29,9	456	680,03	0,68	310 094
«Санофи-Авентис Дойчланд» ГмБХ (Германия)/ЗАО «Санофи-Авентис Восток» (Россия) (Инсуман Базал ГТ)	214					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	9	29	68	1389	0,93	94 452
- шприц-ручка 100 Ед/мл, 3 мл №5	179	30	1386	1782	1,19	2 469 852
- флаконы 100 Ед/мл, 5 мл №5	26	22	220	1428	0,57	314 160
«Ново Нордиск А/С» (Дания) (Протафан НМ)	166					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	124	27,4	878	962,34	0,64	844 935
- флаконы 100 Ед/мл, 10 мл №1	42	24,2	392	479,16	0,48	187 831
ООО «ГЕРОФАРМ» (Россия)/ОАО «Национальные биотехнологии» (Россия) (Ринсулин НПХ)	68					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	48	34,3	421	948,75	0,63	399 424
- шприц-ручка 100 Ед/мл, 3 мл №5	3	38,7	29	1512,5	1,01	43 863
- флаконы 100 Ед/мл, 10 мл №1	17	28,9	188	571,42	0,57	107 427
ООО «Завод Медсинтез» (Россия) (Росинсулин С)	1					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	1	34	9	959,72	0,64	8637
«Эли Лилли Восток С.А.» (Швейцария)/«Лилли Франс» (Франция) (Хумулин НПХ)	172					
- картридж 100 Ед/мл, 3 мл №5	132	29,4	993	1177	0,78	1 168 761
- шприц-ручка 100 Ед/мл, 3 мл №5	6	23,3	36	1581,25	1,05	56 925
- флаконы 100 Ед/мл, 10 мл №1	34	31,7	411	511	0,51	210 021
Общая стоимость	33 484					910 302 483
Стоимость инсулина короткого и ультракороткого действия						368 298 724
Средняя стоимость на 1 человека в год						21 017
Стоимость инсулина средней продолжительности действия и длительного действия						542 003 760
Средняя стоимость на 1 человека в год						33 960
Средняя стоимость инсулинотерапии на 1 человека в год (руб.)						54 977

Примечания. 1 — PDD (Prescribed Daily Dose) — средняя назначенная суточная доза, характеризующая средний показатель потребления лекарственного препарата в день пациентом в реальной клинической практике.

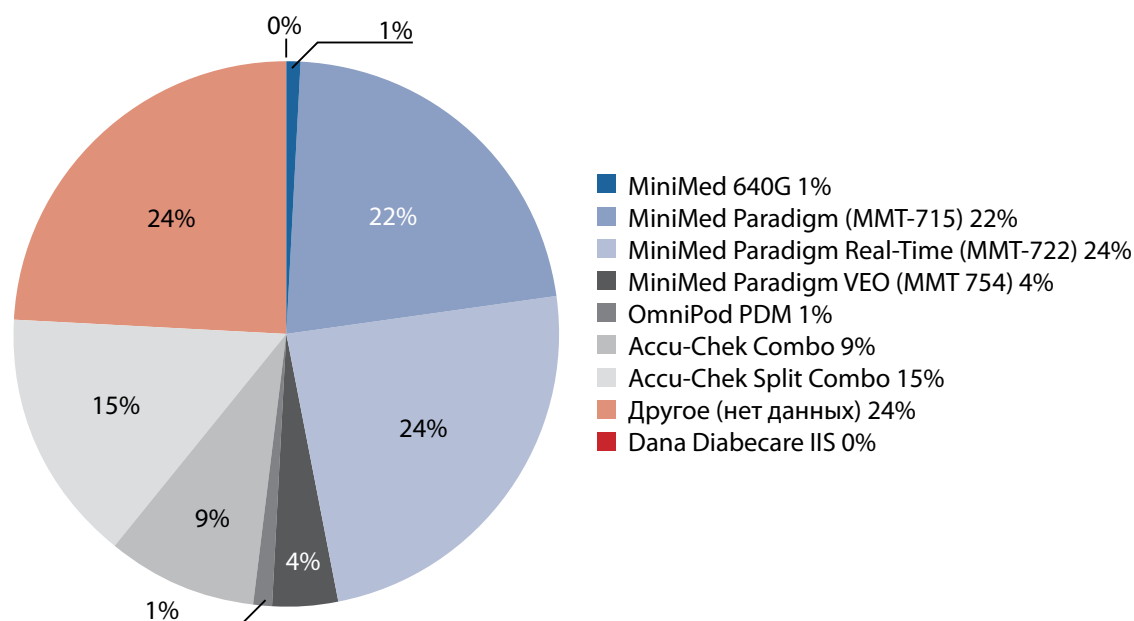


Рисунок 4. Структура использования инсулиновых дозаторов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

В терапии СД1 преимущественно использовались инсулиновые дозаторы производства компании Medtronic (51%) и Accu-Chek (24%), в 24% случаев вид дозатора не был указан в базе данных ФРСД. Структура использования различных инсулиновых дозаторов представлена на рис. 4.

В исследуемой когорте пациентов с СД1 данный вариант терапии инсулином в режиме НПИИ получали 1511 (8,6%) человек. В 70% случаев при проведении НПИИ применялся инсулиновый аналог ультракороткого действия Новорапид®, в 22% — Хумалог® и в 8% случаев — инсулин Апидра®.

Средняя стоимость препаратов ИУКД в режиме НПИИ составила 31 822 руб. на 1 пациента с СД1 в год. Наиболее часто использовался инсулиновый дозатор Medtronic Minimed Paradigm Real Time MMT-722 (24%), который позволяет определять уровень глюкозы в крови при помощи специального беспроводного устройства. Самая современная модель Medtronic MiniMed 640G в 2021 г. была доступна 1% пациентов с СД1. При использовании с сенсором данная система позволяет останавливать подачу инсулина при низком уровне гликемии. Аналогичной функцией обладает и модель MMT-754. Модель Medtronic Minimed Paradigm 715 использовали 22% пациентов. Данный инсулиновый дозатор не имеет дополнительных функций.

Также для проведения помповой инсулинотерапии применялись инсулиновые дозаторы Accu Check. Удобство этих помп обеспечивается применением беспроводного пульта, что позволяет осуществлять дистанционное введение инсулина. Инсулиновая помпа Accu Chek Spirit Combo идентична помпе, входящей в состав системы Accu Chek Combo. Единственным отличием является отсутствие портативного экспресс-анализатора Accu Chek Performa. Также в единичных случаях пациенты использовали помпы DANA Diabecare IIS корейской компании SOOIL, которая на настоящий момент имеет более современные модели, а также новейшую помпу OmniPod компании Insulet, преимущество которой заключается в беспроводном введении инсулина.

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями 2021 г. для пациентов с СД1 препаратами выбора являются аналоги генно-инженерного инсулина человека [2]. Использование инсулиновых аналогов существенно повышает качество жизни пациентов [14], а также ассоциируется с более низкой частотой гипогликемических состояний, особенно ночных и тяжелых гипогликемий [15–17]. Основной причиной более безопасного профиля действия современных аналогов инсулина длительного и сверхдлительного действия является их более стабильный профиль действия и меньшая вариабельность гликемии в течение дня и изо дня в день.

Согласно результатам исследования, большинство пациентов (95%) когорты получали аналоги инсулина человека при проведении базис-болюсной инсулинотерапии в режиме МИИ, при проведении помповой инсулинотерапии все пациенты использовали ИУКД, что соответствует существующим стандартам лечения.

При использовании базис-болюсной инсулинотерапии более высокие затраты приходились на базальный инсулин. При этом стоимость различных базальных аналогов инсулина различалась значительно (наименее дорогой — инсулин детемир, наиболее дорогой — инсулин деглудек), в отличие от ультракоротких аналогов, стоимость которых была сопоставима.

PDD значительно варьировала среди пациентов, однако в среднем значимо не отличалась в подгруппах инсулинов. Средняя назначаемая доза для инсулинов УКД составила 37 Ед, для ИКД — 31 Ед, для инсулинов длительного действия — 28 Ед, а для инсулинов средней продолжительности действия — 30 Ед.

Средняя стоимость инсулинотерапии на 1 чел. с СД1 на базис-болюсной инсулинотерапии в год составила 54 977 руб. При этом стоимость базального инсулина оказалась примерно в 1,5 раза выше стоимости болюсного. Среди ИУКД наименьшая стоимость на единицу препарата оказалась у инсулина лизпро (Хумалог) для шприц-ручек и у инсулина аспарт (Новорапид) для картриджей.

Среди аналоговых инсулинов длительного и сверхдлительного действия наименее затратным вариантом оказался инсулин детемир (Левемир), наиболее затратным — инсулин деглудек (Тресиба).

Одним из суррогатных критериев оценки эффективности проводимой инсулинотерапии является уровень HbA_{1c} . Следует отметить, что данный показатель был исследован и внесен в базу данных ФРСД у 95% пациентов с СД1, проживающих в Москве. При этом оценка данного параметра проводилась лабораторным методом, стандартизованным в соответствии с DCCT и NGSP (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT, и The National Glycohemoglobin Standardization Programme, NGSP) [2].

Для взрослых пациентов с СД1 оптимальным целевым показателем лечения является уровень HbA_{1c} менее 7,0% [2]. Уровень $HbA_{1c} < 7,0\%$ был достигнут у 34,5% пациентов, у 38% пациентов он находился в диапазоне 7,0–8,0% и у 28% пациентов — $> 8,0\%$. При сравнении показателя уровня HbA_{1c} (Me) в зависимости от способа введения инсулина в режимах МИИ и НПИИ в 3 различных возрастных группах пациентов с СД1 выявлены статистически значимые различия в возрастной группе от 26 до 49 лет: среди пациентов, находящихся на НПИИ, средний показатель HbA_{1c} был достоверно ниже ($p < 0,05$) и составил 7,2% [6,7; 7,9], чем среди пациентов, получающих инсулин в режиме МИИ, — 7,4% [6,8; 8,2].

Если сравнивать результаты регистровых исследований, проведенных в других странах (регистр США, Германии и Австрии), то характеристика пациентов значительно не различалась: в США женщин с СД1 было 52%, в Германии и Австрии аналогичный показатель составил 47%. В США среднее значение HbA_{1c} (%) в возрастных группах 18–25, 26–49, 50 лет и старше составило $8,9 \pm 1,9$, $7,8 \pm 1,5$, $7,7 \pm 1,2$ соответственно. В немецко-австрийском регистре аналогичный показатель составил $8,1 \pm 1,7$, $7,8 \pm 1,5$, $7,4 \pm 1,3$ [18, 19]. Также, по данным регистра США, только 21% взрослых достигли целевого показателя $< 7,0\%$, а 37% взрослых — $< 7,5\%$, причем увеличение уровня HbA_{1c} с течением времени наблюдалось преимущественно у подростков и молодых взрослых, а средний уровень HbA_{1c} был выше в 2016–2018 гг. по сравнению с 2010–2012 гг.

По данным регистра Германии и Австрии, HbA_{1c} менее 7,0% был у 32,8% пациентов. Также был отмечен более высокий уровень HbA_{1c} у пользователей инъекций по сравнению с пользователями помпы в возрастной группе от 30 до < 50 лет. В странах Африки в тот же период времени HbA_{1c} был ниже 7% у 16,6% [19, 20].

Таким образом, при сравнении достигнутых результатов среднего уровня HbA_{1c} как одного из критериев эффективности гликемического контроля в исследуемой когорте пациентов с СД1 с аналогичными показателями среднего уровня HbA_{1c} в других странах, можно сделать вывод о том, что, по данным московского сегмента ФРСД, HbA_{1c} определенный в 2020 г. у 95% пациентов, в целом был лучше во всех группах пациентов. Данный показатель может служить одним из критериев оценки качества оказания специализированной медицинской помощи пациентам.

НПИИ является наиболее физиологичным методом доставки инсулина в организм. Проведенные ранее исследования подтверждают существенные клинические преимущества данного метода введения инсулина: пациенты, применяющие НПИИ, имеют лучший гликеми-

ческий контроль, меньшую вариабельность гликемии, у них реже случаются гипогликемические состояния, снижается риск осложнений СД, а также улучшаются качество жизни и удовлетворенность лечением [21, 22].

В то же время режим помповой инсулинотерапии является более дорогим по сравнению с применением инсулина в режиме МИИ с помощью инсулиновых шприц-ручек. Прямые медицинские затраты связаны с покупкой помпы, ее амортизацией и расходными материалами (инфузионные наборы), которые вносят наибольший вклад в среднегодовую стоимость НПИИ. Другие затраты включают обслуживание помпы и обучение ее правильному использованию. Все ранее проведенные зарубежные и отечественные ФЭИ, посвященные сравнению двух медицинских технологий введения инсулина — НПИИ и МИИ при СД1, приводили к следующему выводу: использование помпы (в сочетании с использованием препаратов ИУКД) более дорогостоящее, чем режим МИИ. При этом дополнительные затраты могут частично компенсироваться более успешным контролем гликемии и в дальнейшем приводить к предотвращению развития осложнений СД, а также улучшению качества жизни пациентов и увеличению ее продолжительности [23]. Важно отметить, что затраты на помповую инсулинотерапию частично нивелируются ее длительным сроком использования (обычно около 4 лет) и, как было отмечено в ряде исследований, снижением суточной дозы инсулина на 20–30%, что приводит к снижению прямых медицинских затрат на препараты инсулина [24]. В целом применение инсулиновых помп может быть экономически эффективно в некоторых группах пациентов, включая детей, подростков и беременных [21].

В задачи нашего исследования не входил расчет средней стоимости помповой терапии (информация о потреблении расходных материалов для НПИИ на каждого пациента в базе данных ФРСД отсутствует). Число пациентов, находившихся в 2020 г. на НПИИ, составило 8,6%, тогда как остальные вводили инсулин с помощью инсулиновых шприц-ручек в режиме МИИ.

С каждым годом в нашей стране постепенно увеличивается число пациентов, находящихся на НПИИ. Однако приоритет отдается определенным категориям пациентов, включая детей и подростков, беременных, пациентов с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе. В экономически развитых странах наибольшее число лиц, получающих НПИИ, живут в США (62%), по данным регистра Германии/Австрии, 29,4% пациентов с СД1 находятся на помповой терапии. Причем во всех этих странах наиболее часто для помповой инсулинотерапии применяются помпы фирмы Medtronic [25, 26]. Тем не менее вопрос о целесообразности применения помповой инсулинотерапии для всех пациентов с СД1 требует дальнейшего изучения с учетом данных, полученных при проведении клинико-экономического анализа.

Проведенное нами сравнение среднего уровня HbA_{1c} в различных возрастных группах среди 2-х групп пациентов, находящихся на МИИ и НПИИ, позволило сделать вывод, что при значительно большем уровне затрат на проведение инсулинотерапии с использованием НПИИ только некоторые категории пациентов исследуемой когорты (пациенты моложе 50 лет, чаще женщины) имели статистически значимые различия данного показателя. Однако если допустить сокращение уровня HbA_{1c} на 1,2%

у определенных групп пациентов, то большинство ранее проведенных клинико-экономических исследований показывает, что применение НПИИ является не только клинически, но и экономически эффективной стратегией [27, 28].

В то же время средний уровень HbA_{1c} является не единственным критерием качества гликемического контроля. Важными параметрами эффективности проведения НПИИ являются время нахождения в целевом диапазоне, а также число гипогликемических эпизодов. Если учесть затраты на вызов скорой медицинской помощи и затраты, обусловленные утратой производительности труда, то использование НПИИ у пациентов с высоким риском гипогликемий становится экономически оправданным. К сожалению, данные критерии в настоящее время нет возможности оценить на основе базы данных ФРСД. С этой целью для более глубокого анализа необходимы дальнейшие наблюдательные и проспективные ФЭИ, учитывающие схему инсулинотерапии, стоимость расходных материалов для введения инсулина и проведения самоконтроля, частоту гипогликемических состояний и связанных с ними госпитализаций, учитывающие качество жизни пациентов, удовлетворенность лечением и ряд других факторов. В конечном счете наиболее важными критериями эффективности должны стать число предотвращенных осложнений СД и продолжительность качественной жизни пациентов.

Ограничения исследования

В настоящее время информация о потреблении расходных материалов (инфузионных наборов) и средств самоконтроля гликемии в ФРСД не представлена, что ограничивает возможность оценки средневзвешенной стоимости лечения 1 пациента с СД в год.

Направления дальнейших исследований

Для более глубокого анализа необходимы дальнейшие регистровые и наблюдательные ФЭИ, учитывающие схему терапии, стоимость расходных материалов для самоконтроля и введения инсулина, частоту госпитализаций, связанных с развитием осложнений СД, и другие факторы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа данных ФРСД можно заключить, что большинство взрослых пациентов с СД1, проживающих в Москве (90%), получали базис-болюсную инсулинотерапию инсулиновыми аналогами, которые вводились с помощью шприц-ручек, что соответствует существующим стандартам лечения.

Средняя назначенная суточная доза инсулина значимо не отличалась в подгруппах инсулина: для ИУКД

составила 37 Ед, для ИКД — 31 Ед, для инсулинов длительного действия — 28 Ед, для инсулинов средней продолжительности действия — 30 Ед. Медиана PDD для ИУКД среди пациентов на НПИИ составила 60 Ед.

Средневзвешенная стоимость инсулинотерапии на 1 пациента с СД1 на МИИ в 2020 г. составила 54 977 руб. Затраты на лечение базальным инсулином на 1 пациента в год были примерно в 1,5 раза выше затрат на болюсный инсулин при проведении инсулинотерапии в режиме МИИ (33 960 руб. и 21 017 руб. соответственно). Средневзвешенная стоимость ИУКД на 1 пациента в год на НПИИ составила 31 822 руб.

В исследуемый временной период средний уровень HbA_{1c} определялся у 95% пациентов с СД1. У 34,5% пациентов HbA_{1c} был $<7\%$, неудовлетворительная компенсация заболевания — у 28% ($HbA_{1c} >8\%$). Доля пациентов, достигающих целей гликемического контроля в исследуемой когорте, сопоставима с аналогичными показателями HbA_{1c} согласно опубликованным данным, полученным на основе регистров больных диабетом в других экономически развитых странах.

Доля пациентов в нашей стране, получающих помповую инсулинотерапию при СД1, остается небольшой, хотя в последние годы отмечается устойчивая тенденция к росту использования данной медицинской технологии. Основным барьером является экономический фактор. В то же время ряд проведенных ФЭИ демонстрирует не только клинические, но и экономические преимущества помповой инсулинотерапии, особенно в определенных группах пациентов с частыми гипогликемическими событиями, у детей и подростков. Для более глубокого анализа необходимы дальнейшие регистровые и наблюдательные ФЭИ, учитывающие дополнительные факторы, включая продолжительность качественной жизни пациентов и частоту развития осложнений с позиции клинико-экономического анализа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнялась по инициативе авторов без привлечения внешних источников финансирования.

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

Участие авторов. Демидов Н.А., Калашникова М.Ф. Кантемирова М.А. — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Анциферов М.Б. — финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. [Global report on diabetes. Zheneva: World Health Organization; 2018. (In Russ.).]
2. 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 (10-th edition). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
3. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes — 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(S1):S98-S110. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
4. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/ Epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>
5. Evans SJW. An agenda for UK clinical pharmacology: Pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(6):973-978. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04248.x>

6. Чеберда А.Е. Исследования потребления лекарственных средств // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — №1. — С. 42-45. [Cheberda AE. Drug utilization research. *Good clinical practice*. 2017;(1):42-45. (In Russ.).]
7. Рачина С.А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению // *Фармакоэкономика*. — 2015. — Т. 7. — №1. — С. 33-38. [Rachina SA, Kozlov RS, Belkova YuA. Pharmacoepidemiology: from theory to practice. *Farmakoeconomika*. 2014;7(1):33-39. (In Russ.).]
8. Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Сунцов Ю.И., и др. Фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств у больных сахарным диабетом 2 типа в городе Москве // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №2. — С. 32-46. [Kalashnikova MF, Belousov DYU. Suntsov Yul, et al. Pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic analyses of the utilization of hypoglycaemic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus in Moscow. *Diabetes mellitus*. 2015;18(2):32-46. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2015232-46>
9. Омельяновский В., Авксентьева М., Деркач Е., Свешникова Н. Анализ стоимости болезни — проблемы и пути решения // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — №3. — С. 6-12. [Omel'yanovskii V, Avksent'eva M, Derkach E, Sveshnikova N. Analysis of the cost of the disease — problems and solutions. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(3):6-12. (In Russ.).]
10. World Health Organization. *Introduction to Drug Utilization Research / WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services*. World Health Organization; 2003.
11. Постановление Правительства РФ от 30.07.1994. №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» (с изменениями и дополнениями), Приложение №1. [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 30.07.1994. №890 «O gosudarstvennoi podderzhke razvitiia meditsinskoi promyshlennosti i uluchshenii obespecheniia naseleniia i uchrezhdenii zdravookhraneniia lekarstvennymi sredstvami i izdeli-ami meditsinskogo naznacheniia» (s izmeneniiami i dopolneniiami), Prilozhenie №1. (In Russ.).] Доступно по: <https://base.garant.ru/101268/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/?ysclid=I91mx3u-mit49201944>. Ссылка активна на 28.09.2023.
12. Информация о зарегистрированных предельных отпускных ценах производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, об установленных в городе Москве предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к установленным производителями лекарственных препаратов фактическим отпускным ценам на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, а также о сумме зарегистрированных предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, установленных в городе Москве предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок и налога на добавленную стоимость. [Informatsiia o zaregistrirrovannykh predel'nykh otpusknykh tsenakh proizvoitelei na lekarstvennye preparaty, vkluchennye v perechen' ZhNVLP, ob ustanovlennnykh v gorode Moskve predel'nykh razmerakh optovykh nadbavok i predel'nykh razmerakh roznichnykh nadbavok k ustanovlennym proizvoitelei na lekarstvennye preparaty fakticheskimi otpusknyimi tsenami na lekarstvennye preparaty, vkluchennye v perechen' ZhNVLP, a takzhe o summe zaregistrirrovannykh predel'nykh otpusknykh tsen proizvoitelei na lekarstvennye preparaty, vkluchennye v perechen' ZhNVLP, ustanovlennnykh v gorode Moskve predel'nykh razmerakh optovykh nadbavok i predel'nykh razmerakh roznichnykh nadbavok i naloga na dobavlennoiui stoimost'. (In Russ.).] Доступно по: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/citizens/health/drugs.html>. Ссылка активна на 28.09.2023.
13. Васькова Л.Б., Тяпкина М.В., Колосов В.В. Современная методология ВОЗ для оценки потребления лекарственных препаратов в стационаре // *Фармакоэкономика*. — 2012. — №2. — С. 55-59. [Vas'kova LB, Tiapkina MV, Kolosov VV. Sovremennaia metodologiya VOZ dlia otsenki potrebleniia lekarstvennykh preparatov v statsionare. *Farmakoeconomika*. 2012;(2):55-59. (In Russ.).]
14. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2009;180(4):385-397. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.081041>
15. Evans M, Wolden M, Gundgaard J, et al. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. *J Med Econ*. 2015;18(1):56-68. doi: <https://doi.org/10.3111/13696998.2014.971160>
16. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инсулин деглудек — новый аналог инсулина сверхдлительного действия // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №2. — С. 91-104. [Dedov II, Shestakova MV. Insulin degludec is a new ultra-long-acting insulin analogue. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):91-104. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014291-104>
17. Аметов А.С., Невольникова А.О., Мишра О.А., Голубева Л.Б. Гларгин 300 ЕД/мл (Туджео) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в реальной амбулаторной практике: клинические особенности практического применения // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2017. — №3. — С. 53-63. [Ametov AS, Nevol'nikova AO, Mishra OA, Golubeva LB. Glargine 300 IU/ml (Toujeo) in patients with diabetes mellitus type 1 in a real outpatient practice: clinical features of practical use. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2017;(3):51-63. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2017-00031>
18. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):66-72. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384>
19. Hermann JM, Miller KM, Hofer SE, et al. T1D Exchange Clinic Network and the DPV initiative. The Transatlantic HbA1c gap: differences in glycaemic control across the lifespan between people included in the US T1D Exchange Registry and those included in the German/Austrian DPV registry. *Diabet Med*. 2020;37(5):848-855. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14148>
20. Mbanya JC, Naidoo P, Kolawole BA, et al. Management of adult patients with type 1 diabetes mellitus in Africa: A post-hoc cohort analysis of 12 African countries participating in the International Diabetes Management Practices Study (Wave 7). *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25):e20553. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020553>
21. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):21-39. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2653>
22. Petkova E, Petkova V, Konstantinova M, Petrova G. Economic evaluation of continuous subcutaneous insulin infusion for children with diabetes — a pilot study: CSII application for children — economic evaluation. *BMC Pediatr*. 2013;13(1):155. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-155>
23. Толкушин А.Г. Обзор фармакоэкономических исследований помповой инсулинотерапии сахарного диабета // *Фарматека*. — 2016. — №5. — С. 89-95. [Tolkushin AG. Overview of pharmacoeconomic studies of insulin pump therapy in diabetes mellitus. *Pharmateca*. 2016(5):89-95. (In Russ.).]
24. Михайлова Е.Г. Фармакоэкономическая модель помповой инсулинотерапии у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // *Лечащий врач*. — 2011. — №11. [Mikhailova EG. Farmakoeconomicheskaiia model' pompovoi insulinoiterapii u detei i podrostkov s sakharным diabetom 1-go tipa. *Lechashchii vrach*. 2011;(11). (In Russ.).]
25. Curtis LR, Alington K, Partridge HL. Insulin pumps: are services and health equity undermining technological progression? *Pract Diabetes*. 2021;38(4):27-32. doi: <https://doi.org/10.1002/pdi.2349>
26. Ягудина Р.И., Костина Е.О. Фармакоэкономический анализ непрерывной подкожной инфузии инсулина в сравнении с многократными инъекциями инсулина в лечении пациентов с сахарным диабетом 1 типа в условиях здравоохранения Российской Федерации // *Фармакоэкономика: Теория и практика*. — 2019. — Т. 7. — №2. — С. 17-21. [Yagudina RI, Kostina EO. Pharmacoeconomic analysis of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injection in the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2019;7(2):17-21. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.30809/phe.2.2019.3>

27. Cummins E, Royle P, Snaith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2010;14(11). doi: <https://doi.org/10.3310/hta14110>

28. Martins LEG, Neves ALD, Tenório FS, Cunha TS. Costs of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple-dose insulin therapies for type 1 diabetes mellitus: a review of health economics studies. *Rev Interfaces Saúde, Humanas e Tecnol*. 2021;9(2):1034-1046. doi: <https://doi.org/10.16891/2317-434X.v9.e2.a2021.pp1034-1046>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кантемирова Мария Алексеевна**, врач-эндокринолог [**Maria K. Kantemirova**, MD]; адрес: Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5 [address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr-d, 5]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7425-8918>; eLibrary SPIN: 1617-2644; e-mail: maria.kant@mail.ru

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

Демидов Николай Александрович, 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

Калашникова Марина Фёдоровна, д.м.н., профессор [Marina F. Kalashnikova, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 3777-4087; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7924-8687>; e-mail: marina_kalash@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Анциферов М.Б., Кантемирова М.А., Демидов Н.А., Калашникова М.Ф. Фармакоэпидемиологический анализ инсулино-терапии сахарного диабета 1 типа (по данным Московского сегмента Федерального регистра сахарного диабета) // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 427-438. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12962>

TO CITE THIS ARTICLE:

Antsiferov MB, Kantemirova MA, Demidov NA, Kalashnikova MF. Pharmacoeconomic analysis of type 1 diabetes mellitus insulin therapy (According to the Moscow segment of the State Register of Diabetes Mellitus). *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):427-438. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12962>

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

© Е.В. Покровская*, Е.А. Шестакова, М.В. Шестакова

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

ОБОСНОВАНИЕ. Одной из важнейших функций эндотелия является поддержание гомеостаза организма человека. На сегодняшний день сформулирована концепция, согласно которой, эндотелиальная дисфункция является центральным звеном в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наличие сахарного диабета (СД) значительно увеличивает риски ССЗ. Часто СД 2 типа (СД2) наблюдается при избыточной массе тела, однако существует популяция лиц с ожирением, у которых в течение длительного времени не развивается СД2.

ЦЕЛЬ. Сравнить уровень маркеров эндотелиальной дисфункции в двух группах лиц с ожирением (без СД2 и с СД2), а также оценить влияние приема антидиабетических кардиопротективных препаратов (агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 (иНГЛТ-2)) на данные маркеры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В данное исследование были включены 2 группы пациентов с ожирением, одна из которых не имела нарушений углеводного обмена, вторая страдала СД2. Оценивались маркеры эндотелиальной дисфункции: фактор фон Виллебранда, сосудистый эндотелиальный фактор роста А, растворимый Е-селектин (sE-selectin), растворимая молекула межклеточной адгезии-1.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Получено значимое повышение уровня sE-Selectin в группе пациентов с ожирением и СД2 по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена (46,65 [36,23; 66,66] vs 33,05 [22,1; 53,31] нг/мл). Различий по уровням маркеров эндотелиальной дисфункции в подгруппах пациентов с СД2 с уровнем гликированного гемоглобина $\leq 8\%$ и $> 8\%$ обнаружено не было. Также не отмечено влияние назначения кардиопротективных препаратов (иНГЛТ-2 и/или арГПП-1) на исследуемые показатели функции эндотелия у лиц с СД2, по результатам значимых корреляций маркеров эндотелиальной дисфункции не получено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Мы предполагаем, что повышение уровня sE-selectin может являться ранним маркером эндотелиальной дисфункции у лиц с ожирением и СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндотелиальная дисфункция; сахарный диабет 2 типа; ожирение; метаболически здоровое ожирение; фактор фон Виллебранда (VWF); сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A); растворимый Е-селектин (sE-selectin); растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM1).

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS OR NORMOGLYCEMIA: ASSESSMENT OF SPECIFIC MARKERS

© Elena V. Pokrovskaya*, Ekaterina A. Shestakova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: One of the function of the endothelium is the maintenance of body's homeostasis. Endothelial dysfunction is known to be profoundly implicated in the pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD). The presence of diabetes mellitus significantly increases the risks of CVD. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is often observed in obesity, however, there is a population of people with obesity, who do not develop T2DM for a long time.

AIM: To compare the level of markers of endothelial dysfunction in two groups of individuals (without T2DM and with T2DM), as well as to evaluate the impact of cardioprotective medication (GPP-1 and SGLT-2) on these markers.

MATERIALS AND METHODS: We recruited 2 groups of patients with obesity into this study: the 1st group with no carbohydrate metabolism disorders, the 2nd with T2DM. Several markers of endothelial dysfunction were evaluated: human von Willebrand factor (VWF), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), soluble form E-selectin (sE-selectin), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM1).

RESULTS: A significant increase in sE-Selectin was seen in the group of patients with obesity and T2DM compared with those without carbohydrate metabolism disorders (46.65 [36.23; 66.66] vs 33.05 [22.1; 53.31] ng/ml). There were no differences in the level of markers of endothelial dysfunction in the subgroups of patients with T2DM with HbA1c $< 8\%$ and $> 8\%$. There was also no effect of cardioprotective drugs (SGLT-2 and / or GPP-1) on any of endothelial dysfunction markers in individuals with T2DM.

CONCLUSION: We suggest that an increase in sE-selectin may be an early marker of endothelial dysfunction in obese individuals and T2DM.

KEYWORDS: endothelial dysfunction; type 2 diabetes mellitus; obesity; metabolically healthy obesity; human von Willebrand factor (VWF); vascular endothelial growth factor A (VEGF-A); soluble form E-selectin (sE-selectin); soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM1)

ОБОСНОВАНИЕ

За последние 50 лет во всем мире произошло значительное увеличение распространенности ожирения, которое является основным фактором риска развития ряда неинфекционных заболеваний, в первую очередь сахарного диабета 2 типа (СД2). Патогенез СД2 и ожирения сходен, они имеют общие пути развития инсулинорезистентности, окислительного стресса, а также протромботических и провоспалительных паттернов [1, 2]. Оба состояния тесно связаны с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и атеросклероза, которые являются основной причиной высокого риска ранней смерти у этих пациентов [3, 4]. В то же время данные клинических исследований показали, что у части пациентов (10–30%) даже длительное наличие ожирения, в том числе морбидного, не сопровождается развитием СД2, что привело к концепции метаболически здорового ожирения (МЗО). Согласно данной концепции, группа людей с МЗО не имеет явных кардиометаболических нарушений [5, 6]. Точные механизмы, ответственные за сохранение метаболического здоровья у людей с МЗО, неизвестны. Выраженность эндотелиальной дисфункции может являться дифференцирующим фактором между состояниями МЗО и ожирением с СД2 [7–9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования являлись сравнение уровней маркеров эндотелиальной дисфункции в двух группах лиц (без СД2 и с СД2), а также оценка влияния приема антидиабетических кардиопротективных препаратов (ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 типа (арГПП-1)) на данные маркеры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. 01.08.2022–30.10.2023 гг.

Изучаемые группы (одна или несколько)

Изучались 2 группы больных:

1. С ожирением и СД2.
2. С ожирением без СД2 и других нарушений углеводного обмена.

Группа «1»

Критерии включения.

1. ИМТ ≥ 30 кг/м².
2. Наличие диагноза СД2.
3. Возраст ≥ 35 лет.
4. Подписанное информированное согласие.

Группа «2»

Критерии включения.

1. ИМТ ≥ 30 кг/м².
2. Отсутствие нарушений углеводного обмена.
3. Возраст ≥ 35 лет.
4. Подписанное информированное согласие.

Критерии исключения.

1. СД 1 типа.
2. Уровень гемоглобина менее 70 г/л.

3. Расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м².
4. Острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда в течение последних 6 мес.
5. Онкологические заболевания.
6. Беременность или период лактации.
7. Отсутствие возможности у пациента осуществлять запланированные визиты для проведения исследований.

Дизайн исследования

Одномоментное когортное одноцентровое исследование.

Методы

Все пациенты были зарегистрированы в электронной базе данных учреждения и имели амбулаторную или стационарную карту, а также подписали добровольное информированное согласие на взятие образцов крови.

Всем пациентам было проведено общеклиническое и лабораторное обследование. Общеклиническое обследование включало измерение роста, массы тела, расчет ИМТ по формуле отношения массы тела в килограммах к квадратному значению роста, выраженному в метрах (кг/м²).

Лабораторное обследование включало следующее.

1. Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Определение HbA_{1c} проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии HPLC (High performance liquid chromatography) на анализаторе BioRad (D-10) с использованием стандартных наборов BioRadD-10.
2. Биохимический анализ крови — липидный спектр (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды), глюкоза плазмы — выполнен на аппарате ARCHITECT 8000 с использованием коммерческих наборов фирмы Abbott.
3. Определение маркеров эндотелиальной дисфункции проводилось в сыворотке крови с использованием ручных наборов ИФА SIGMA (США): VWF (Human von Willebrand Factor, фактор фон Виллебранда), чувствительность 0,4 нг/мл; VEGF-A (Vascular endothelial growth factor A, сосудистый эндотелиальный фактор роста A), чувствительность 10 пг/мл; sE-Selectin (Soluble form E-Selectin, растворимый E-селектин), чувствительность 30 пг/мл; sICAM1 (Soluble intercellular adhesion molecule-1, растворимая молекула межклеточной адгезии-1), чувствительность 150 пг/мл.

Дополнительный анализ маркеров эндотелиальной дисфункции среди лиц с СД2

В рамках исследования пациенты с СД2 были разделены на подгруппы:

- с уровнем HbA_{1c} $\leq 8\%$ и $>8\%$;
- получающие кардиопротективную терапию (препараты из групп иНГЛТ-2 и/или арГПП-1) и любые другие антидиабетические препараты.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 13.3. Распределения количественных

Таблица 1. Сравнительная оценка основных общеклинических и биохимических показателей крови в двух группах пациентов

Показатель	СД2	Без СД	p
ИМТ, кг/м ²	39,65 [35,8; 43,6]	37,4 [34,3; 44,1]	0,319
Пол (муж/жен)	11/19	9/21	0,150 (χ^2)
Возраст, годы	53,5 [46,0; 59,0]	46 [36; 56]	0,164
HbA _{1c} , %	8,8 [7,2; 10,8]	5,7 [5,2; 5,8]	0,000
Хс общий, ммоль/л	5,26 [3,78; 5,83]	4,99 [4,58; 6,09]	0,706
ТГ, ммоль/л	2,08 [1,55; 2,74]	1,58 [1,04; 2,11]	0,023
ЛПНП, ммоль/л	3,26 [2,32; 4,10]	3,22 [2,70; 4,10]	0,918

Примечание. Данные количественных признаков представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3), качественных — в виде абсолютных частот. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни; сравнение качественных признаков выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Полу жирным выделены статистически значимые значения $p < 0,05$.

признаков представлены в виде медиан и межквартильного интервала (1 и 3 квартили) — Me [Q1; Q3]. U-критерий Манна–Уитни был применен для сравнения количественных данных двух независимых выборок. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) частот. Сравнение качественных переменных в независимых выборках выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистическая значимость различий устанавливалась при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола № 13 от 13 июля 2022 г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 2 группы пациентов с ожирением — контрольная группа без СД и лица с СД2 ($n=30$ в обеих группах). Сравнительные данные по антропометрическому и лабораторному обследованию приведены в табл. 1.

Обе группы были сопоставимы по ИМТ и возрасту. Группы закономерно отличались по уровню HbA_{1c}, а также по уровню триглицеридов, который был выше у лиц с СД2.

У пациентов также проводилась оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (табл. 2). Между контрольной группой и лицами с СД2 получены различия в уровне sE-Selectin, который был значимо выше в группе пациентов с СД2. По остальным показателям значимых различий не выявлено (табл. 2).

Дополнительный анализ

С целью оценки влияния гликемического контроля на параметры состояния эндотелия мы провели сравнительную оценку маркеров эндотелиальной дисфункции внутри группы пациентов с ожирением и СД2. Из нашей выборки сформирована подгруппа, включающая 16 человек с относительно удовлетворительной компенсацией углеводного обмена ($HbA_{1c} \leq 8\%$), и подгруппа, включающая 13 человек с декомпенсацией углеводного обмена ($HbA_{1c} > 8\%$). По результатам сравнения значимых различий всех четырех маркеров эндотелиальной дисфункции между двумя подгруппами обнаружено не было.

Также мы оценили маркеры эндотелиальной дисфункции в подгруппе пациентов, получающих кардиопротективные антидиабетические препараты. К данным препаратам относятся иНГЛТ-2 и арГПП-1. Для оценки влияния данных препаратов на маркеры эндотелиальной дисфункции группа лиц с СД2 была разделена на 2 подгруппы: 1 — лица, принимающие иНГЛТ-2 и/или арГПП-1, 2 — лица, принимающие любую сахароснижающую терапию, кроме иНГЛТ-2 и арГПП-1. Во второй подгруппе пациенты принимали различные комбинации бигуанидов, препаратов сульфонилмочевины, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, инсулинотерапию. По результатам сравнения двух подгрупп значимых различий в уровне маркеров эндотелиальной дисфункции не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция представляет собой ранний маркер метаболических заболеваний. Нарушение способности эндотелия продуцировать и высвободить вазоактивные медиаторы считается начальным

Таблица 2. Сравнительная характеристика маркеров эндотелиальной дисфункции в двух группах пациентов

Показатель	СД2	Без СД	p
sE-Selectin, нг/мл	46,65 [36,23; 66,66]	33,05 [22,1; 53,31]	0,019
sICAM-1, пг/мл	127,99 [103,40; 147,60]	122,65 [107,19; 140,32]	0,752
VEGF-A, пг/мл	34,01 [22,36; 64,32]	25,53 [10,22; 64,02]	0,331
VWF, нг/мл	12760 [8144; 20576]	8840 [5856; 15032]	0,057

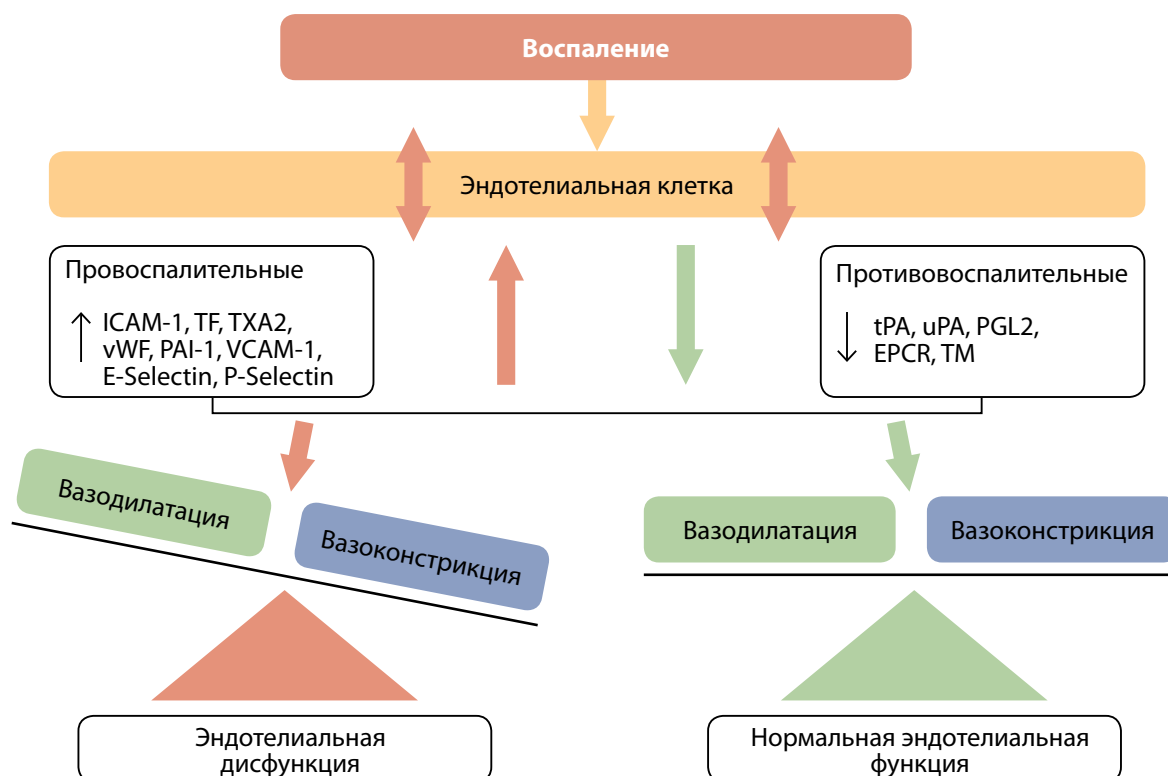


Рисунок 1. Механизмы дисфункции эндотелиальных клеток, связанные с воспалением (адаптировано из [12]).

признаком нарушения сосудистой активности при СД и способствует ускоренному прогрессированию атеросклеротических поражений [10].

При СД2 инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия вызывают дисбаланс экспрессии/активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), уменьшая количество субстратов/кофакторов eNOS и/или ускоряя превращение оксида азота (NO) в активные формы кислорода. Последствия заключаются в снижении сосудистой релаксации, повышенной экспрессии молекул адгезии, таких как VCAM-1 и E-Selectin, и более сильной предрасположенности к проатерогенным и воспалительным явлениям [11].

Механизмы дисфункции эндотелиальных клеток, связанные с воспалением, представлены на рис. 1.

Существует большое количество маркеров эндотелиальной дисфункции, изучение которых проводится более 20 лет. В когортном исследовании MONICA/KORA с целью прогнозирования возникновения СД2 и коронарных событий предложен набор 13 биомаркеров, связанных с воспалением, который состоит из белка острой фазы (CRP), цитокинов (IL-6, IL-18, TGF- β 1, MIF), хемокинов (MCP-1/CCL2, IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, RANTES/CCL5), адипокинов (адипонектин, лептин) и растворимых молекул адгезии (sE-Selectin, sICAM-1) [13]. Помимо вышеописанной панели биомаркеров в развитии эндотелиальной дисфункции участвуют: растворимые молекулы адгезии сосудистых клеток (sVCAM), растворимый Р-селектин (sP-с Selectin), асимметричный диметиларгинин (ADMA), окисленный липопротеин низкой плотности (oxLDL), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), VWF и С-реактивный белок (CRP), эндотелин 1 (ET-1), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкины (IL-1-6) [14].

В литературе отмечается, что эндотелиальная дисфункция наблюдается не только у лиц с развившимся

СД2, но и у лиц с ожирением без нарушений углеводного обмена [12, 15]. Однако сравнение выраженности продукции маркеров эндотелиальной дисфункции между двумя группами лиц с равной выраженностью ожирения, но разным статусом нарушений углеводного обмена не проводилось.

В нашем исследовании в обеих группах проводилась сравнительная оценка основных метаболических показателей (углеводный обмен, липидный спектр сыворотки крови), а также ряда маркеров эндотелиальной дисфункции (sE-Selectin, sICAM-1, VEGF-A, VWF).

ICAM-1

Молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) является членом суперсемейства иммуноглобулинов (Ig) и имеет решающее значение для остановки миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов в ткани. ICAM-1 конститутивно присутствует на эндотелиальных клетках, но его экспрессия увеличивается под действием провоспалительных цитокинов. Растворимая форма (sICAM-1) была измерена в различных жидкостях организма, при этом повышенные уровни наблюдались у пациентов с атеросклерозом, сердечной недостаточностью, заболеванием коронарных артерий и трансплантационной васкулопатией [16]. sE-Selectin и sICAM-1 часто используются в качестве биомаркеров системной активации эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца, а также при СД2. Сывороточные уровни sVCAM-1, sICAM-1 и sE-Selectin были выше у пациентов с СД2, чем в контрольной группе здоровых пациентов; уровни sVCAM-1 в сыворотке были выше у пациентов с СД2 и СС3 по сравнению с пациентами с СД2 без СС3. У больных СД2 с СС3 наблюдались значимые положительные ассоциации между уровнями sVCAM-1, sICAM-1 и sE-Selectin [17–19].

VEGF-A

Сосудистый эндотелиальный фактор роста A (VEGF-A или VEGF) представляет собой высококонсервативный секретируемый сигнальный белок, наиболее известный своей ролью в ангиогенезе [20]. VEGF является членом семейства белков, включающего VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и плацентарный фактор роста (PlGF). Хотя существует несколько родственных генов, основное внимание сосредоточено на VEGF-A из-за его ключевой роли в регуляции ангиогенеза. Опосредованные VEGF патогенные эффекты в первую очередь связаны с его влиянием на проницаемость сосудов и неоваскуляризацию [21]. Взаимодействие между VEGF и его рецептором активирует остаток тирозина, находящегося в интрацитоплазматической части рецептора, и запускает различные сигнальные каскады в эндотелиальных клетках, такие как пролиферация, миграция и увеличение сосудистой проницаемости [22]. VEGF является ключевым фактором в поддержании нормальной функции эндотелия в физиологических условиях; однако высокие концентрации VEGF вызывают аномальный ангиогенез [23]. Гипергликемия при СД2 способствует избыточному образованию VEGF в сыворотке, таким образом, существует прямая связь между увеличением VEGF и уровнем HbA_{1c}, что было показано в ряде исследований [24–27]. Клинические исследования у пациентов с СД установили ключевую роль VEGF в возникновении и прогрессировании диабетической ретинопатии (ДР): индуцированное диабетом повышение уровня VEGF считается биомаркером тяжести ДР. Это привело к разработке специфических антител против VEGF (анти-VEGF) для успешного интравитреального лечения пролиферативной ретинопатии и диабетического макулярного отека [28, 29].

Фактор фон Виллебранда (VWF)

Фактор фон Виллебранда (VWF) — мультимерный гликопротеин, который необходим для тромбоцитарнозависимого первичного гемостаза. Высокомолекулярные мультимеры VWF циркулируют и связываются с коллагеном и тромбоцитами, помогая образовывать тромбы при особом взаимодействии с субэндотелиальными рецепторами, вызывая первичный гемостаз [30, 31]. Дефицит VWF вызывает нарушение свертываемости крови, называемое болезнью фон Виллебранда, а повышение его концентрации в сыворотке крови связывают с заболеваниями, характеризующимися повышенным тромбообразованием (ССЗ, СД2) [32]. Предположено, что комплексный механизм, включающий прогрессирующее повреждение клеток эндотелия сосудов и хроническую гипергликемию на фоне повышения функции фактора VWF, способствует прогрессированию ССЗ при СД2. Предлагалось использование VWF в качестве гемостатического маркера эндотелиальной дисфункции для уточнения оценки сердечно-сосудистого риска и ожидаемой пользы от антитромботических средств [33, 34].

E-Selectin

Селектины представляют собой ключевое семейство молекул клеточной адгезии, которое включает се-

лектины С-типа, P-Selectin, хранящийся в тромбоцитах и эндотелиальных клетках, L-Selectin, представленный в лейкоцитах, и E-Selectin, экспрессируемый в эндотелии. E-Selectin, L-Selectin и P-Selectin также существуют в растворимых формах и могут быть измерены в крови для характеристики состояния эндотелия и тромбоцитов [35]. E-Selectin представляет собой рецептор адгезии, участвующий в замедлении свертывания лейкоцитов, его экспрессия ограничена эндотелиальными клетками. В нестимулированных эндотелиальных клетках E-Selectin не обнаруживается. Исследования *in vitro* показали, что экспрессия E-Selectin быстро увеличивается и достигает максимального уровня примерно через 4–6 ч после воздействия воспалительных стимулов (например, ИЛ-1 β , ФНО- α) с последующим быстрым снижением за счет расщепления и выделения E-Selectin. Отщепление эктодомена E-Selectin снижает плотность молекул адгезии на мембране и, как следствие, приводит к снижению адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке [36].

Полученное в нашем исследовании повышение уровня sE-Selectin может являться ранним маркером эндотелиальной дисфункции у лиц с ожирением и СД2, однако для проверки данной гипотезы требуется большая выборка пациентов. Ранее было показано, что уровни изучаемых нами маркеров были повышены в группе пациентов с СД2 по сравнению с контрольной выборкой здоровых пациентов, однако сравнение с группой пациентов с ожирением не проводилось. Известно, что пациенты с СД2 имеют более высокий риск развития ССЗ [37], и, как было указано ранее, концентрация sE-Selectin увеличивается у пациентов с ССЗ [18], что может быть объяснением значимого повышения sE-Selectin в группе пациентов с ожирением и СД2 относительно группы пациентов с ожирением без СД2. С другой стороны, можно предположить, что sE-Selectin может быть использован как маркер — предиктор развития СД2 у пациентов с ожирением без нарушений углеводного обмена, так как, по данным метаанализа [38], повышенные уровни циркулирующих ICAM-1 и E-Selectin приводят к повышенному риску развития СД2.

Существуют данные об увеличении уровня sE-Selectin при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена [39, 40].

В нашем исследовании мы не получили значимых корреляций по всем исследуемым маркерам эндотелиальной дисфункции в зависимости от компенсации углеводного обмена. Дополнительно нами была проведена оценка эндотелиальных маркеров в подгруппе пациентов, принимающих препараты иНГЛТ-2 и/или арГПП-1. Известно, что многие представители групп иНГЛТ-2 и арГПП-1 способны улучшать сердечно-сосудистый прогноз за счет снижения смертности, а также частоты развития инфаркта миокарда и инсульта. В литературе имеются данные об улучшении эндотелиальной дисфункции при приеме кардиопротективных препаратов [41–43], однако в нашем исследовании значимых различий между группами пациентов, принимающих и не принимающих данные препараты, обнаружено не было, что могло быть обусловлено небольшой выборкой пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью нашего исследования была сравнительная оценка маркеров эндотелиальной дисфункции в двух группах лиц с ожирением (без СД2 и с СД2), а также влияния приема кардиопротективных препаратов (арГПП-1 и иНГЛТ-2) на данные маркеры. Получено значимое повышение уровня sE-Selectin в группе пациентов с ожирением и СД2 по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена. Различий по уровню маркеров эндотелиальной дисфункции в подгруппах пациентов с СД2 и $HbA_{1c} \leq 8\%$ и $>8\%$ обнаружено не было. Также не отмечено влияния назначения антидиабетических кардиопротективных препаратов (иНГЛТ-2 и/или арГПП-1) на исследуемые показатели функции эндотелия у лиц с СД2. Мы предполагаем, что повышение уровня sE-Selectin может являться ранним маркером эндотелиальной дисфункции у лиц с ожирением и СД2, однако результаты требуют проверки на большей выборке.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-15-00361, <https://rscf.ru/project/19-15-00361/>.

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

Участие авторов. Покровская Е.В. — концепция и дизайн работы, сбор и анализ материала, написание текста рукописи; Шестакова Е.А. — концепция и дизайн работы, анализ материала, редактирование текста рукописи; Шестакова М.В. — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lin X, Li H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:147-154. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
- Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, et al. Obesity and type 2 diabetes: Two diseases with a need for combined treatment strategies — EASO can lead the way. *Obes Facts*. 2017;10(5):483-492. doi: <https://doi.org/10.1159/000480525>
- Ma CX, Ma XN, Guan CH, et al. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):74. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01516-6>
- La Sala L, Pontiroli AE. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in obesity. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8178. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21218178>
- Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa004. doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa004>
- Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Скляник И.А., Стафеев Ю.С. Ожирение и сахарный диабет — всегда ли вместе? // *Терапевтический архив*. — 2022. — Т. 94. — №10. — С. 1131-1135. [Shestakova MV, Shestakova EA, Sklyanik IA, Stafeyev IS. Obesity and diabetes — are they always together? *Therapeutic Archive*. 2022;94(10):1131-1135. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201880>
- Liu M, Wang P, Xie P, et al. Expression of ICAM-1 and E-selectin in different metabolic obesity phenotypes: discrepancy for endothelial dysfunction. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(11):2379-2389. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02094-4>
- Mulhem A, Moulla Y, Klötting N, et al. Circulating cell adhesion molecules in metabolically healthy obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(2):331-336. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00667-4>
- Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3978-3989. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI129186>
- Coco C, Sgarra L, Potenza MA, et al. Can epigenetics of endothelial dysfunction represent the key to precision medicine in type 2 diabetes mellitus? *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2949. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20122949>
- Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, et al. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. *Mol Endocrinol*. 2002;16(8):1931-1942. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2002-0074>
- Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: Molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules*. 2020;10(2):291. doi: <https://doi.org/10.3390/biom10020291>
- Herder C, Baumert J, Zierer A, et al. Immunological and cardiometabolic risk factors in the prediction of type 2 diabetes and coronary events: MONICA/KORA Augsburg case-cohort study. *PLoS One*. 2011;6(6):e19852. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019852>
- 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>
- Virdis A, Masi S, Colucci R, et al. Microvascular endothelial dysfunction in patients with obesity. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(4):32. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0930-2>
- Lawson C, Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. *Pharmacol Rep*. 2009;61(1):22-32. doi: [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(09\)70004-0](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(09)70004-0)
- Khoshbin M, Ahmadi SAY, Cheraghi M, et al. Association of E-Selectin gene polymorphisms and serum E-Selectin level with risk of coronary artery disease in lur population of Iran. *Arch Physiol Biochem*. 2023;129(2):387-392. doi: <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1828481>
- Zhang W-J, Cheng J-H, Nie Z-C, et al. Association of E-selectin gene +A561C polymorphism with type 2 diabetes in chinese population. *Clin Lab*. 2022;68(08/2022):32. doi: <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.211045>
- Hegazy GA, Awan Z, Hashem E, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes mellitus patients with macrovascular complications. *J Int Med Res*. 2020;48(4):030006051989385. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060519893858>
- Wisznjak S, Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. *Biomolecules*. 2021;11(1):128. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11010128>
- Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development. *Cell*. 2019;176(6):1248-1264. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
- Guo S, Colbert LS, Fuller M, Zhang Y, Gonzalez-Perez RR. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in breast cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1806(1):108-121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2010.04.004>
- Laakkonen JP, Lähdevuo J, Jauhainen S, et al. Beyond endothelial cells: Vascular endothelial growth factors in heart, vascular anomalies and placenta. *Vascul Pharmacol*. 2019;112(4):91-101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.005>
- Sun X, Zhang H, Liu J, Wang G. Serum vascular endothelial growth factor level is elevated in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2019;47(11):5584-5592. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060519872033>
- Saukkonen T, Mutt SJ, Jokelainen J, et al. Adipokines and inflammatory markers in elderly subjects with high risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Sci Rep*. 2018;8(1):12816. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31144-8>
- Hanefeld M, Appelt D, Engelmann K, et al. Serum and plasma levels of vascular endothelial growth factors in relation to quality of glucose control, biomarkers of inflammation, and diabetic nephropathy [published correction appears in *Horm Metab Res*. 2016;48(9):620]. *Horm Metab Res*. 2016;48(8):529-534. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-106295>

27. Hetland ML, Christensen IJ, Lottenburger T, et al. Circulating VEGF as a biological marker in patients with rheumatoid arthritis? Preanalytical and biological variability in healthy persons and in patients. *Dis Markers*. 2008;24(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2008/707864>
28. Yang J, Liu Z. Mechanistic pathogenesis of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy and retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(4):91-101. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.816400>
29. Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med*. 2020;15(2):199-210. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02253-7>
30. Schnepfenheim R. The pathophysiology of von Willebrand disease: therapeutic implications. *Thromb Res*. 2011;128(5):S3-S7. doi: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(12\)70002-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(12)70002-6)
31. Alsharidah AS. Diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a review of the literature on hemostatic changes in coagulation and thrombosis. *Blood Res*. 2022;57(2):101-105. doi: <https://doi.org/10.5045/br.2022.2021204>
32. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1186-1193. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01949.x>
33. Meigs JB, O'donnell CJ, Tofler GH, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2006;55(2):530-537. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1041>
34. Meigs JB, O'Donnell CJ, Tofler GH, et al. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):530-537. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1041>
35. Zinellu A, Mangoni AA. Systematic review and meta-analysis of the effect of statins on circulating E-selectin, L-selectin, and P-selectin. *Biomedicine*. 2021;9(11):1707. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine9111707>
36. Milstone DS, O'Donnell PE, Stavakis G, et al. E-selectin expression and stimulation by inflammatory mediators are developmentally regulated during embryogenesis. *Lab Invest*. 2000;80(6):943-954. doi: <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780097>
37. Kelsey MD, Nelson AJ, Green JB, et al. Guidelines for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: JACC guideline comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(18):1849-1857. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.046>
38. Qiu S, Cai X, Liu J, et al. Association between circulating cell adhesion molecules and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2019;(287):147-154. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.908>
39. Albertini JP, Valensi P, Lormeau B, et al. Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM. Effect of intensive insulin treatment. *Diabetes Care*. 1998;21(6):1008-1013. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.21.6.1008>
40. Palella E, Cimino R, Pullano SA, et al. Laboratory parameters of hemostasis, adhesion molecules, and inflammation in type 2 diabetes mellitus: Correlation with glycemic control. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(1):300. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17010300>
41. Yue W, Li Y, Ou D, Yang Q. The GLP-1 receptor agonist liraglutide protects against oxidized LDL-induced endothelial inflammation and dysfunction via KLF2. *IUBMB Life*. 2019;71(9):1347-1354. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.2046>
42. Ma X, Liu Z, Ilyas I, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. *Int J Biol Sci*. 2021;17(8):2050-2068. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.59965>
43. Wei R, Wang W, Pan Q, Guo L. Effects of SGLT-2 inhibitors on vascular endothelial function and arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13):147-154. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.826604>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Покровская Елена Владиславовна**, н.с. [Elena V. Pokrovskaya, research associate]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5268-430X>; eLibrary SPIN: 8769-5010; e-mail: pokrovskaya.93@mail.ru

Шестакова Екатерина Алексеевна, д.м.н., в.н.с. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: katiashestakova@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:

Покровская Е.В., Шестакова Е.А., Шестакова М.В. Эндотелиальная дисфункция у лиц с ожирением при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа: оценка специфических маркеров // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 439-445. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13088>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pokrovskaya EV, Shestakova EA, Shestakova MV. Endothelial dysfunction in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus or normoglycemia: assessment of specific markers. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):439-445. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13088>

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 клинико-диспансерного наблюдения и лечения больных с прогрессирующей сердечной недостаточностью



Отделение диабетической стопы

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



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

на опережение!

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

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» 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 гипопиза, надпочечников, половых желез) и др.

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

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

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

М-ИНДЕКС КАК ПРЕДИКТОР НОРМАЛИЗАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

© Е.А. Шестакова^{1*}, И.А. Скляник¹, А.С. Паневина¹, А.В. Юрасов^{2,3}, Ю.И. Яшков⁴, М.С. Синеокая¹, А.О. Гаврилова¹, В.В. Евдосенко⁵, В.В. Феденко⁵, Н.С. Бордан⁵, М.В. Шестакова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

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

³Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва

⁴Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва

⁵Институт пластической хирургии и косметологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Существует несколько моделей предсказания ремиссии сахарного диабета 2 типа (СД2) через год после проведения бариатрических операций (БО) — DiaRem, ABSD, IMS и др. Однако данные модели нельзя использовать для предсказания ранней нормализации гликемии (в течение нескольких месяцев после операции). В эти модели также не входит оценка инсулинорезистентности (ИР).

ЦЕЛЬ. Оценить влияние ИР на развитие ремиссии СД2 после проведения БО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 42 пациента с СД2 и выраженным ожирением, методом лечения которых выбрана БО. До операции всем пациентам были проведены гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест с определением М-индекса (мг/кг/мин), а также оценен индекс HOMA-IR. Нормализация углеводного обмена была определена по самоконтролю гликемии (<6,1 ммоль/л натощак и <7,8 ммоль/л через 2 ч после еды, начиная с 1-го месяца после бариатрии) и гликированному гемоглобину (<6,5%, начиная с 3-го месяца после БО). Для определения возможности использования показателей ИР в прогнозировании нормализации гликемии после БО был использован ROC-анализ. При положительном результате с помощью критерия Юдена был определен порог отсечения значения параметра, позволяющий предсказать раннюю нормализацию углеводного обмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У всех пациентов до БО наблюдалась выраженная ИР. Медиана М-индекса до операции составила 1,535 мг/кг/мин, показатель HOMA-IR 10,0. В течение 1 мес после БО нормализации гликемии достигли суммарно 7 (16,7%) пациентов, через 3 мес — 22 (52,4%), через 6 мес — 31 (73,8%), через 12 мес — 35 (83,3%) пациентов. С помощью ROC-анализа была определена возможность использовать М-индекс как предиктор нормализации гликемии в течение 1-го месяца после БО. С помощью критерия Юдена рассчитано пороговое значение М-индекса в точке cut-off, которое составило 1,876 мг/кг/мин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Значение М-индекса >1,876 мг/кг/мин может быть использовано в качестве предиктора ранней нормализации углеводного обмена (в течение 1 мес) после БО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; бариатрическая хирургия; ожирение; ремиссия сахарного диабета

M-INDEX AS A PREDICTOR OF GLYCEMIA NORMALIZATION IN T2D PATIENTS EARLY AFTER BARIATRIC SURGERY

© Ekaterina A. Shestakova^{1*}, Igor A. Sklyanik¹, Anna S. Panevina¹, Alexey V. Yurasov^{2,3}, Yuri I. Yashkov⁴, Maria S. Sineokaya¹, Alina O. Gavrilova¹, Vladimir V. Evdoshenko⁵, Vadim V. Fedenko⁵, Natalya S. Bordan⁵, Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", Moscow, Russia

⁴Center for Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia

⁵Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

There are several models for predicting remission of type 2 diabetes mellitus (T2D) a year after bariatric surgery — DiaRem, ABSD, IMS, etc. However, these models cannot be used to predict the early normalization of glycemia (within a few months after surgery). These models also do not include the assessment of insulin resistance (IR).

AIM. To assess the effect of insulin resistance on the development of remission of T2D after bariatric surgery.

METHODS: The study included 42 patients with T2D and severe obesity, who underwent bariatric surgery. Baseline assessment included hyperinsulinemic euglycemic clamp test (with the determination of the M-index (mg/kg/min), and evaluation

of HOMA-IR index. Glycemia normalization was determined by self-monitoring (<6.1 mmol/l at fasting state and <7.8 mmol/l 2 hours after meals) as well as by HbA1c ($<6.5\%$, starting 3 months after surgery). We used ROC analysis to determine the possibility of using IR indicators in predicting of the normalization of glycemia after bariatric surgery. The cut off value was determined using the Yuden criterion.

RESULTS: All patients were severely insulin resistant. The median M-index before surgery was 1.535 mg/kg/min, the HOMA-IR index was 10.0. During 1 year after surgery the increasing number of patients reached normal glycemia: 7 (16.7%) patients in 1 month, 22 (52.4%) patients after 3 months, 31 (73.8%) patients after 6 months, 35 (83.3%) patients after 12 months. In ROC analysis the optimal threshold the M-index was 1.876 mg/kg/min.

CONCLUSION: The value of the M-index > 1.876 mg/kg/min can be used to predict the glycemia normalization early after bariatric surgery.

KEYWORDS: diabetes mellitus; bariatric surgery; obesity; diabetes remission

Инсулинорезистентность (ИР) — один из основных факторов, предопределяющих развитие сахарного диабета 2 типа (СД2) на фоне ожирения. В ряде исследований показано, что после проведения бариатрических операций (БО) и значимого снижения массы тела снижается и выраженность ИР [1, 2], что во многом определяет развитие ремиссии СД2.

Ранее были представлены для использования в клинической практике модели прогнозирования ремиссии СД2 после БО: DiaRem, ABSD, IMS, др. [3–5]. В целом предикторы ремиссии СД2 после БО могут быть классифицированы в 2 подгруппы:

- параметры, отражающие инсулинсекреторный потенциал β -клеток поджелудочной железы: более высокий уровень С-пептида перед операцией, меньшая продолжительность СД2, более молодой возраст пациента, отсутствие инсулинотерапии при удовлетворительном гликемическом контроле;
- параметры, отражающие вероятность достижения большего снижения уровня ИР после операции: больший индекс массы тела (ИМТ), площадь висцерального жира.

При этом ни в одной из моделей не учитывается значение ИР до проведения хирургического вмешательства. Целью нашей работы было определить, влияет ли уровень ИР до проведения БО у пациентов с СД2 на возможность наступления ремиссии СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Нами проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование.

Условия проведения

Набор пациентов проводился на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Хирургические вмешательства проводились в следующих учреждениях: НМИЦ эндокринологии, ФГБУ «МИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, АО «Центр эндохирургии и литотрипсии» (Москва, РФ), ЦКБ №1 — филиал НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД»» (Москва, РФ) и ЦКБ №6 ОАО «РЖД» (Москва, РФ).

Все лабораторные и инструментальные исследования были проведены на базе лаборатории клэмп-технологий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- установленный диагноз СД2;
- ИМТ ≥ 30 кг/м²;
- длительность ожирения ≥ 10 лет;
- отсутствие лечения СД2 или ожирения препаратами группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа в течение последних 6 мес;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- беременность или период лактации;
- установленное симптоматическое ожирение;
- отсутствие возможности у пациента осуществлять запланированные визиты для проведения исследований.

Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование проводилось с декабря 2016 по июль 2020 г. Обследование пациентов проводилось до июля 2021 г.

Описание вмешательства

Всем пациентам проводилось бариатрическое лечение. Вид операции (продольная резекция желудка (ПРЖ), гастрешунтирование по Ру (ГШ) или билиопанкреатическое шунтирование в модификации SAD1 (БПШ)) был согласован между пациентом и бариатрическим хирургом. После хирургического вмешательства 1 раз в месяц в первые 3 мес, далее 1 раз в 3 мес пациенты совершали амбулаторные визиты к врачу. Период послеоперационного наблюдения пациентов составил 12 мес.

Контрольные точки, в которые проводилось обследование: до вмешательства, через 1, 3, 6, 9 и 12 мес.

Во время визита пациенту были определены антропометрические данные, общеклинические показатели, гликированный гемоглобин, проведен гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест (методология описана ниже).

В контрольной точке 1 мес после вмешательства 4 пациента не смогли явиться на визит, в контрольной точке 9 мес после вмешательства 2 пациента не явились на визит.

Определение ремиссии сахарного диабета 2 типа

Термин «ремиссия СД2» в раннем послеоперационном периоде (до 6 мес) условен и подразумевает нормализацию углеводного обмена (поддержание гликемии натощак в диапазоне 5,6–6,9 ммоль/л) на фоне отмены сахароснижающей терапии.

В период от 6 мес после операции наступление ремиссии СД2 диагностировалось при соблюдении следующих условий [6].

1. Отмена сахароснижающей терапии.
2. Удержание уровня гликированного гемоглобина $\leq 6,5\%$ не менее чем 3 мес после отмены сахароснижающей терапии.

Определение антропометрических показателей

Для всех пациентов проведены антропометрическое исследование (измерение роста, веса) и сбор анамнестических данных об известной длительности ожирения, длительности СД2 и принимаемых медикаментах.

1. Рост и вес измеряли утром натощак с помощью ростомера и весов.
2. Расчет ИМТ проводился по формуле отношения массы тела в килограммах к квадратному значению роста, выраженному в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$).
3. Измерение окружности талии (ОТ) проводили в средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней частью гребня подвздошной кости.

Определение показателей углеводного обмена

1. Гликированный гемоглобин (референсные значения 4–6%) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).
2. Анализ глюкозы сыворотки (референсные значения натощак 3,1–6,1 ммоль/л) проводился на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США) стандартными наборами фирмы.
3. Иммунореактивный инсулин (референсные значения натощак 2,3–26,4 мЕд/л) определяли в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария) стандартными наборами.

Определение показателей инсулинорезистентности

Выраженность ИР была оценена двумя способами:

1. определение М-индекса в ходе гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста (метод является «золотым стандартом» определения ИР);
2. расчетным методом с использованием гомеостатической модели HOMA-IR (HOMeostasis Model Assessment-Insulin Resistance).

Для расчета индекса HOMA-IR применялась формула, предложенная D. Matthews и соавт. в 1985 г. [7]:

$$\text{ИРИ} \left(\frac{\text{мЕд}}{\text{л}} \right) * \text{Глюк} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) / 22,5,$$

где ИРИ — иммунореактивный инсулин, определенный натощак, глюк — глюкоза сыворотки крови, определенная натощак.

По данным различных исследований в европейских популяциях взрослых пациентов в возрасте 20–79 лет, значения индекса HOMA-IR $> 2,77$ (80-й перцентиль) считаются отрезной точкой для установления факта ИР [8].

Гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест был проведен по классической методике R. DeFronzo [9]. За 48 ч до клэмп-теста пациентам был отменен прием метформина в связи с его влиянием на ИР. Последний прием любых сахароснижающих препаратов происходил

не позже чем за 12 ч до клэмп-теста. Техника включала в себя внутривенное введение инсулина [инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)] с постоянной скоростью для достижения достаточного уровня гиперинсулинемии (100 мЕд/мл) и подавления собственной секреции инсулина поджелудочной железой и глюкозы печенью. Одновременно внутривенно вводился 20% раствор глюкозы (точность введения глюкозы обеспечивалась волюметрическим инфузионным насосом Infusomat fmS; B. Braun, Германия), и с помощью изменения ее скорости поддерживался нормальный уровень гликемии. Скорость инфузии инсулина (точность введения инсулина обеспечивалась инфузионной системой Perfusor compact; B. Braun, Германия) составляла 1 мЕд/кг в минуту. Измерение гликемии проводилось каждые 5–10 мин с помощью госпитального глюкометра OneTouch Verio Pro+ (LifeScan, Швейцария). Для устранения влияния гипергликемии на утилизацию глюкозы использовался нормогликемический вариант клэмп-теста, целевые значения гликемии были выбраны от 5,1 до 5,6 ммоль/л. При снижении гликемии скорость введения глюкозы увеличивалась, при повышении — снижалась. Примерно через 120–180 мин достигалось динамическое равновесие, т.е. скорость введения глюкозы была равна скорости ее поглощения тканями. После удержания динамического равновесия в течение 30–40 мин инфузию инсулина останавливали, затем скорость инфузии раствора глюкозы увеличивали до достижения глюкозы крови 9–10 ммоль/л с целью предотвращения гипогликемии.

Выражением ИР, определенной с помощью клэмп-теста, служит М-индекс, рассчитываемый как среднее арифметическое из 6–8 дискретных значений скорости инфузии глюкозы в течение 30–40 мин равновесного состояния, деленное на массу тела за 1 мин. Таким образом, М-индекс отражает количество поглощаемой глюкозы 1 кг тела пациента в минуту ($\text{мг}/\text{кг}$ в минуту). Градациями степени тяжести ИР по данным М-индекса были приняты следующие значения: ≤ 2 — тяжелая, > 2 –4 — средняя; > 4 –6 — легкая степень, > 6 — нет ИР [10].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола № 16 от 12 октября 2016). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли в программах IBM SPSS Statistics v.23.0 (IBM, USA, 2015), MedCalc Statistical Software version 19.0.7 (MedCalc Software bvba, Belgium, 2019).

Распределения количественных признаков представлены в виде медиан и межквартильного интервала (1 и 3 квартили) — Me [Q1; Q3]. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. При анализе зависимых выборок был использован ранговый дисперсионный анализ Фридмана. U-критерий Манна-Уитни был применен для сравнения количественных данных двух независимых выборок.

В качестве предикторов ремиссии СД2 у пациентов были выбраны параметры, показавшие статистически значимые отличия при одномерном анализе. Оптимальные пороговые значения для количественных параметров оценивали с помощью расчета операционной кривой теста (ROC) и критерия Юдена.

Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$). Для коррекции проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони, после чего значения p в диапазоне между рассчитанным и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Всего в исследование были включены 42 пациента с СД2 и ожирением, из которых 13 пациентам (31%) было проведено БПШ, 13 пациентам (31%) — ГШ и 16 пациентам (38%) — ПРЖ.

Антропометрические параметры пациентов представлены в табл. 1.

До проведения операции у 11 (26,2%) пациентов в качестве сахароснижающей терапии была монотерапия, у 19 (45,2%) — двойная комбинация препаратов, у 12 (28,6%) — тройная комбинация.

Таблица 1. Антропометрические и клинические параметры пациентов до вмешательства

Показатель	Значение (n=42)
Пол, М:Ж, n (%)	17 (40):25 (60)
Возраст, лет	48,5 [41,8; 54,0]
Вес, кг	124 [111; 139]
Рост, см	168 [163; 178]
ИМТ, кг/м ²	42,3 [38,9; 48,7]
ОТ, см	123 [119; 133]
Продолжительность СД, годы	9,0 [6,0; 12,0]
Длительность ожирения, годы	20,0 [15,0; 27,3]
Гликированный гемоглобин, %	7,9 [7,2; 8,63]

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. СД — сахарный диабет; М — мужчины; Ж — женщины; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии.

Основные результаты работы

Изменение индекса массы тела, окружности талии

Снижение ИМТ было значимо на протяжении всего периода наблюдения. Динамика снижения массы тела представлена на рис. 1. Наиболее выраженное снижение массы тела наблюдалось в течение 1-го месяца наблюдения (медиана изменения ИМТ — 4,9 кг/м²).

Динамика значений ОТ после БО отражена в табл. 2.

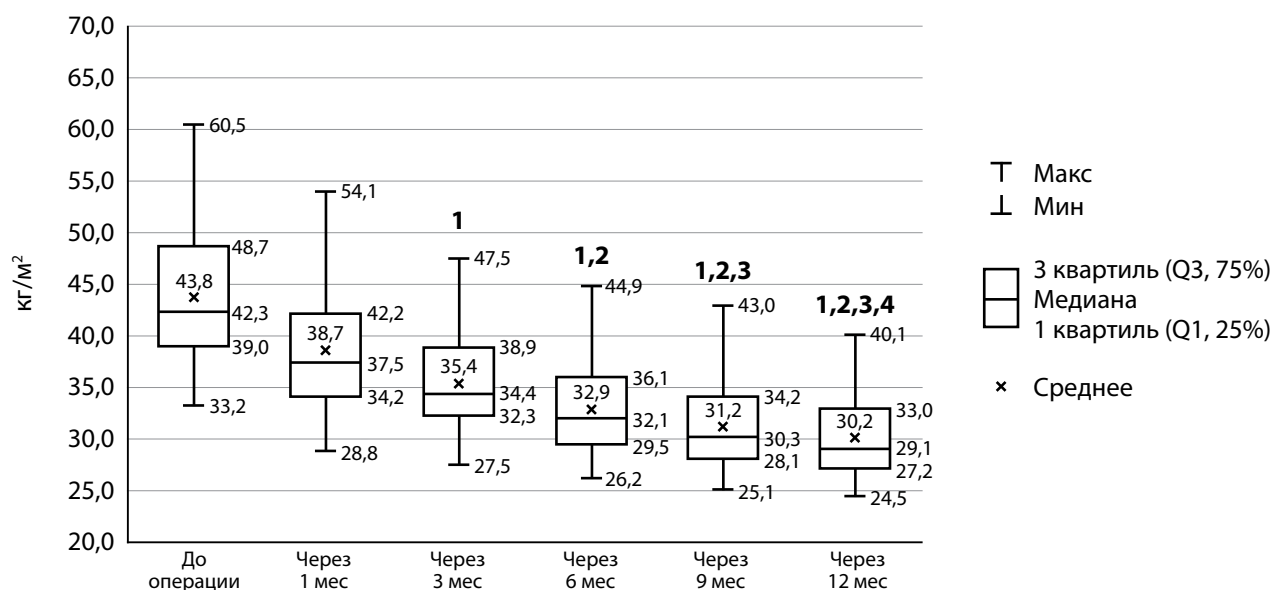


Рисунок 1. Изменение индекса массы тела у пациентов группы бариатрических операций после операции.

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. $P < 0,001$. 1 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до операции. 2 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 1 мес после операции. 3 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 3 мес после операции. 4 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 6 мес после операции. БО — бариатрические операции; макс — максимальное значение; мин — минимальное значение.

Таблица 2. Изменение окружности талии у пациентов в течение 12 месяцев после вмешательства

Показатель	До операции (n=42)	1 мес (n=36)	3 мес (n=42)	6 мес (n=42)	9 мес (n=40)	12 мес (n=42)	P
ОТ, см	123 [119; 133]	115 [110; 125]	110 [105; 120] ¹	105 [101; 115] ^{1,2}	102 [99; 112] ^{1,2,3}	100 [98; 110] ^{1,2,3,4}	<0,001

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. 1 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до операции. 2 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 1 месяц после операции. 3 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 3 месяца после операции. 4 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 6 месяцев после операции. ОТ — окружность талии.

Изменение параметров углеводного обмена, сахароснижающей терапии

Наиболее значимые изменения углеводного обмена произошли за первые 6 мес наблюдения. Именно за первые полгода медианы гликемии натощак и гликированного гемоглобина снизились наиболее значительно (табл. 3),

при этом за этот срок 73,8% пациентов достигли «ремиссии СД2». Всего за весь период наблюдения ремиссии СД2 достигли 83,3% включенных в исследование пациентов (табл. 4).

Изменения схемы сахароснижающей терапии отражены в табл. 5 и 6.

Таблица 3. Изменение показателей углеводного обмена и иммунореактивного инсулина у пациентов после оперативного вмешательства

Показатель	До операции (n=42)	1 мес (n=36)	3 мес (n=42)	6 мес (n=42)	9 мес (n=40)	12 мес (n=42)	p
Гликемия, 0 мин, ммоль/л	8,48 [7,23; 10,08]	7,03 [5,98; 7,48]	5,88 [5,33; 7,56] ^{1,2}	5,38 [5,11; 5,83] ^{1,2}	5,34 [5,13; 5,61] ^{1,2}	5,19 [5,02; 5,49] ^{1,2,3}	<0,001
HbA _{1c} , %	7,9 [7,2; 8,63]	6,75 [6,10; 7,40]	6,05 [5,70; 6,33] ¹	5,60 [5,30; 5,73] ^{1,2}	5,40 [5,20; 5,50] ^{1,2,3}	5,40 [5,08; 5,50] ^{1,2,3}	<0,001
ИРИ, мкЕд/мл	25,1 [17,0; 38,0]	14,5 [11,9; 20,1] ¹	10,7 [8,4; 13,6] ^{1,2}	10,1 [9,2; 12,5] ^{1,2}	10,1 [7,7; 14,2] ^{1,2}	11,1 [7,7; 13,6] ^{1,2}	<0,001

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделены статистически значимые значения после применения поправки Бонферрони. В данном наборе показателей статистически значимым считался критерий $p=0,0021$. 1 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до операции. 2 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 1 мес после операции. 3 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 3 мес после операции. 4 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 6 мес после операции. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИРИ — иммунореактивный инсулин.

Таблица 4. Достижение ремиссии сахарного диабета 2 типа после проведения бариатрической операции

Наличие ремиссии	До операции (n=42)	1 мес (n=42)	3 мес (n=42)	6 мес (n=42)	9 мес (n=42)	12 мес (n=42)
Да, n (%)	0 (0)	7 (16,7)	22 (52,4)	31 (73,8)	33 (78,6)	35 (83,3)
Нет, n (%)	42 (100)	35 (83,3)	20 (47,6)	11 (26,2)	9 (21,4)	7 (16,7)

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот.

Таблица 5. Изменение структуры сахароснижающей терапии после проведения бариатрической операции

Показатель	До операции (n=42)	1 мес (n=42)	3 мес (n=42)	6 мес (n=42)	9 мес (n=42)	12 мес (n=42)
Нет терапии, n (%)	0 (0)	7 (16,7)	22 (52,4)	31 (73,8)	33 (78,5)	35 (83,3)
Монотерапия, n (%)	11 (26,2)	22 (52,3)	16 (38,1)	9 (21,4)	7 (16,7)	5 (11,9)
Двойная комбинация, n (%)	19 (45,2)	13 (31,0)	4 (9,5)	2 (4,8)	2 (4,8)	2 (4,8)
Тройная комбинация, n (%)	12 (28,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот.

Таблица 6. Изменение схемы сахароснижающей терапии после проведения бариатрической операции

Группа препаратов	До операции (n=42)	1 мес (n=42)	3 мес (n=42)	6 мес (n=42)	9 мес (n=42)	12 мес (n=42)
Метформин, n (%)	33 (78,5)	33 (78,6)	20 (47,6)	11 (26,2)	9 (21,4)	7 (16,7)
ПСМ, n (%)	16 (38,1)	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	1 (2,4)
иНГЛТ-2, n (%)	13 (31,0)	4 (9,5)	3 (7,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
иДПП-4, n (%)	17 (40,5)	9 (21,4)	2 (4,8)	2 (4,8)	1 (2,4)	1 (2,4)
Базальный инсулин, n (%)	6 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. ПСМ — препараты сульфонилмочевины; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4.

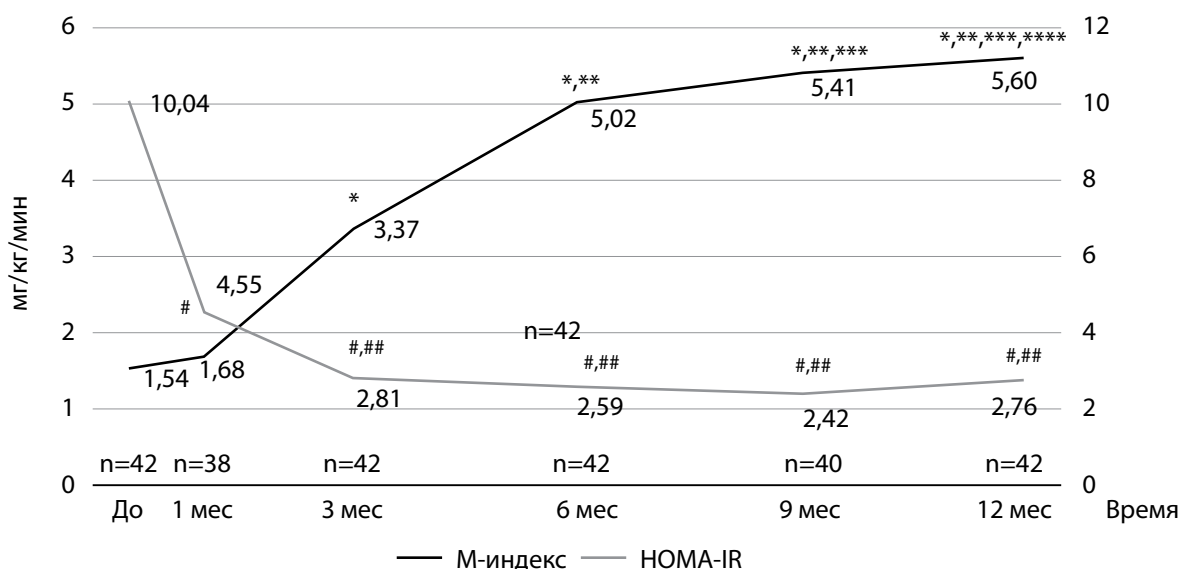


Рисунок 2. Изменение М-индекса и HOMA-IR в течение года после операции.

Значения представлены в виде медиан. Применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Применена поправка Бонферрони. В обоих наборах данных $p < 0,001$. # — индекс HOMA-IR в данной временной точке статистически значимо снизился по сравнению со значением до операции. ## — индекс HOMA-IR в данной временной точке статистически значимо снизился по сравнению со значением через 1 мес после операции. * — М-индекс в данной временной точке статистически значимо увеличился по сравнению со значением до операции. ** — М-индекс в данной временной точке статистически значимо увеличился по сравнению со значением через 1 мес после операции. *** — М-индекс в данной временной точке статистически значимо увеличился по сравнению со значением через 3 мес после операции. **** — М-индекс в данной временной точке статистически значимо увеличился по сравнению со значением через 6 мес после операции.

Изменение показателей инсулинорезистентности

За период наблюдения после проведения БО уровень ИР значимо снизился как по данным HOMA-IR (этот показатель снижается в условиях снижения степени ИР), так и М-индекса (этот показатель повышается в условиях снижения степени ИР). Изменение значений HOMA-IR и М-индекса в периоде 12 мес после БО происходило различно. Показатель HOMA-IR значимо снизился в течение 1-го месяца, через 3 мес значения HOMA-IR вышли на плато. М-индекс повысился к 3-му месяцу и не изменился после 6-го месяца наблюдения (рис. 2).

Предикторы ремиссии сахарного диабета 2 типа

Предикторы ранней ремиссии сахарного диабета 2 типа через 1 месяц после операции

Предикторами, показавшими статистически значимое различие между группами пациентов, достигших и не достигших «ремиссии СД2» через 1 мес после проведения операций, были значение М-индекса до операции, а также длительность СД. Иные исследуемые показатели, в том числе индекс HOMA-IR, не являлись предикторами ранней ремиссии СД2.

Параметр длительности СД до операции после применения поправки Бонферрони показал лишь тенденцию к статистической значимости, в связи с чем анализ характеристических кривых (ROC-анализ) был проведен для исходного значения М-индекса (рис. 3).

С помощью критерия Юдена был определен оптимальный порог отсека значения М-индекса, который составил 1,876 мг/кг/мин.

Данная находка позволяет говорить о том, что значения М-индекса больше 1,876 могут быть использованы для прогнозирования наступления ранней (в течение 1 мес) ремиссии СД2. Чувствительность метода 100% (95% ДИ 59,0–100,0), специфичность 77,14% (95% ДИ 59,86–89,6).

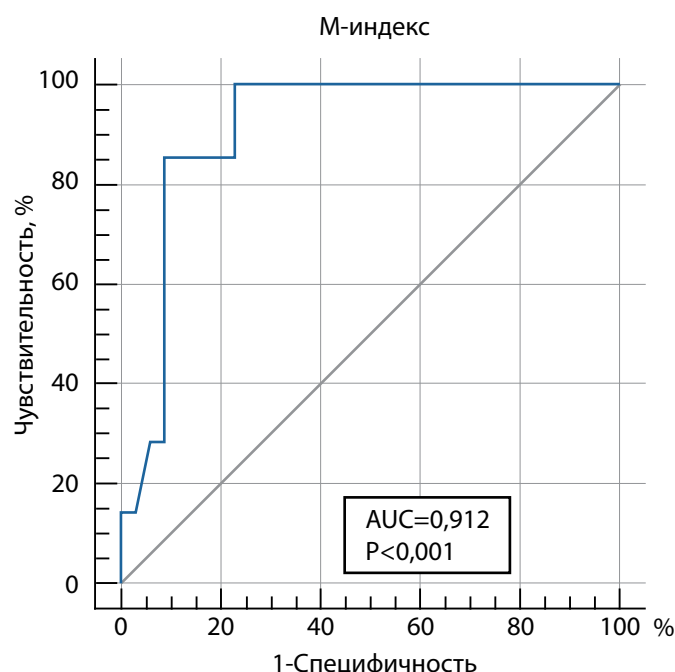


Рисунок 3. Анализ характеристики кривых для исходного М-индекса. AUC — area under curve.

Предикторы ремиссии сахарного диабета 2 типа через год после операции

Предикторами, показавшими статистически значимое различие между группами пациентов, достигших и не достигших ремиссии СД2 через год после проведения операций, были значение М-индекса до операции, а также исходный уровень гликированного гемоглобина. Однако после применения поправки Бонферрони данные параметры показали тенденцию к статистической значимости, в связи с чем логистическая модель предсказания построена не была.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты исследования

По результатам нашего исследования у пациентов отмечалось значимое снижение ИМТ и улучшение чувствительности к инсулину после проведения БО. В 83,3% случаев через 12 мес после вмешательства была достигнута ремиссия СД2. Выявлено, что уровень ИР, оцененный по М-индексу, до БО может определять возможность наступления ремиссии СД2. В частности, значение М-индекса до БО $>1,876$ мг/кг/мин связано с развитием ранней ремиссии СД2 после проведения БО.

Возможные предикторы достижения ремиссии сахарного диабета 2 типа

Как было сказано ранее, существует несколько моделей прогнозирования ремиссии СД2 после проведения БО.

Шкала DiaRem была предложена С. Still и соавт. на основе ретроспективного обзора 690 пациентов с СД2, которым было проведено ГШ [3]. После ГШ, по данным исследования, 63% пациентов достигли ремиссии. Были проанализированы 259 переменных для разработки прогностической модели. Обнаружено, что пациенты, которые получали инсулинотерапию, после оперативного вмешательства реже достигали ремиссии СД2 в 7,25 раза. Данный показатель был наиболее значимым для прогнозирования ремиссии. Кроме того, возраст пациента, уровень гликированного гемоглобина, а также класс принимаемых сахароснижающих препаратов выступили независимыми предикторами нормализации углеводного обмена после БО. На основании полученных результатов была представлена модель, где каждому параметру было присвоено определенное количество баллов. Сумма набранных баллов определила вероятность наступления ремиссии после БО. Чем выше сумма набранных баллов, тем менее вероятна ремиссия. Данная модель была проверена и подтверждена в нескольких исследованиях.

В 2017 г. J. Aron-Wisnewsky и соавт. [11] была представлена обновленная версия DiaRem — advanced DiaRem. Изменения коснулись практически всех пунктов, дополнительно были включены такие параметры, как количество принимаемых сахароснижающих препаратов и длительность СД.

Через год D. Dicker и соавт. сравнили 2 шкалы в предсказании ремиссии СД2 у пациентов через 5 лет после ГШ и ПРЖ. Исследование показало, что ad-DiaRem лучше прогнозирует ремиссию СД2 у пациентов после ГШ по сравнению с DiaRem и не отличается в прогнозировании ремиссии у пациентов после ПРЖ [12].

Шкала ABCD была представлена в 2013 г. W.-J. Lee и соавт. [4]. Были определены 4 фактора ремиссии: возраст (А), исходный ИМТ (В), уровень С-пептида (С) и длительность диабета (D). В настоящее время большее распространение получила модифицированная шкала 2015 г. [13]. Следует обратить внимание, что при разработке шкалы ABCD в исследование были включены пациенты монголоидной расы, в связи с чем экстраполяция данной модели на европеоидов может быть затруднена.

В 2017 г. А. Aminian и соавт. представили прогностическую модель IMS, целью которой являлось персонализировать выбор операции для достижения лучшего глике-

мического контроля после БО. Были проанализированы данные 659 пациентов с СД2, которым проведены ГШ или ПРЖ более 5 лет назад. В модель вошли такие параметры, как количество сахароснижающих препаратов, наличие инсулинотерапии, длительность СД, уровень гликированного гемоглобина. В зависимости от полученного балла авторы рекомендовали ту или иную операцию [5].

К настоящему времени проведено несколько исследований [14–17], сравнивающих прогностическую мощность трех шкал, однако общего консенсуса в использовании той или иной модели не достигнуто.

Следует отметить, что фактор выраженности ИР до проведения операции как по индексу HOMA-IR, так и по расчетам клэмп-теста не входит ни в одну из моделей предикции ремиссии СД2 [17]. В нашем исследовании не получена связь между уровнем ИР до операции и наступлением ремиссии СД2 через 12 мес, вероятно, в связи с высоким процентом наступления ремиссии СД2 — 83,3% (группа достигших ремиссии СД2 через год была достаточно разнородна по уровню ИР до операции). Важной позицией нашей работы является определение значения М-индекса, выше которого вероятно нормализация углеводного обмена у пациентов с СД2 через 1 мес после проведения БО — $1,876$ мг/кг/мин. Мы считаем, что установленная нами корреляция начального уровня ИР и возможности ремиссии в 1-й месяц поможет с большей точностью прогнозировать изменение в сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 после БО.

По обеим методикам определения ИР мы увидели снижение ИР в течение года, однако скорость динамики различалась. По данным клэмп-теста уровень ИР в 1-й месяц после операции не изменился, затем постепенно снижался, достиг минимума через 6 мес после операции, оставаясь стабильным и через 12 мес после операции. Напротив, при анализе степени ИР по индексу HOMA-IR наибольшее снижение уровня ИР произошло именно в 1-й месяц, снижение продолжилось вплоть до 3-го месяца после операции, после чего уровень ИР стабилизировался, в дальнейшем находясь примерно на одном уровне.

Улучшение ИР после БО не вызывает сомнений [18]. Возникает вопрос, почему же скорость изменения ИР при использовании двух методов разнится? Учитывая, что HOMA-IR — математическая модель, которая зависит от концентрации глюкозы крови и инсулина натощак, мы увидели отражение существенных изменений, происходящих с уровнем этих двух показателей в первые 3 мес после операции. Именно за этот период медиана гликемии натощак опустилась до нормальных значений ($5,88$ ммоль/л) и значимо снизилась концентрация инсулина натощак с $25,1$ до $10,7$ мкЕд/мл. Более того, значимые изменения в уровне гликемии натощак и концентрации инсулина произошли уже в течение 1-го месяца после операции. Однако индекс ИР по клэмп-тесту в течение 1-го месяца после операции значимо не изменился. Вероятно, краткосрочные метаболические эффекты БО могут улучшить гомеостаз глюкозы, однако их недостаточно для улучшения периферической утилизации глюкозы тканями.

В литературе по данному вопросу получены противоречивые результаты. В исследовании G.M. Campos и соавт. [19] получены данные, схожие с нашими, — уровень ИР в первые 2 нед после проведения ГШ по данным HOMA-IR значимо снизился, при этом по данным

клэмп-теста не изменился. L. Zhao и соавт. описали значимое снижение ИР через 3 мес после БО как по данным М-индекса, так и по индексу HOMA-IR [20].

В работе S.R. Kashyap и соавт. [21] в группе пациентов с рестриктивным типом операции значение М-индекса значимо не изменилось в течение первых 4 нед после операции, тогда как после ГШ М-индекс значимо увеличился.

Ограничения исследования

В нашей работе понятие «ремиссия СД2» в первые 6 мес после операции было условным и подразумевало нормализацию уровня гликемии натощак без сахароснижающей терапии. После 6 мес мы могли ориентироваться также на параметр гликированного гемоглобина.

В контрольных точках 1 и 9 мес после БО у части пациентов некоторые данные были сообщены заочно, что могло привести к определенному смещению результатов, однако, по нашему мнению, представленные данные адекватно отражали происходящие метаболические изменения и не могли значимо повлиять на итоговые результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе показано, что оценка ИР по клэмп-тесту до проведения БО может быть использована для предсказания нормализации углеводно-

го обмена в ранние сроки после вмешательства при значении М-индекса $>1,876$ мг/кг/мин. Дополнительные проспективные исследования требуются для верификации установленного предиктивного значения М-индекса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-15-00365 «Динамика гормонально-метаболических факторов, маркеров «метаболической памяти» и фенотипических особенностей зрелых и прогениторных клеток жировой ткани на фоне постбариатрической ремиссии сахарного диабета 2 типа»).

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

Участие авторов. Шестакова М.В. — концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Скланик И.А. — наблюдение пациентов, проведение гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста, анализ литературы, статистическая обработка материала, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Шестакова Е.А., Гаврилова А.О., Паневина А.С. — наблюдение пациентов, анализ литературы, редактирование текста рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Юрасов А.В., Яшков Ю.И., Синеокая М.С., Евдошенко В.В., Феденко В.В., Бордан Н.С. — хирургическое лечение пациентов, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Luo P, Cao Y, Li P, et al. Insulin resistance remission following laparoscopic roux-en-y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy in chinese type 2 diabetes mellitus patients with a body mass index of 27.5–32.5 kg/m². *Front Physiol.* 2021;(12). doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.772577>
- Zhao L, Zhu L, Su Z, et al. Using the hyperinsulinemic euglycemic clamp to assess insulin sensitivity at 3 months following Roux-en-Y gastric bypass surgery in type 2 diabetes patients with BMI <35 kg/m² in China. *Int J Surg.* 2017;38(1):90-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.12.120>
- Still CD, Wood GC, Benotti P, et al. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):38-45. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70070-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70070-6)
- Lee W-J, Hur KY, Lakadawala M, et al. Predicting success of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide, and duration score. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(3):379-384. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.07.015>
- Aminian A, Brethauer SA, Andalib A, et al. Individualized metabolic surgery score. *Ann Surg.* 2017;266(4):650-657. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002407>
- Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(10):2438-2444. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0034>
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2013;13(1):47. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-47>
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Metab.* 1979;237(3):E214-E223. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>
- Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т. 14. — №1. — С. 35-45. [Mayorov AY. Insulin resistance in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2011;14(1):35-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6248>
- Aron-Wisniewsky J, Sokolowska N, Liu Y, et al. The advanced-DiaRem score improves prediction of diabetes remission 1 year post-Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia.* 2017;60(10):1892-1902. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4371-7>
- Dicker D, Golan R, Aron-Wisniewsky J, et al. Prediction of long-term diabetes remission after RYGB, sleeve gastrectomy, and adjustable gastric banding using DiaRem and advanced-DiaRem scores. *Obes Surg.* 2019;29(3):796-804. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3583-3>
- Lee W-J, Almulaifi A, Chong K, et al. The Effect and predictive score of gastric bypass and sleeve gastrectomy on type 2 diabetes mellitus patients with BMI <30 kg/m². *Obes Surg.* 2015;25(10):1772-1778. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1603-0>
- Ha J, Kwon Y, Kim NH, et al. Discordance in prediction for prognosis of type 2 diabetes after metabolic surgery: comparison of the ABCD, DiaRem, and individualized metabolic surgery models. *Ann Surg Treat Res.* 2019;97(6):309. doi: <https://doi.org/10.4174/astr.2019.97.6.309>
- Lee W-J, Chong K, Chen S-C, et al. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after gastric bypass surgery: a comparison of DiaRem scores and ABCD scores. *Obes Surg.* 2016;26(10):2418-2424. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2120-5>
- Chen J-C, Hsu N-Y, Lee W-J, et al. Prediction of type 2 diabetes remission after metabolic surgery: a comparison of the individualized metabolic surgery score and the ABCD score. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(5):640-645. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.01.027>
- Singh P, Adderley NJ, Hazlehurst J, et al. Prognostic models for predicting remission of diabetes following bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2021;44(11):2626-2641. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0166>
- Brzozowska MM, Isaacs M, Bliuc D, et al. Effects of bariatric surgery and dietary intervention on insulin resistance and appetite hormones over a 3 year period. *Sci Rep.* 2023;13(1):6032. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33317-6>

19. Campos GM, Rabl C, Peeva S, et al. Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lost. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(1):15-23. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-009-1060-y>
20. Zhao L, Zhu L, Su Z, et al. Using the hyperinsulinemic euglycemic clamp to assess insulin sensitivity at 3 months following Roux-en-Y gastric bypass surgery in type 2 diabetes patients with BMI <35 kg/m² in China. *Int J Surg.* 2017;38(3):90-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.12.120>
21. Kashyap SR, Daud S, Kelly KR, et al. Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on β -cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes. *Int J Obes.* 2010;34(3):462-471. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.254>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шестакова Екатерина Алексеевна**, д.м.н., гл.н.с. [**Ekaterina A. Shestakova**, MD, PhD, chief research associate]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм.Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: katiashestakova@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

Скляник Игорь Александрович, к.м.н., с.н.с. [Igor A. Sklyanik, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7768-4717>; eLibrary SPIN: 7081-8077; e-mail: sklyanik.igor@gmail.com

Паневина Анна Сергеевна, к.м.н. [Anna S. Panevina, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 7247-7419; e-mail: annapv3010@gmail.com

Юрасов Алексей Владимирович, д.м.н., профессор [Alexey V. Yurasov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7402>; eLibrary SPIN: 1984-0282; e-mail: ayurasov@mail.ru

Яшков Юрий Иванович, д.м.н., профессор [Yury I. Yashkov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6592-1036>; eLibrary SPIN: 8933-3745; e-mail: yu@yashkov.ru

Синеокая Мария Сергеевна, к.м.н. [Maria S. Sineokaya MD, PhD]; e-mail: msineokaya@yandex.ru

Гаврилова Алина Олеговна, аспирант [Alina O. Gavrilova, MD, PhD student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-8180>; eLibrary SPIN: 8814-0121; e-mail: a.o.gavrilova@list.ru

Евдошенко Владимир Викторович, д.м.н., профессор [Vladimir V. Evdoshenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4868>; eLibrary SPIN: 7086-2585; e-mail: bariatric@mail.ru

Феденко Вадим Викторович, д.м.н., профессор [Vadim V. Fedenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1816-384X>; e-mail: fedenko@mail.ru

Бордан Наталья Семеновна, к.м.н. [Natalya S. Bordan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4472-3142>; eLibrary SPIN: 7086-2585; e-mail: socetanie@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Скляник И.А., Шестакова Е.А., Паневина А.С., Юрасов А.В., Яшков Ю.И., Синеокая М.С., Гаврилова А.О., Евдошенко В.В., Феденко В.В., Бордан Н.С. М-индекс как предиктор нормализации углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после бариатрической хирургии // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 446-454. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13045>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Sklyanik IA, Shestakova EA, Panevina AS, Yurasov AV, Yashkov YI, Sineokaya MS, Gavrilova AO, Evdoshenko VV, Fedenko VV, Bordan NS. M-index as a predictor of glycemia normalization in T2D patients early after bariatric surgery. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(5):446-454. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13045>

ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ ПРИЕМА ПИЩИ НА ПОСТПРАНДИАЛЬНУЮ ГЛИКЕМИЮ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ, НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ИНСУЛИН

© И.В. Мисникова, Д.Э. Золоева, А.А. Глазков

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Риск развития микро- и макрососудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) увеличивается на фоне постприандиальной гипергликемии (ППГ). Циркадные ритмы могут оказывать влияние на ППГ, которая может определять вариабельность гликемии в течение дня. По данным литературы, у лиц без СД2 ППГ максимальна после ужина. Особенности постприандиального ответа у пациентов с СД2 недостаточно изучены.

ЦЕЛЬ. Изучить вариабельность постприандиальной гликемии на основании флеш-мониторинга глюкозы в зависимости от времени приема пищи (завтрак, обед, ужин) у пациентов с СД2, не получающих инсулин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В открытое проспективное исследование включались пациенты с СД2, не получающие инсулин. Всем были установлены датчики для проведения флеш-мониторирования гликемии (ФМГ) FreeStyleLibre. Каждому пациенту проведено 9 тестов с различными видами пищевых нагрузок (вареной гречкой 250 г, яблоком 200 г и белым хлебом 30 г) в завтрак, обед и ужин.

Проведены статистический анализ ППГ по площади под гликемической кривой глюкозы крови (AUC ГК) и площади под гликемической кривой за вычетом базового уровня гликемии глюкозы крови (delta AUC ГК), анализ гликемии перед приемами пищи (Start_gly). Статистический анализ был выполнен в среде разработки RStudio 2022.02.3 с помощью языка R версии 4.1.2. Для количественных переменных представлены средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего в исследование включены 48 пациентов с СД2, не получающих инсулин. В окончательный анализ включены данные 35 пациентов, 315 тестов с пищевыми нагрузками. Было показано, что время приема пищи ($p=0,003$) оказывает значительное влияние на ППГ AUC ГК. Максимальные значения AUC ГК наблюдались после завтрака ($p=0,005$ по сравнению с ужином, $p<0,001$ по сравнению с обедом). Для delta AUC ГК также выявлено значимое влияние времени приема пищи ($p=0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с СД2, не получающих инсулин, максимальный подъем гликемии в ответ на прием пищи отмечен в утренние часы, тогда как, по имеющимся литературным данным, у лиц с нормогликемией ППГ максимальна после ужина. Это расхождение в постприандиальном ответе в зависимости от времени приема пищи, возможно, связано с нарушениями циркадных ритмов у пациентов с СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: флеш-мониторинг глюкозы; постприандиальная гликемия; сахарный диабет 2 типа; время приема пищи

EFFECT OF MEAL TIME ON POSTPRANDIAL GLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY NOT RECEIVING INSULIN

© Inna V. Misnikova, Dzerassa E. Zoloeva, Alexey A. Glazkov

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

BACKGROUND: Postprandial hyperglycemia (PPG) is associated with micro- and macrovascular diseases in patients with T2DM. Severity of postprandial peaks depends on composition and amount of food. Circadian rhythms can influence PPG, which may determine variability of glycemia during day. According to literature, in persons without T2DM, PPG is maximum after dinner. Features of the postprandial response in patients with T2DM are not effective enough.

AIM: To assess variability of postprandial glycemia based on flash glucose monitoring (FGM) depending on meal times in patients with T2DM not receiving insulin.

MATERIALS AND METHODS: Open prospective study. T2DM patients were managed on FMG FreeStyle Libre. Each patient carried out 9 tests with three types of food loads: boiled buckwheat (250 grams), apple (200 grams) and white bread (30 grams) for breakfast, lunch and dinner.

Statistical analysis of PPG by area under glycemic curve (AUC) and area under glycemic curve excluding starting glycemia (delta AUC), analysis of glycemia before meals (Start_gly) was carried out. Effect of time of food intake and food type was assessed with a two-way RM ANOVA using R 4.1.2. for quantitative variables, arithmetic means and standard deviations ($M \pm SD$) are presented.

RESULTS: A total of 29 patients were included. Data from 17 patients, 153 food loading tests, were included in analysis. Both food type ($p=0.037$) and time of food intake ($p=0.003$) were shown to have a significant effect on the AUC. Maximum AUC values were observed after breakfast ($p=0.005$ vs supper, $p<0.001$ vs dinner), and buckwheat intake ($p=0.01$ vs apple).

For the delta AUC only type of food ($p=0.003$) had significant influence. Delta AUC was higher for buckwheat than for apple ($p=0.001$) and wheat bread ($p=0.012$).

CONCLUSION: Patients with T2DM who do not receive insulin have higher PCG levels after breakfast compared to lunch and dinner, regardless of the type of food load. Rise in glucose after a food load relative to initial values does not significantly differ from time of a meal, which does not coincide with known data on the maximum rise in glycemia on a food stimulus after dinner, which is observed in individuals without DM2.

KEYWORDS: flash glucose monitoring, postprandial glycemia, type 2 diabetes; meal time

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время суточный мониторинг гликемии признан, наряду с определением уровня гликированного гемоглобина, важным методом контроля эффективности лечения у пациентов с сахарным диабетом (СД). В Алгоритмах специализированной помощи от 2022 г. отмечено, что для пациентов, осуществляющих самоконтроль с помощью систем непрерывного мониторирования глюкозы, необходимо определять цели гликемического контроля, а именно время в целевом диапазоне, а также время выше и ниже целевого диапазона [1]. Все больший интерес вызывает использование непрерывного мониторирования глюкозы у пациентов с СД 2 типа (СД2), в том числе без инсулинотерапии, для усиления контроля за вариабельностью гликемии и увеличения времени нахождения в целевом диапазоне [2, 3].

Постпрандиальная гипергликемия (ППГ) у пациентов с СД2 является независимым фактором риска развития микро- и макрососудистых заболеваний, поражений периферических нервов [4, 5]. Выраженность постпрандиальных пиков зависит от состава и количества съеденной пищи. В литературе имеются данные о влиянии времени суток на секрецию инсулина и постпрандиальный подъем гликемии [6]. В статье представлены результаты исследования ППГ в зависимости от приема пищи в разное время суток.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить вариабельность ППГ на основании флеш-мониторинга глюкозы (ФМГ) в зависимости от времени приема пищи (завтрак, обед, ужин) у пациентов с СД2, не получающих инсулин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения

В исследование были включены пациенты с СД2, обратившиеся за медицинской помощью в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», а также в другие медицинские организации Московской области.

Время исследования

Анализ материала, собранного с 2021 по 2023 гг.

Исследуемая популяция

В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям: подтвержденный диагноз СД2; возраст до 70 лет; прием таблетированных сахароснижающих препаратов в стабильной дозе

не менее месяца, а именно метформин и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГТЛ2); индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м^2 (классификация ожирения по индексу массы тела (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 1997); достаточные когнитивные способности, умение пользоваться смартфоном и компьютером; подписанное информированное согласие. Не включались пациенты на инсулинотерапии или получавшие инсулин менее чем за 6 мес до включения в исследование; пациенты, получающие терапию агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ар-ГПП1), сульфонилмочевинной, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП4); с длительностью СД2 более 25 лет, с тяжелыми соматическими заболеваниями, затрудняющими участие в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В данном исследовании назначался произвольный способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Открытое проспективное одномоментное исследование.

Всем пациентам, соответствующим критериям включения/невключения, назначался тест с пищевыми нагрузками. Первое тестирование проводилось не ранее чем через сутки после установки датчика FreeStyle Libre. В качестве тестируемых пищевых нагрузок использовались вареная гречка ($250 \text{ г} = 50 \text{ г}$ углеводов, пищевые волокна 10 г), белый хлеб ($30 \text{ г} = 15 \text{ г}$ углеводов, пищевые волокна $0,81 \text{ г}$), одно среднее яблоко ($\sim 200 \text{ г} \sim 19 \text{ г}$ углеводов, пищевые волокна $4,8 \text{ г}$). Каждый продукт использовался в завтрак с 6:00 до 11:00, обед с 12:00 до 16:00 и ужин с 18:00 до 20:00. Пищевые тесты проводились в качестве основного приема пищи. Пищевые нагрузки различались по количеству углеводов и пищевых волокон, так как не стояла задача в сравнении постпрандиальных пиков в ответ на прием различных пищевых стимулов. За 14 дней пациенту необходимо было выполнить 9 тестов с пищевой нагрузкой. Каждый пациент в день выполнял до 3 тестов с различными видами пищевой нагрузки. Уровень глюкозы определялся при помощи датчика ФМГ перед и каждые 15 минут в течение 2 ч после пищевой нагрузки. Следующий пищевой тест проводился не ранее чем через 2 ч после приема пищи. Пациенты находились на плановом стационарном лечении в отделении терапевтической эндокринологии, получали основной вариант диеты 9. Во время проведения пищевого теста ограничивались любой прием пищи, а также физическая активность. Данные измерений фиксировались в дневнике самоконтроля гликемии.

Методы

Мониторирование гликемии

Всем пациентам были установлены датчики для проведения ФМГ FreeStyle Libre в режиме реального времени. С пациентами проведено обучение технике использования датчика ФМГ. Пациентам рекомендовалось проводить считывание ридером/пультом либо смартфоном с установленным специальным приложением FreeStyle LibreLink не реже чем каждые 8 ч и не менее 14 раз в сутки.

Основной гипотезой исследования являлось наличие различий в ППГ, рассчитанной как площадь под кривой, и площади под кривой постприандиальной гликемии за вычетом базового уровня гликемии, пиковой гликемии в зависимости от времени приема пищи (в завтрак, обед, ужин).

Оценка гликемических кривых

Способ расчета показателей, характеризующих кривые ППГ, представлен на рис. 1. Рассчитывали стартовый, минимальный и максимальный уровни

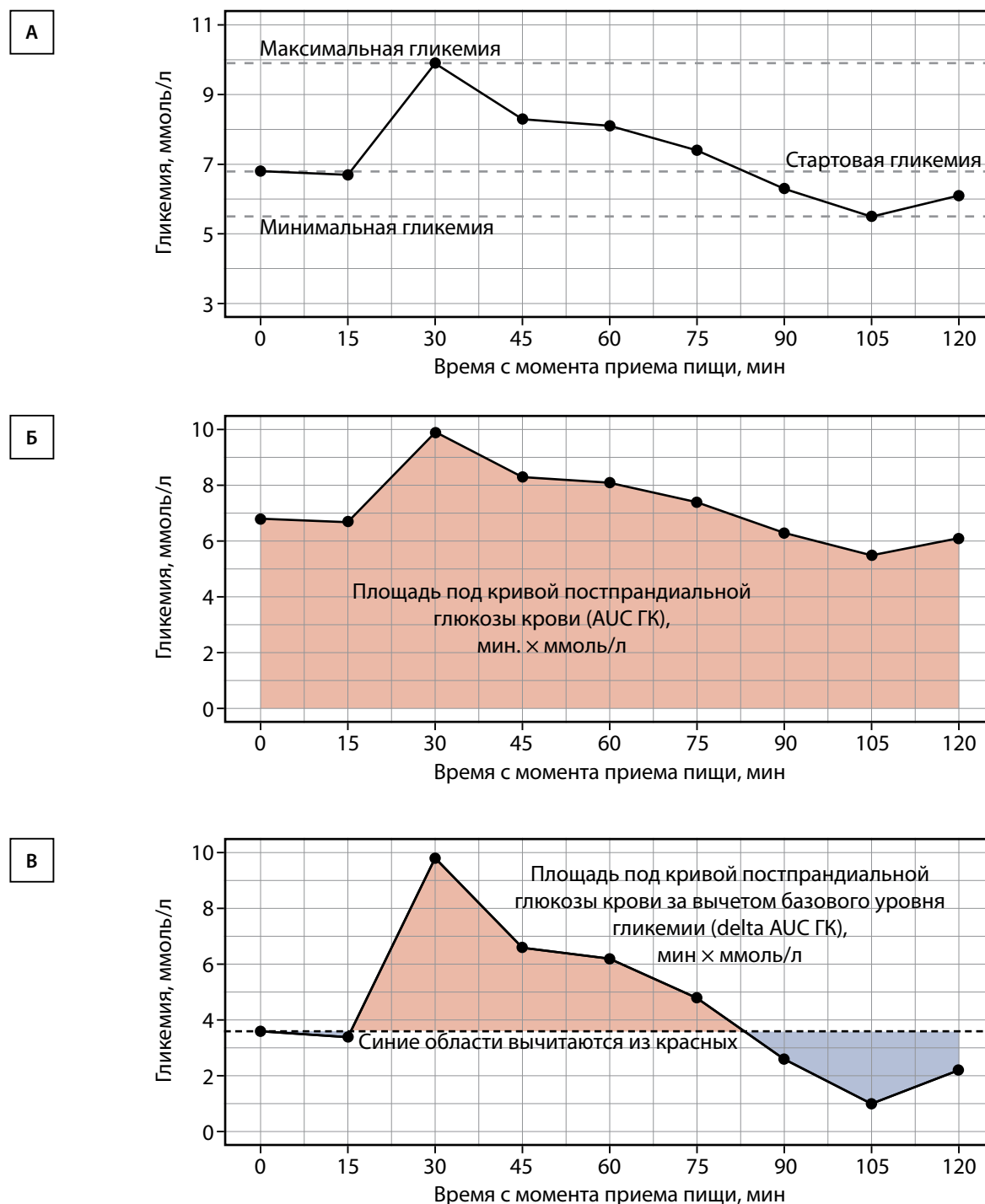


Рисунок 1. Способы расчета показателей, характеризующих гликемическую кривую: А — анализ стартового, минимального и максимального уровня гликемии; Б — анализ площади под кривой постприандиальной глюкозы крови (AUC GK); В — расчет площади под кривой постприандиальной глюкозы крови за вычетом базового уровня гликемии (delta AUC GK).

гликемии в ммоль/л (рис. 1А), а также площадь под графиком гликемии за 120 минут в мин. × ммоль/л (рис. 1Б), площадь под графиком гликемии за вычетом базального уровня гликемии в мин. × ммоль/л (рис. 1В). Если пациент несколько раз проводил тест для одного и того же типа пищи и времени приема пищи, рассчитанные для нескольких кривых ППГ показатели усредняли.

Статистические методы

Статистический анализ был выполнен в среде разработки RStudio 2022.02.3 (RStudio PBC, USA) с помощью языка R версии 4.1.2. Нормальность распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка и построения диаграмм квантиль-квантиль (QQ-plot). Для нормально распределенных переменных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения (на графиках представлены средние арифметические значения и двусторонние 95% доверительные интервалы для средних значений), для переменных с распределением, отличным от нормального, рассчитывали медианы и квартили. Так как распределение показателей, характеризующих гликемические кривые, не отличалось от нормального, анализ влияния времени приема пищи и типа пищи на данные показатели проводили с помощью двухфакторного дисперсионного анализа для повторных измерений (two-way repeated measures ANOVA). Оценивались как влияние самих факторов, так и их вза-

имодействие (Тип: время приема). В случае нарушения допущения о сферичности ковариационно-дисперсионной матрицы применялась поправка Гринхауса–Гейсера. Апостериорные попарные сравнения проводили с помощью критерия Стьюдента для зависимых выборок с поправкой Хольма–Бонферрони на множественные сравнения. Вероятность ошибки первого рода (α) была установлена равной 0,05. Нулевые гипотезы отвергали при $p < \alpha$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»: выписка из протокола заседания № 14 от сентября 2021 г. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего тесты с пищевыми нагрузками были выполнены 48 пациентами с СД2, в окончательный анализ включены данные 35 пациентов. Данные 13 пациентов не вошли в анализ в связи с неполным выполнением пациентами всех запланированных тестов. В окончательный анализ включены результаты 315 тестов с пищевыми нагрузками и 25 515 измерений гликемии с помощью датчика ФМГ. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр		Характеристика пациентов N=35
Пол	Женский, n (%)	22 (62,9)
	Мужской, n (%)	13 (37,1)
Возраст, Ме [Q1; Q3] min-max		51 [46; 59,5] 31–69
Длительность СД, лет, Ме [Q1; Q3] min-max		4 [2; 9] 0,1–23
Исходный вес, кг, Ме [Q1; Q3] min-max		126 [108,5; 145] 94–200
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3] min-max		45,15 [39,75; 49,03] 35–61,73
HbA _{1c} исходный, %, Ме [Q1; Q3] min-max		6,7 [6,15; 7,4] 5,4–10,3
Активное время, %, Ме [Q1; Q3] min-max		66 [57; 88] 38–97
НМГ (время в целевом диапазоне), Ме [Q1; Q3] min-max		92 [80,5; 97] 5–100
% выше пределов целевого диапазона, Ме [Q1; Q3] min-max		0 [0; 7,5] 0–95
% ниже целевого диапазона, Ме [Q1; Q3] min-max		4 [0; 9] 0–32
Вариабельность уровня глюкозы, %, Ме [Q1; Q3] min-max		18,9 [15,7; 21,1] 13,9–24,7

Примечание: Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения [$M \pm SD$], а также медианы и межквартильного размаха (Ме [Q1; Q3]). HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ИМТ — индекс массы тела, НМГ — непрерывное мониторирование глюкозы.

Таблица 2. Описательная статистика для показателей, характеризующих гликемические кривые

Параметр	Прием пищи	Вид пищи		
		белый хлеб	гречка	яблоко
Стартовая гликемия, ммоль/л	завтрак	6±1,6	6,2±1,8	6,1±1,6
	обед	5,9±1,5	5,8±1,6	6±1,4
	ужин	6,4±1,7	6,3±2,2	6,3±2,5
Минимальная гликемия, ммоль/л	завтрак	5,7±1,7	5,9±1,9	5,6±1,5
	обед	5,3±1,3	5,3±1,3	5,1±1
	ужин	5,6±1,4	5,4±1,8	5,5±1,8
Максимальная гликемия, ммоль/л	завтрак	8,3±2,1	9±2,4	7,8±2
	обед	7,3±1,5	7,8±1,8	6,7±1,4
	ужин	7,6±1,8	8,2±2,3	7,4±2,2
AUC ГК, мин. × ммоль/л	завтрак	849,6±233,1	913,2±268,9	805,8±199,6
	обед	747,2±152,3	786,4±171,5	707,2±133,9
	ужин	791,9±181,2	830,8±244,3	781,9±242,1
Delta AUC ГК, мин. × ммоль/л	завтрак	130,9±87,2	165,1±115,1	75,9±109,1
	обед	35,8±113,6	88±115,9	-18,6±105,2
	ужин	22,2±90,1	78,6±132	21,1±106,4

Примечание: Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения [M±SD].

Пациенты получали метформин — 53%, иНГТЛ2 — 9%, метформин в комбинации с иНГТЛ2 — 38% (расчет проведен по 34 пациентам, 1 пациент из группы наблюдения не получал сахароснижающие препараты).

Результаты оценки показателей, характеризующих кривые ППГ, представлены в табл. 2.

В табл. 3 представлены результаты анализа влияния типа пищи и времени приема пищи на данные показате-

ли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа для повторных измерений.

Стартовый уровень гликемии был выше перед завтраком по сравнению с обедом и ужином.

На максимальный уровень гликемии было обнаружено влияние времени ее приема ($p=0,004$). После завтрака максимальный уровень гликемии был выше, чем после обеда ($p<0,001$) и после ужина ($p=0,004$),

Таблица 3. Результаты дисперсионного анализа, эффект типа пищи и времени приема пищи на показатели, характеризующие гликемические кривые

Параметр	Анализируемый эффект	Результаты дисперсионного анализа			
		DFn	DFd	F	Значение p
Стартовая гликемия, ммоль/л	Тип пищи	2	68	0,068	0,934
	Время приема пищи	2	68	2,206	0,118
	Тип: время приема	1,95	66,29	0,365	0,69
Минимальная гликемия, ммоль/л	Тип пищи	1,66	56,29	1,474	0,238
	Время приема пищи	2	68	6,365	0,003*
	Тип: время приема	1,82	61,98	0,514	0,584
Максимальная гликемия, ммоль/л	Тип пищи	2	68	13,82	<0,001*
	Время приема пищи	2	68	16,784	<0,001*
	Тип: время приема	2,44	82,95	0,376	0,729
AUC ГК, мин. × ммоль/л	Тип пищи	2	68	12,565	<0,001*
	Время приема пищи	2	68	16,582	<0,001*
	Тип: время приема	1,98	67,29	0,522	0,594
Delta AUC ГК, мин. × ммоль/л	Тип пищи	2	68	13,827	<0,001*
	Время приема пищи	2	68	19,045	<0,001*
	Тип: время приема	3,18	108,13	1,315	0,273

Примечание: *p-критерий менее 0,05. В строке «Тип: время приема» анализируется совместное влияние факторов. DFn, DFd – степени свободы в числителе и в знаменателе, F – статистика критерия.

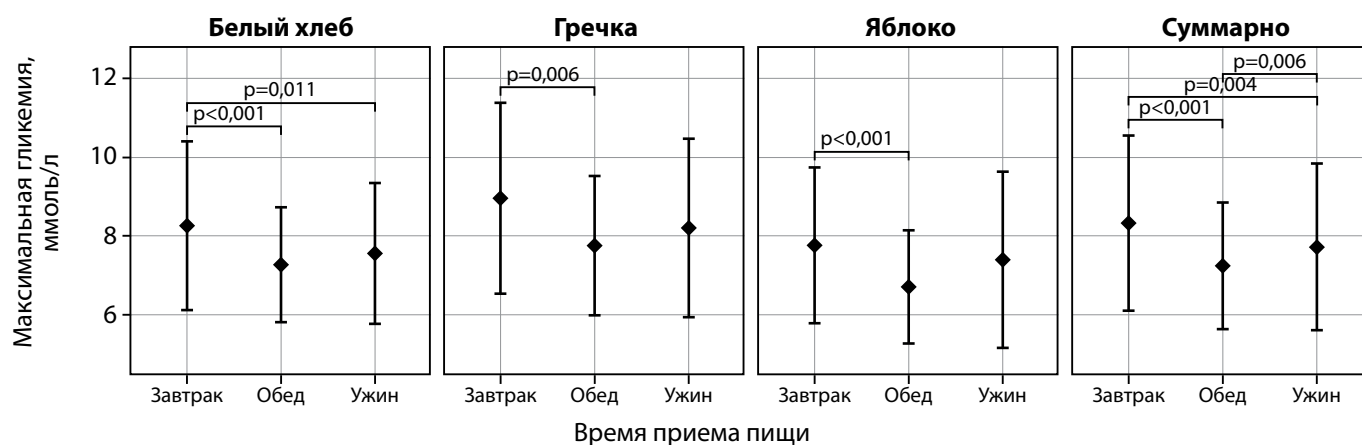


Рисунок 2. Анализ влияния времени приема пищи на максимальный уровень постприандиальной гликемии. На графиках представлены средние значения и стандартные отклонения. Значения p приведены для t -теста для зависимых выборок с поправкой Хольма–Бонферрони.

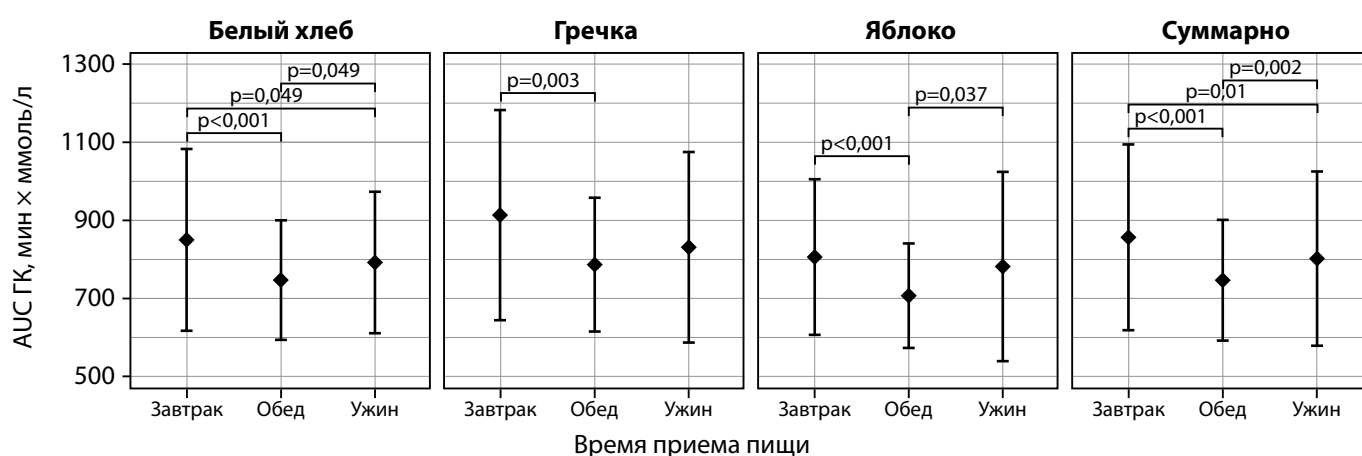


Рисунок 3. Анализ влияния времени приема пищи на показатель AUC GK (площадь под кривой постприандиальной глюкозы крови). На графиках представлены средние значения и стандартные отклонения. Значения p приведены для t -теста для зависимых выборок с поправкой Хольма–Бонферрони.

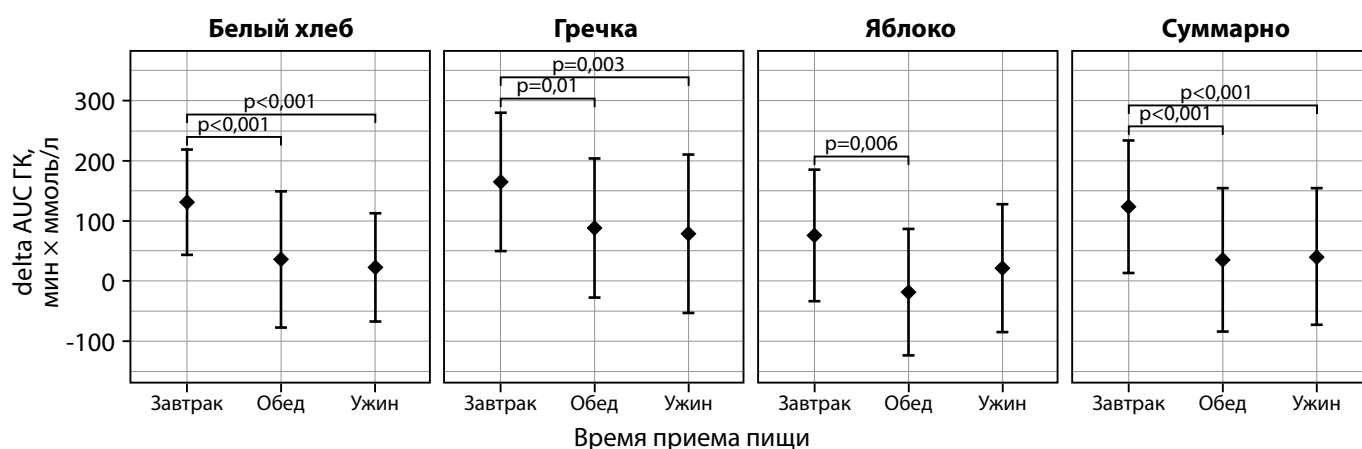


Рисунок 4. Анализ влияния времени приема пищи на показатель delta AUC GK (площадь под кривой постприандиальной глюкозы крови за вычетом базового уровня гликемии). На графиках представлены средние значения и стандартные отклонения. Значения p приведены для t -теста для зависимых выборок с поправкой Хольма–Бонферрони.

при этом в обед отмечался более низкий уровень максимальной гликемии в сравнении с ужином ($p=0,006$) (рис. 2).

Аналогичная картина наблюдалась и для AUC GK: на этот показатель время приема пищи также оказывало значимое влияние ($p<0,001$). AUC GK на завтрак была значимо выше, чем в обед ($p<0,001$) или на ужин ($p=0,01$),

при этом значения на ужин были выше, чем в обед ($p=0,002$) (рис. 3).

Для delta AUC GK также было обнаружено значимое влияние времени ее приема ($p<0,001$). При оценке ППГ в зависимости от времени приема пищи показатель delta AUC GK был статистически значимо выше на завтрак по сравнению со значениями в обед ($p<0,001$) и на ужин ($p<0,001$) (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

ППГ ассоциирована с целым рядом патологических состояний. К ним относятся накопление микро- и макрососудистых повреждений [7], усиление гликирования белков и системного воспаления, прогрессирование эндотелиальной дисфункции [8]. Именно ППГ, а не HbA_{1c} и глюкоза натощак, ассоциирована с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности, инфарктом миокарда, инсультом или госпитализацией по поводу сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца без СД2 в анамнезе [9]. По данным ряда исследований, ППГ может влиять на развитие цирроза печени, а также рака кишечника и желчного пузыря [10]. Кроме того, у пациентов с СД2, не получающих инсулин, ППГ может вносить существенный вклад в суточную вариабельность гликемии.

Совокупная длительность постпрандиального периода составляет около 16 ч в сутки. В постпрандиальное состояние вовлекается целый ряд факторов, которые определяют реакцию организма и оказывают мощное воздействие на обмен веществ, хроническое воспаление и здоровье.

Достижение контроля ППГ снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний [11] и смертности [12]. Эффективный контроль и мониторинг ППГ является важной задачей лечения пациентов с СД2. Основным фактором, влияющим на ППГ, является количество принятых углеводов. Вместе с тем целый ряд факторов могут оказывать воздействие на ППГ, что объясняет как межличностные, так и внутриличностные различия в гликемическом ответе на одинаковый по количеству углеводов прием пищи. Постпрандиальный гликемический ответ больше при приеме углеводистой пищи с высоким содержанием белков и жиров по сравнению с приемом пищи, преимущественно содержащей углеводы [13]. На ППГ оказывают влияние генетические аспекты (например, ген, определяющий активность амилазы слюны), образ жизни, непереносимость лактозы и/или других олиго-, ди-, моносахаридов, состав и особенность микробиоты кишечника, частота пережевывания пищи [14]. В литературе описан феномен второго приема пищи, который заключается в меньшем постпрандиальном подъеме гликемии после обеда при условии съеденного завтрака. Эта закономерность отмечена как у лиц с нормогликемией, так и у пациентов с СД2. Прием пищи на завтрак уменьшает постпрандиальный подъем гликемии в обед [15].

Результаты ряда исследований показывают, что время приема пищи также может влиять на гликемический ответ и вносить вклад во внутриличностную вариабельность ППГ. Это можно объяснить влиянием циркадных ритмов на секрецию инсулина и выраженность инсулинорезистентности. Известно, что у здоровых людей с нормальным углеводным обменом вечером чувствительность к инсулину ниже, чем в утренние часы. Следовательно, прием углеводов на ужин приводит к большему подъему гликемии, чем то же количество углеводов, съеденное на завтрак [16]. Относительная инсулинорезистентность в вечернее время может быть связана с суточными колебаниями в уровне свободных жирных кислот (СЖК) и их влиянием на утилизацию глюкозы мышцами. Повы-

шенный уровень СЖК плазмы в вечернее время может способствовать снижению чувствительности к инсулину мышцами. Повышение уровня СЖК перед ужином связано с гидролизом липидов, полученных с пищей, съеденной в предыдущий прием пищи, а не с увеличением липолиза триглицеридов жировой ткани. Кроме того, отмечена повышенная активность в вечернее время часовых генов, стимулирующих липогенез в мышечной ткани, и пониженная активность часовых генов, регулирующих окисление жирных кислот. Продукция специфических метаболитов жирных кислот, нарушающих действие инсулина, может способствовать инсулинорезистентности вечером [17].

Биологические часы в супрахиазмальном ядре гипоталамуса (СЯГ) регулируют физиологические суточные ритмы эндогенной продукции глюкозы и чувствительность к инсулину печени посредством нейрогуморальных механизмов. Последние исследования показывают, что у лиц с нормогликемией повышение чувствительности к инсулину в утренние часы связано с часовым репрессором Rev-Erba/β, который экспрессируется в мозге, печени, сердце, легких, жировой ткани, скелетных мышцах. Rev-Erba/β признан в качестве основного регулятора метаболизма, митохондриального биогенеза, воспалительного ответа и фиброза [18]. Через свои рецепторы в СЯГ он контролирует суточный ритм инсулин-опосредованного подавления продукции глюкозы печенью [19]. Нарушение на молекулярном уровне в центральных циркадных часах СЯГ, в частности в регуляторной функции Rev-Erba/β, связано с синдромом «утренней зари», который возникает примерно у половины пациентов с СД1 и СД2 и заключается в повышении уровня гликемии в ранние утренние часы, примерно с 3 ч ночи до 8 ч утра [20].

В нашем исследовании у пациентов с СД2 самая высокая гликемия перед едой отмечалась во время завтрака, что подтверждает наличие феномена «утренней зари» у пациентов с СД2. Также после завтрака максимальный уровень ППГ был выше, чем после обеда и после ужина (рис. 2). Более высокие показатели ППГ после завтрака связаны с более высоким уровнем гликемии перед завтраком. При оценке площади под гликемической кривой выявлено, что на данный показатель влияет время приема пищи. AUC GK во время завтрака была значимо выше, чем в обед ($p < 0,001$). ППГ после приема яблока была ниже, чем после гречки ($p < 0,001$). Возможно, это отличие объясняется различиями в содержании клетчатки в пищевой нагрузке и, следовательно, влиянием пищи на кишечный микробиом, который также подвержен циркадным колебаниям [21].

После оценки delta AUC GK также отмечено значимое повышение ППГ на завтрак ($p < 0,001$). Интересно, что вариабельность гликемического ответа в зависимости от времени приема пищи отличалась после употребления различных пищевых нагрузок. Также отмечена тенденция к снижению ППГ в обеденное время по сравнению с завтраком.

Ограничения исследования

В анализ включены 315 тестов с пищевой нагрузкой 35 пациентов с СД2. Так как характер проводимой сахароснижающей терапии был достаточно однородным, то возможное влияние различных сахароснижающих препаратов на показатели гликемии перед приемами

пищи и ППГ в разное время суток не оценивалось. Однако нельзя исключить влияние различных типов сахароснижающей терапии на циркадную регуляцию и различий ППГ в различное время дня — это может быть предметом для дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют определенные отличия в средней гликемии перед приемом пищи и ППГ в зависимости от времени суток. У пациентов с СД2 средняя гликемия перед завтраком была выше, чем перед обедом и ужином, что может быть обусловлено феноменом «утренней зари». У пациентов с СД2, не получающих инсулин, максимальный подъем гликемии в ответ на прием пищи отмечен в утренние часы, тогда как, по имеющимся литературным данным, у лиц с нормогликемией ППГ максимальна после ужина. Это расхождение в постпрандиальном ответе в зависимости от времени приема пищи, возможно, связано с нарушениями циркадных ритмов у пациентов с СД2.

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. Мисникова И.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, обработка научного материала, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Золоева Д.Э. — участие в разработке дизайна, набор пациентов в исследование, сбор материала, написание текста, работа с базой данных, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Глазков А.А. — существенный вклад в анализ данных, работа с базой данных, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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 AY, et al. Standards of specialized diabetes care (10-th edition). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(51):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
2. Климонтов В.В., Маякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №2. — С. 76-82. [Klimontov VV, Myakina NE. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(2):76-82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014276-82>
3. Суплотова Л.А., Судницина А.С., Романова Н.В., и др. Время нахождения в целевом диапазоне гликемии — инструмент оценки качества гликемического контроля при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 282-290. [Suplotova LA, Sudnitsyna AS, Romanova NV, et al. Time in range is a tool for assessing the quality of glycemic control in diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):282-290. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12703>
4. Петеркова В.А., Аметов А.С., Майоров А.Ю., и др. Резолюция научно-консультативного совета «Применение технологии непрерывного мониторинга глюкозы с периодическим сканированием в достижении гликемического контроля» // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 185-192. [Peterkova VA, Ametov AS, Mayorov AY, et al. The scientific advisory board resolution: implementation of intermittently scanned continuous glucose monitoring in clinical practice to improve glycemic control. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):185-192. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12753>
5. Scott ES, Januszewski AS, O'Connell R, et al. Long-term glycemic variability and vascular complications in type 2 diabetes: Post hoc analysis of the FIELD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(10):e3638-e3649. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa361>
6. Silva FM, Kramer CK, Crispim D, Azevedo MJ. A high-glycemic index, low-fiber breakfast affects the postprandial plasma glucose, insulin, and ghrelin responses of patients with type 2 diabetes in a randomized clinical trial 1–3. *J Nutr*. 2015;145(4):736-741. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.114.195339>
7. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Fasting and post-challenge glucose as quantitative cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(4):385-396. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.10975>
8. Meessen EC, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, et al. Human postprandial nutrient metabolism and low-grade inflammation: A narrative review. *Nutrients*. 2019;11(12):3000. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11123000>
9. Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, et al. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: A report from EUROASPIRE IV. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1233-1240. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0245>
10. Al-Damry NT, Attia HA, Al-Rasheed NM, et al. Sitagliptin attenuates myocardial apoptosis via activating LKB-1/AMPK/Akt pathway and suppressing the activity of GSK-3β and p38α/MAPK in a rat model of diabetic cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother*. 2018;107(9):347-358. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.126>
11. Augustin LSA, Kendall CWC, Jenkins DJA, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(9):795-815. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.05.005>
12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-9025>
13. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, et al. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1008-1015. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0100>
14. Walther B, Lett AM, Bordoni A, et al. GutSelf: Interindividual variability in the processing of dietary compounds by the human gastrointestinal tract. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(21). doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900677>
15. Chang CR, Francois ME, Little JP. Restricting carbohydrates at breakfast is sufficient to reduce 24-hour exposure to postprandial hyperglycemia and improve glycemic variability. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(5):1302-1309. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy261>
16. Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes*. 2012;61(11):2691-2700. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1478>
17. Yoshino J, Almeda-Valdes P, Patterson BW, et al. Diurnal variation in insulin sensitivity of glucose metabolism is associated with diurnal variations in whole-body and cellular fatty acid metabolism in metabolically normal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1666-E1670. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1579>

18. Raza GS, Sodum N, Kaya Y, Herzog K-H. Role of circadian transcription factor rev-erb in metabolism and tissue fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):12954. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232112954>
19. Ding G, Li X, Hou X, et al. REV-ERB in GABAergic neurons controls diurnal hepatic insulin sensitivity. *Nature*. 2021;592(7856):763-767. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03358-w>
20. Peng F, Li X, Xiao F, et al. Circadian clock, diurnal glucose metabolic rhythm, and dawn phenomenon. *Trends Neurosci*. 2022;45(6):471-482. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.03.010>
21. Matenchuk BA, Mandhane PJ, Kozyrskyj AL. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. *Sleep Med Rev*. 2020;53(6):101340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101340>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Золоева Дзерасса Эльбросовна [Dzerassa E. Zoloeva, MD]**; адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: Shchepkina street 61/2, 129110, Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1680-3236>; e-librarySPIN: 5685-9761, e-mail: zolodz@mail.ru

Мисникова Инна Владимировна, д.м.н. [Inna V. Misnikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1668-8711>; Scopus Author ID: 559756; eLibrary SPIN: 3614-3011; e-mail: inna-misnikova@mail.ru

Глазков Алексей Андреевич, к.м.н., [Alexey A. Glazkov, MD, PhD], ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6122-0638>, e-library SPIN: 3250-1882, Scopus Author ID: 57199329515, Researcher ID: R-7373-2016, e-mail: aaglazkov@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мисникова И.В., Золоева Д.Э., Глазков А.А. Влияние времени приема пищи на постпрандиальную гликемию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, не получающих инсулин // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 455-463. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13023>

TO CITE THIS ARTICLE:

Misnikova IV, Zoloeva DE, Glazkov AA. Effect of meal time on postprandial glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity not receiving insulin. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):455-463. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13023>

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРИГИРУЮЩИХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЕЙ СРЕДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ

© М.М. Каландия, Л.П. Доронина, В.А. Митиш, А.Ю. Токмакова, Е.Л. Зайцева, Г.Р. Галстян

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

ОБОСНОВАНИЕ. Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП) — инвалидизирующее осложнение сахарного диабета (СД), развивающееся вследствие нарушения периферической иннервации и характеризующееся поражением костей и суставов неинфекционного генеза.

В результате патологических переломов костей происходит формирование грубых деформаций стопы, что влечет за собой развитие хронических язвенных дефектов в зонах избыточного нагрузочного давления. Это может стать причиной локального или распространенного инфекционного воспаления в мягких тканях (флегмона) и костных структурах (остеомиелит), как следствие, ампутаций различного уровня.

В настоящее время для коррекции деформаций используются ряд хирургических вмешательств, таких как резекция костных структур, коррекция с помощью металлических конструкций и аппаратов внешней фиксации, однако данных об их отдаленных результатах в отечественной литературе практически нет. В связи с этим проведенная нами работа является актуальной.

ЦЕЛЬ. Изучить результаты проведенных ортопедических корригирующих вмешательств у больных сахарным диабетом и нейроостеоартропатией среднего отдела стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ собранных методом анкетирования данных 55 пациентов, прооперированных в отделении диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 2009–2019 гг. Всем больным была проведена реконструктивная операция, направленная на коррекцию грубой деформации среднего отдела стопы. В послеоперационном периоде проводилась иммобилизация пораженной конечности с помощью индивидуальной разгрузочной повязки Total Contact Cast (TCC) на период 3–6 мес, а в дальнейшем пациентам рекомендовались сложная ортопедическая обувь для постоянного использования и регулярный подиатрический уход.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 16 из 55 опрошенных пациентов после первого оперативного вмешательства развился рецидив деформации, что потребовало повторной операции. Медиана времени между первой и повторной операцией составила 3 года. Язвенные дефекты оперированной стопы обнаруживались у 25 пациентов. Медиана времени между реконструктивной операцией по поводу ДНОАП и возникновением язв составила 5 лет. У 9 пациентов (17%, 95% ДИ 8–29) в последующем проводились ампутации пальцев той же стопы. Ампутации на контралатеральной конечности были выполнены у 7 пациентов (13%, 95% ДИ 5–25). Ампутации голени не проводились ни одному из пациентов, включенных в исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ДНОАП — тяжелое осложнение сахарного диабета, которое может приводить к потере конечности. Для снижения рисков формирования язв и, следовательно, возможных ампутаций требуются активное наблюдение и адекватная ортопедическая помощь в послеоперационном периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; диабетическая нейроостеоартропатия; хирургическая коррекция деформации среднего отдела стопы, отдаленные результаты

LONG-TERM RESULTS OF CORRECTIVE SURGICAL INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH DIABETIC MIDFOOT NEUROOSTEOARTHROPATHY

© Mariya M. Kalandiya*, Ludmila P. Doronina, Valery A. Mitish, Alla Yu. Tokmakova, Ekaterina L. Zaitseva, Gagik R. Galstyan

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetic neuroosteoarthropathy is a disabling complication of diabetes mellitus that develops as a result of impaired peripheral innervation and characterized by damage to bones and joints of non-infectious origin. As a result of pathological bone fractures, gross deformities of the foot are formed, which entails development of chronic ulcerative defects in areas of excessive load pressure. Currently, a number of surgical interventions are used to correct deformities, such as resection of bone structures, correction with metal structures and external fixation devices, but there is practically no data on their long-term results in the domestic literature.

AIM: To study the results of orthopedic corrective interventions in patients with diabetes mellitus and midfoot neuroosteoarthropathy.

MATERIALS AND METHODS: An analysis was made the data collected by questionnaire method of 55 patients operated in the diabetic foot department in the Endocrinology research centre from 2009–2019. All patients underwent a reconstructive

operation aimed correcting a gross deformity of the midfoot. In postoperative period, the affected limb was off-loaded by total contact cast for a period of 3–6 months, and in the future, complex orthopedic shoes for permanent use and regular podiatric care were recommended to patients.

RESULTS: After the first surgical intervention, 16 patients developed a recurrence of deformity, which required a second surgical intervention. The median period between interventions was 3 years. Chronic wounds of various localization of the operated foot were found in 25 patients.

The median period between surgery and ulcer formation was 5 years. 9 patients with chronic wounds underwent minor amputations at the same foot. Amputations on the contralateral limb were performed in 7 patients. None of the patients underwent major amputations.

CONCLUSION: Charcot foot is a severe complication of diabetes mellitus that can lead to loss of a lower limb. Due to results of the research orthopedic corrections of the midfoot deformities in patients with DNOAP can reduce the risk of ulcer development and possible major amputations. Active monitoring and adequate orthopedic care in the postoperative period significantly reduce the risk of deformity recurrence and the need for repeated surgical interventions.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; diabetic neuroosteoarthropathy; surgical correction of midfoot deformity; long-term results*

ОБОСНОВАНИЕ

Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП) — тяжелое осложнение сахарного диабета (СД), при котором происходит поражение костей и суставов неинфекционного генеза на фоне периферической нейропатии. Его распространенность, по данным литературных источников, варьирует от 0,08 до 13% среди всех больных СД [1].

Пациенты с длительным течением заболевания и неудовлетворительным его контролем, с выраженными поздними микрососудистыми осложнениями, имеющие избыточный вес и перенесшие хирургические вмешательства на стопе, находятся в группе риска развития ДНОАП.

При ДНОАП формируются грубые деформации вследствие паталогических переломов костей предплюсны и плюсны, что ведет к деформациям и формированию зон избыточного механического давления при ходьбе. В дальнейшем могут развиваться длительно незаживающие раневые дефекты, которые при присоединении и прогрессировании инфекции могут стать причиной остеомиелита, а также флегмоны или гангрены, требующих ампутации различного уровня [2]. Безусловно, все это крайне негативно отражается на качестве жизни пациентов.

Своевременная диагностика, адекватное лечение и профилактика осложнений ДНОАП требуют мультидисциплинарного подхода — привлечения широкого круга специалистов, в числе которых эндокринологи, рентгенологи, хирурги, травматологи-ортопеды, реабилитологи, специально обученный средний медицинский персонал.

Согласно современной классификации, Chantelau E.A., Grutzner G. [3] выделяют активную и неактивную фазы ДНОАП.

При активной фазе отмечаются гипертермия, отек и гиперемия пораженной конечности. Методом лечения в таком случае является иммобилизация пораженной зоны конечности с помощью индивидуальной разгрузочной повязки Total Contact Cast (TCC) или тьютора для предотвращения деформации [4]. Однако вследствие прогрессирующего характера основного заболевания, низкой приверженности пациентов к лечению достаточно часто отмечаются рецидивы ДНОАП с нарушением нормальной конфигурации стопы и формированием атипичных зон избыточного нагрузочного давления.

Попытки коррекции таких деформаций с помощью ортопедических изделий часто бывают малоэффективными и не предотвращают формирования хронических раневых дефектов этих зон.

В современной медицинской литературе появляется все больше данных, демонстрирующих положительные исходы при проведении ортопедических корригирующих вмешательств у пациентов с ДНОАП [5, 6].

В настоящее время для коррекции деформаций используются различные хирургические методики. Выбор метода зависит от выраженности и локализации деформации, наличия и распространенности поражений мягких тканей стопы, состояния регионального артериального кровотока, общего состояния пациента и ряда других факторов. Для устранения деформаций среднего отдела стопы в клинической практике широкое распространение получили такие методы, как резекция пролабирующих костей предплюсны и плюсны, а также реконструкция продольного свода стопы с применением металлоконструкций, однако данных об их отдаленных результатах недостаточно. В связи с этим проводимое нами исследование является актуальным.

В зарубежных источниках для оценки эффективности проводимых вмешательств на костях и суставах конечностей авторы используют опросник качества жизни пациентов SF-36 (Short form-36) или краткую оценку функции опорно-двигательного аппарата (SMFA — Short Musculoskeletal Function Assessment).

В работе J.W. Busse авторы сравнивают показатели SMFA и SF-36 у пациентов, перенесших оперативное лечение перелома большеберцовой кости.

По итогам исследования не было обнаружено разницы в стандартизированных показателях в период от 3 до 12 мес после хирургического лечения между этими двумя опросниками.

У пациентов с переломами диафиза большеберцовой кости краткая оценка функции опорно-двигательного аппарата не давала существенных преимуществ по сравнению с опросником качества жизни пациентов SF-36 [7].

Пятилетнее наблюдение E. Kroen, M.S. Piznur показало, что качество жизни пациентов после проведения реконструктивных операций грубой деформации среднего отдела стопы стало лучше. Улучшения, которые отмечались через год после оперативного вмешательства, также сохранялись спустя 5 лет. Данные показатели оценивались по анкете SMFA.

SMFA состоит из двух разделов: 34 вопроса, касающихся оценки функции скелетно-мышечной системы, и 12 вопросов, касающихся того, насколько пациентов беспокоят их симптомы. Индекс дисфункции оценивает восприятие пациентами их функционального выполнения различных задач по шкале от 1 (совсем не сложно) до 5 (невозможно выполнить). Индекс беспокойства позволяет пациентам оценить, насколько их беспокоят проблемы в широких функциональных областях по шкале от 1 (совсем не беспокоит) до 5 (крайне беспокоит).

Улучшения наблюдались по всем пунктам данной анкеты [8].

К сожалению, использование SMFA в отечественной практике ограничивается тем, что данная анкета не валидирована к использованию в РФ.

Также в работе M.S. Pinzur и соавт. за 12-летний период было выполнено 214 различных реконструктивных операций (резекция пролабирующих костей предплюсны с наложением внешних фиксаторов, без использования металлоконструкций, чрескожное удлинение ахиллова сухожилия). У 77,6% пациентов был достигнут благоприятный клинический исход [9].

Несмотря на достаточно большой опыт проведения оперативных вмешательств, данные об их отдаленных результатах в отечественной литературе практически отсутствуют, что может быть обусловлено целым рядом причин (отсутствие преемственности в ведении пациента между стационарным и амбулаторным звеньями медицинской помощи, разобщенность медицинских учреждений различного подчинения — федерального, муниципального, ведомственного, коммерческого и т.д.).

Все это определяет необходимость подробного анализа результатов подобных хирургических вмешательств, что поможет выявить возможные ошибки и улучшить терапевтический прогноз для этой значительной группы пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить отдаленные результаты корригирующих хирургических вмешательств при ДНОАП с помощью специально разработанной анкеты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования: с ноября 2020 по сентябрь 2022 гг.

Работа выполнена с применением методов статистической обработки результатов анкетирования (табл. 1). Были проанализированы данные 55 пациентов, прооперированных в отделении диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2009–2019 гг. Материалы исследования включали данные телефонного опроса, проводимого врачом среди пациентов. Все данные вносились в специально разработанную авторами анкету. Всем пациентам под проводниковой или спинномозговой анестезией была проведена реконструктивная операция, направленная на коррекцию грубой деформации среднего отдела стопы, — резекция пролабирующих костей предплюсны

Таблица 1. Анкета пациентов, перенесших корригирующие хирургические вмешательства на среднем отделе стопы

1. Демографические данные	
Пол	
Возраст	
2. Особенности СД:	
тип СД	
длительность СД	
HbA _{1c}	
3. Язвы стоп до операции (да/нет)	
4. Язвы стоп после операции (да/нет)	
5. Ампутации до коррекции деформации (да/нет, объем)	
6. Ампутации после коррекции деформации (да/нет, объем)	
7. Снижение остроты зрения (да/нет)	
8. Отеки нижних конечностей (да/нет)	
9. Использование сложной ортопедической обуви после операции (да/нет)	
10. Использование тьютора после операции (да/нет)	
11. Уход за ногами:	
самостоятельно	
с помощью родственников	
профессиональный	

Примечание: СД — сахарный диабет, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.



Рисунок 1. Внешний вид стопы до операции.

(кубовидной и клиновидных). Этапы лечения пациента с деформацией среднего отдела стопы при ДНОАП приведены ниже (рис. 1–3).

В послеоперационном периоде проводилась иммобилизация пораженной конечности с помощью индивидуальной разгрузочной повязки ТСС на период 3–6 мес (рис. 4), в дальнейшем пациентам рекомендовалась сложная ортопедическая обувь для постоянного использования (рис. 5).

Дизайн исследования

Ретроспективное когортное исследование.

Исследуемая популяция

Критерии включения. Пациенты с СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) с ДНОАП, которым проводилась реконструктивная операция по коррекции деформации стопы (резекция пролабирующих костей предплюсны).

Способ формирования выборки

Выборка формировалась путем сплошного включения наблюдений.

Методы:

Для проведения исследования была разработана анкета (табл. 1), включавшая как демографические сведения (пол, возраст), так и данные о типе СД, уровне его

контроля, выраженности других осложнений и сопутствующих заболеваний, способных оказать негативное влияние на результаты лечения. Отдельный блок анкеты был посвящен анализу состояния стопы пациента до и после выполнения корригирующего вмешательства, а также методам иммобилизации конечности и уходу за ней после операции, профилактике рецидива в отдаленном периоде.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен в программном пакете Statistica 13 (Tibco, США).

Описательная статистика для количественных признаков представлена в виде медиан, первого и третьего квартилей Me [Q1; Q3], для качественных — в виде абсолютных и относительных частот n (%).

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

Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). При необходимости применялась поправка Йейтса.

При наличии нулевых абсолютных частот применялся точный двусторонний критерий Фишера.

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

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ постановил одобрить возможность проведения данной научно-исследовательской работы, выписка из протокола № 19 от 25.11.2020.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 16 пациентов с СД1 и 39 пациентов с СД2. Средний возраст пациентов составил 56 [49; 63] лет. Длительность заболевания 30 [25; 33] лет. Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 8,0 [7,3; 9,0]%. Средний возраст больных с СД1 — 56 [49; 63] лет, длительность заболевания — 30 [25; 33] лет. Уровень HbA_{1c} в этой группе — 8,0 [7,5; 8,4]%. Средний возраст лиц с СД2 — 63 [59; 68] года, известная длительность заболевания — 22 [15; 25] года; уровень HbA_{1c} — 8,0 [7,0; 9,4]%. Пациенты с СД1 были значимо моложе и имели большую длительность заболевания ($p < 0,01$).

Средний возраст лиц с СД2 — 63 [59; 68] года, известная длительность заболевания — 22 [15; 25] года; уровень HbA_{1c} — 8,0 [7,0; 9,4]%. Пациенты с СД1 были значимо моложе и имели большую длительность заболевания ($p < 0,01$).

Средний возраст лиц с СД2 — 63 [59; 68] года, известная длительность заболевания — 22 [15; 25] года; уровень HbA_{1c} — 8,0 [7,0; 9,4]%. Пациенты с СД1 были значимо моложе и имели большую длительность заболевания ($p < 0,01$).

Пациенты с СД1 были значимо моложе и имели большую длительность заболевания ($p < 0,01$).

Диагноз неактивной фазы ДНОАП основывался на данных осмотра (характерная деформация среднего отдела стопы, пролапс кубовидной и ладьевидных костей), оценки неврологического статуса (резкое снижение периферической чувствительности при сохраненном артериальном кровотоке), инфракрасной термометрии (температурный градиент менее 1°C), рентгенологической картины (III стадия по классификации Eichenholtz) и МРТ (отсутствие отека или остаточный отек костного мозга и прочие признаки, характерные для неактивной стадии фазы 1 по классификации Chantelau). Оперативные вмешательства выполнялись при наличии деформации стопы, в результате которой имелись рецидивирующая



Рисунок 2. Резекция пролабирующих костных структур.

язва стопы, а также риск потери опороспособности конечности.

После оперативного вмешательства (резекция пролабирующих костей предплюсны (клиновидных или кубовидной) без установки аппарата внешней фиксации или погружных металлоконструкций), снятия послеоперационных швов и наложения ТСС (через 2 нед после вмешательства) пациенты выписывались под амбулаторное наблюдение, которое осуществлялось врачами различных специальностей (эндокринологом, хирургом, специалистами кабинета диабетической стопы, ортопедом). Изготовление сложной ортопедической обуви рекомендовалось через 4–6 мес после оперативного вмешательства.



Рисунок 3. Закрывание раны.

Согласно результатам проведенного опроса, регулярно для осмотра в медицинские учреждения различного уровня обращались только 27 пациентов из 55 опрошенных.

Сложной индивидуально изготовленной ортопедической обувью постоянно пользовались 26 пациентов (47%), готовой малосложной ортопедической обувью — 1 пациент (20%), носили обычную обувь 18 больных (32%).

Отмечено, что индивидуально изготовленной ортопедической обувью в отдаленном послеоперационном периоде пользовались большинство пациентов с СД1 (11 из 16 опрошенных) и менее половины лиц с СД2 (15 из 39 опрошенных), что свидетельствует о большей приверженности к лечению лиц с СД1. Закономерно, что рецидивы деформации среднего отдела стопы чаще развивались у пациентов, которые не использовали сложную ортопедическую обувь после окончания периода лечения (12/29 (41%) против 4/26 (15%), $p=0,034$).

У 8% пациентов (16 человек) после первого оперативного вмешательства развился рецидив деформации, что потребовало проведения повторной аналогичной операции. Из них только четверо пользовались ортопедической обувью и трое проходили регулярный осмотр у медицинских специалистов. Медиана времени между первой и повторной операцией составила 3 года (минимальный интервал <1 года, максимальный интервал — 9 лет).



Рисунок 4. Вид стопы в индивидуальной разгрузочной повязке Total Contact Cast.

Хронические раневые дефекты среднего отдела оперированной стопы отмечались у 25 пациентов (52%, 95% ДИ 37–67).

Медиана времени между операцией по поводу деформации среднего отдела стопы и формированием язв составила 5 лет (минимальный интервал 1 год, максимальный — 8 лет). Уровень контроля диабета значительно не повлиял на частоту развития трофических язв стоп

у пациентов с ДНОАП: $HbA_{1c}=8,1$ [7,5; 8,7]% у пациентов с язвами, $HbA_{1c}=8,0$ [7,1; 8,3]% у пациентов без язв ($p=0,341$).

У 9 пациентов (17%, 95% ДИ 8–29) в последующем проводились ампутации пальцев оперированной стопы. Ампутации на контралатеральной конечности были выполнены у 7 пациентов (13%, 95% ДИ 5–25). Ампутации голени не проводились ни одному из пациентов.



Рисунок 5. А. Вид стопы через 6 месяцев. Б. Сложная ортопедическая обувь, используемая пациентом после отмены Total Contact Cast.

Были выявлены статистически значимые различия по уровню HbA_{1c} у пациентов, которым в последующем была проведена ампутация в пределах стопы ($HbA_{1c}=8,4$ [8,0; 9,5]%). У пациентов без ампутации уровень HbA_{1c} составил 7,9 [7,1; 8,7]% ($p=0,032$ (критерий Манна–Уитни)).

Только у 1 пациента (14%), осуществляющего профессиональный подиатрический уход, возникли язвы после операции. При отсутствии профессионального ухода язвы возникли у 24 человек (60%), однако различия не достигли статистической значимости, что, вероятно, обусловлено малым размером выборки ($p=0,068$).

Самостоятельно осуществляли уход за ногами 38 пациентов, 17 пациентам требовалась помощь.

Не было обнаружено достоверных различий в частоте формирования трофических язв между прооперированными пациентами с СД1 и СД2 ($p=0,853$).

Также не было выявлено достоверных различий в частоте повторных операций на той же стопе между больными СД1 и СД2 ($p=0,783$).

В табл. 2 представлены результаты анкетирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение ДНОАП — одна из наиболее сложных проблем, стоящих перед различными специалистами, такими как эндокринологи, ортопеды, травматологи.

По данным литературы, показанием к хирургической коррекции ДНОАП является наличие грубой деформации стопы и/или рецидивирующие трофические язвы стопы [10].

Важную роль в снижении рисков их возникновения и, следовательно, возможных ампутаций играет своевременно проведенное хирургическое лечение. В настоящее время в клиническую практику внедрены и широко используются различные виды хирургической коррекции, такие как резекция пролабирующих костных структур, а также реконструкция продольного свода стопы с применением наружной или внутренней металлоконструкции. Однако не существует единого мнения об оптимальной тактике лечения данной категории пациентов, что обусловлено, в том числе, отсутствием анализа отдаленных результатов таких вмешательств, оценки их роли в сохранении опорной функции конечности и медико-социальной реабилитации больных с нейроостеоартропатией. В отечественной литературе отсутствуют публикации, посвященные данной проблеме. Оценка эффективности проведенного хирургического лечения является трудной задачей в связи с отсутствием единых инструментов (анкет, опросников).

Помимо этого, данная категория пациентов находится под наблюдением медицинских специалистов (терапевтов, врачей общей практики, хирургов, эндокринологов, ортопедов) с различными диагнозами (по МКБ), что также затрудняет сбор и анализ информации.

По данным зарубежной литературы, проведенные ортопедические корригирующие вмешательства улучшали качество жизни пациентов. По-видимому, благоприятные клинические результаты достигаются благодаря тому, что пациенты освобождаются от обременительных ортезов и могут пользоваться готовой ортопедической

Таблица 2. Результаты анкетирования пациентов с диабетической нейроостеоартропатией после корригирующего оперативного вмешательства

	СД1 (n=16)		СД2 (n=39)		P
	N	n (%), Me [Q1; Q3]	N	n (%), Me [Q1; Q3]	
Пол (м/ж)	16	12 (75%)/4 (25%)	39	22 (56%)/17 (44%)	0,198 ²
Возраст, лет	16	56 [49; 63]	39	63 [59; 68]	0,007 ¹
Длительность СД, годы	15	30 [25; 33]	39	22 [15; 25]	<0,001 ¹
HbA_{1c} , %	13	8,0 [7,5; 8,4]	27	8,0 [7,0; 9,4]	0,842 ¹
Язвы стоп до операции, n (%)	16	16 (100)	39	39 (100)	-
Язвы стоп после операции, n (%)	16	7 (44)	39	18 (46)	0,871 ²
Ампутации до коррекции деформации (пальцы), n (%)	16	12 (75)	39	21 (54)	0,146 ²
Ампутации после коррекции деформации (пальцы), n (%)	16	1 (6)	39	8 (21)	0,194 ²
Ампутации после коррекции деформации (стопа), n (%)	16	1 (6)	39	6 (15)	0,356 ²
Ампутации после коррекции деформации (голень), n (%)	16	0 (0)	39	0 (0)	-
Снижение остроты зрения, n (%)	16	0 (0)	39	14 (36)	0,005 ⁴
Отеки нижних конечностей, n (%)	16	5 (31)	39	11 (28)	1,000 ³
Использование тьютора в раннем послеоперационном периоде, n (%)	16	11 (69)	39	37 (95)	0,028 ³
Постоянное использование индивидуально изготовленной ортопедической обуви, n (%)	16	11 (69)	39	15 (38)	0,041 ²
Профессиональный подиатрический уход, n (%)	16	2 (13)	39	5 (13)	0,706 ³

¹Критерий Манна–Уитни.

²Критерий χ^2 .

³Критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

⁴Точный критерий Фишера.

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/13=0,004$.

обувью [11]. Есть работы, показывающие, что при соблюдении пациентами послеоперационных рекомендаций можно добиться длительно сохраняющихся положительных результатов [12, 13]. Однако осложнения в виде присоединения инфекций, появления повторных язвенных дефектов и деформаций после проведенного хирургического лечения часто описываются в литературе [14].

В обзорную статью В. Baravarian и С. Van Gils включены данные, касающиеся артродеза стопы и голеностопного сустава при ДНОАП. Авторами было проанализировано 14 клинических серий, представляющих в общей сложности 254 операции при ДНОАП. В 25% случаев отмечалось как минимум одно осложнение из перечисленных: присоединение инфекции, повторные язвенные дефекты или ампутация [13].

В нашей работе хронические раневые дефекты оперированной стопы отмечались у 25 пациентов (52%, 95% ДИ 37–67). Можно предположить, что такая частота язв связана с отсутствием фиксации костей стопы во время проведения хирургического вмешательства. Это могло привести к медленному, но неуклонному проседанию костных структур и дальнейшему развитию деформации стопы, и провоцировать формирование язвенного дефекта стопы.

Сопоставление с данными отечественной литературы затруднительно ввиду их отсутствия.

Однако по данным зарубежной литературы при проведении реконструкции продольного свода стопы с применением металлоконструкций частота осложнений была высока.

В работе А. Eschler и соавт. было проведено 4-летнее наблюдение за 21 пациентом, которым была выполнена реконструктивная операция с применением металлоконструкций на стопе по поводу ДНОАП; сообщалось о высокой частоте осложнений в послеоперационном периоде. У 16 пациентов (76%) развились осложнения со стороны мягких тканей, при этом у 5 (24%) пациентов была проведена ампутация (у 4 в области голени, у 1 в области стопы) [15]. Одной из причин столь частых осложнений может быть низкая комплаентность пациентов данной когорты.

По результатам нашей работы было выявлено, что у пациентов с ампутациями гликемический контроль был хуже, что подтверждает необходимость тщательного контроля основного заболевания и своевременной коррекции терапии, как до, так и после проведения оперативного вмешательства на стопе больного с ДНОАП.

В изученной литературе нам не встретились данные о влиянии использования ортопедической обуви на рецидивы деформации стопы после проведенной корригирующей операции. Согласно полученным в настоящей работе данным, адекватная ортопедическая обувь и регулярность ее использования пациентом играют решающую роль в профилактике формирования повторных деформаций среднего отдела стопы, тем самым улучшая терапевтический прогноз для данной категории больных.

Уровень контроля диабета значимо не различался между группами пациентов с ДНОАП, у которых развились и не развились трофические язвы стоп.

Тем не менее, есть данные, что у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина выше 7%, риск послеоперационных осложнений был выше [16].

Все это свидетельствует о том, что лечение больных с ДНОАП требует командного подхода, согласованных усилий как хирургов, так и эндокринологов, ортопедов, реабилитологов, медицинских сестер и т.д. Важнейшим моментом для оценки результатов проведенного лечения является регулярное наблюдение за данными пациентами.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные подтверждают, что проведенные корригирующие хирургические вмешательства при нейроостеоартропатии снижают риск формирования хронических раневых дефектов стоп и возможной потери конечности.

Ограничения исследования

Ввиду сбора данных методом анкетирования по телефону, сведения могут не в полной мере отражать достоверность данных. Для более точной оценки отдаленных результатов корригирующих хирургических вмешательств требуется включение большего количества людей. Ограничения связаны с относительно невысокой распространенностью данного осложнения. Также значимым ограничением является отсутствие группы сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДНОАП — тяжелое осложнение СД, которое может привести к потере конечности и инвалидизации пациента. Нами впервые были проанализированы исходы хирургического вмешательства по коррекции деформации среднего отдела стопы (экзостозэктомия). Активное наблюдение и адекватная ортопедическая помощь в послеоперационном периоде значительно снижают риск рецидива деформаций и необходимость повторных оперативных вмешательств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава РФ НИОКТР № АААА-А18-118051590055-8.

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

Участие авторов. Каландия М.М. — сбор клинического материала, его анализ, написание статьи; Зайцева Е.Л. — сбор клинического материала, его анализ, написание статьи; Токмакова А.Ю. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Галстян Г.Р. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Доронина Л.П. — проведение хирургического лечения, сбор клинического материала; Митиш В.А. — проведение хирургического лечения, анализ данных.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России за помощь в подготовке и получении результатов для данной публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2123-2129. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-0844>
2. Sanders LJ, Frykberg RG. *The Charcot foot (pied de Charcot)*. In: *Levin and O'Neal's The Diabetic Foot*. Elsevier; 2008. Vol. 9. P. 257-283. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04145-4.50019-3>
3. Chantelau E, Grützner G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot? *Swiss Med Wkly*. 2014;9(2):257-283. doi: <https://doi.org/10.4414/smww.2014.13948>
4. Armstrong DG, Peters EJG. Charcot's arthropathy of the foot. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2002;92(7):390-394. doi: <https://doi.org/10.7547/87507315-92-7-390>
5. Kroin E, Chaharbakshi EO, Schiff A, Pinzur MS. Improvement in quality of life following operative correction of midtarsal charcot foot deformity. *Foot Ankle Int*. 2018;39(7):808-811. doi: <https://doi.org/10.1177/1071100718762138>
6. McGregor PC, Lyons MM, Pinzur MS. Quality of life improvement following reconstruction of midtarsal charcot foot deformity: A five year follow-up. *Iowa Orthop J*. 2022;42(1):109-112.
7. Busse JW, Bhandari M, Guyatt GH, et al. Use of both short musculoskeletal function assessment questionnaire and short form-36 among tibial-fracture patients was redundant. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(11):1210-1217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.01.014>
8. Kroin E, Chaharbakshi EO, Schiff A, Pinzur MS. Improvement in quality of life following operative correction of midtarsal Charcot foot deformity. *Foot Ankle Int*. 2018;39(7):808-811. doi: <https://doi.org/10.1177/1071100718762138>
9. Pinzur MS, Schiff AP. Deformity and clinical outcomes following operative correction of charcot foot: A new classification with implications for treatment. *Foot Ankle Int*. 2018;39(3):265-270. doi: <https://doi.org/10.1177/1071100717742371>
10. Lee CR, Frykberg RG, Armstrong DG, et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2123-2129. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-0844>
11. Ford SE, Cohen BE, Davis WH, et al. Clinical outcomes and complications of midfoot Charcot reconstruction with intramedullary Beaming. *Foot Ankle Int*. 2019;40(1):18-23. doi: <https://doi.org/10.1177/1071100718799966>
12. Lowery NJ, Woods JB, Armstrong DG, et al. Surgical management of charcot neuroarthropathy of the foot and ankle: a systematic review. *Foot and Ankle International*. 2012;33(2):113-121. doi: <https://doi.org/10.3113/fai.2012.0113>
13. Baravarian B, Van Gils CC. Arthrodesis of the Charcot foot and ankle. *Clin Podiatr Med Surg*. 2004;21(2):271-289. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2004.01.007>
14. Pakarinen T-K, Laine H-J, Honkonen SE, et al. Charcot arthropathy of the diabetic foot. Current concepts and review of 36 cases. *Scand J Surg*. 2002;91(2):195-201. doi: <https://doi.org/10.1177/145749690209100212>
15. Eschler A, Gradl G, Wussow A, Mittlmeier T. Late corrective arthrodesis in nonplantigrade diabetic charcot midfoot disease is associated with high complication and reoperation rates. *J Diabetes Res*. 2015;2015:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/246792>
16. Finkler ES, Kasia C, Kroin E, et al. Pin tract infection following correction of Charcot foot with static circular fixation. *Foot Ankle Int*. 2015;36(11):1310-1315. doi: <https://doi.org/10.1177/1071100715593476>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Зайцева Екатерина Леонидовна**, к.м.н. [Ekaterina L. Zaitseva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-019X>; eLibrary SPIN: 1075-3022; e-mail: zai.kate@gmail.com

Каландия Мария Малхазовна, аспирант [Mariya M. Kalandiya, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9422-2111>; eLibrary SPIN: 5172-6551; e-mail: marika525@mail.ru

Доронина Людмила Петровна, к.м.н. [Ludmila P. Doronina, PhD], eLibrary SPIN: 2777-5168, e-mail: doronina.l@mail.ru,

Митиш Валерий Афанасьевич, д.м.н. [Valery V. Mitish, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6411-0709>;

e-mail: mitish01@pochta.ru

Токмакова Алла Юрьевна, д.м.н. [Alla Y. Tokmakova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2474-9924>;

eLibrary SPIN: 7479-7043; e-mail: alla-tokmakova@yandex.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN-код: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Каландия М.М., Доронина Л.П., Митиш В.А., Токмакова А.Ю., Зайцева Е.Л., Галстян Г.Р. Отдаленные результаты корригирующих хирургических вмешательств у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией среднего отдела стопы // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 464-472. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13000>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalandiya MM, Doronina LP, Mitish VA, Tokmakova AY, Zaitseva EL, Galstyan GR. Long-term results of corrective surgical interventions in patients with diabetic midfoot neuroosteoarthropathy. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):464-472. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13000>

МЕТОДЫ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СЛОЖНО КЛАССИФИЦИРУЕМЫХ ТИПОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА

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

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

Течение сложно классифицируемых типов сахарного диабета (СД) (медленно развивающийся иммуноопосредованный СД взрослых (LADA), моногенные формы СД (MODY)) имеет общие черты как с СД 1 типа (СД1), так и с СД 2 типа (СД2), поэтому зачастую остаются неверно диагностированными. Ошибки в определении типа диабета влекут за собой неверную тактику лечения, что приводит к плохому контролю гликемии, развитию осложнений, снижению качества жизни пациента, увеличению смертности.

Ключевым методом диагностики MODY служит секвенирование генов, ассоциированных с этим заболеванием, а LADA — иммунологический анализ крови в совокупности с особенностями клинической картины. Однако до сих пор не определены точные критерии для направления пациентов на данные исследования. Выполнение данных исследований всем без исключения пациентам с факторами риска может привести к неоправданным экономическим затратам, кроме того, доступ к ним зачастую затруднен. В связи с этим разработаны различные автоматизированные алгоритмы на основе статистических методов и машинного обучения (глубокие нейросети, «деревья решений» и др.) для выделения пациентов, которым наиболее оправданно проведение углубленного обследования. Среди них — алгоритмы дифференциальной диагностики СД1 и СД2, алгоритмы, специализирующиеся на диагностике только LADA или только MODY, лишь один алгоритм направлен на мультиклассовую классификацию пациентов с СД. Широко применяется один из алгоритмов, направленный на диагностику MODY у пациентов в возрасте до 35 лет. Однако существующие алгоритмы имеют ряд недостатков, как-то: малый размер выборки, исключение из исследования пациентов с MODY или пациентов более старшего возраста, отсутствие верификации диагноза с помощью соответствующих исследований, использование поздних осложнений СД в качестве параметров для диагностики. Зачастую в группу исследователей не входили практикующие врачи. Кроме того, ни один из алгоритмов не находится в открытом доступе и не протестирован для пациентов в России. В данной рукописи представлен анализ основных автоматизированных алгоритмов дифференциальной диагностики СД, разработанных в последние годы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; дифференциальная диагностика; машинное обучение; алгоритм; латентный аутоиммунный диабет взрослых; диабет зрелого типа у молодых

MACHINE LEARNING METHODS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DIFFICULT-TO-CLASSIFY TYPES OF DIABETES MELLITUS

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

Endocrinology research centre, Moscow

The course of difficult-to-classify types of diabetes mellitus (DM) (slowly developing immune-mediated DM of adults (LADA), monogenic forms of DM (MODY)) has common features with both type 1 DM (T1DM) and type 2 DM (T2DM), so often remain misdiagnosed. Errors in determining the type of diabetes lead to incorrect treatment tactics, which leads to poor glycemic control, the development of complications, a decrease in the patient's quality of life, and increased mortality.

The key method for diagnosing MODY is sequencing of genes associated with this disease, and LADA is an immunological blood test in combination with the features of the clinical picture. However, the exact criteria for referring patients to these studies have not yet been determined. Performing these studies on all patients without exception with risk factors can lead to unjustified economic costs, and access to them is often difficult. In this regard, various automated algorithms have been developed based on statistical methods and machine learning (deep neural networks, "decision trees", etc.) to identify patients for whom an in-depth examination is most justified. Among them are algorithms for the differential diagnosis of T1DM and T2DM, algorithms specializing in the diagnosis of only LADA or only MODY, only one algorithm is aimed at multiclass classification of patients with diabetes. One of the algorithms is widely used, aimed at diagnosing MODY in patients under the age of 35 years. However, existing algorithms have a number of disadvantages, such as: small sample size, exclusion of patients with MODY or older patients from the study, lack of verification of the diagnosis using appropriate studies, and the use of late complications of diabetes as parameters for diagnosis. Often the research team did not include practicing physicians. In addition, none of the algorithms are publicly available and have not been tested for patients in Russia. This manuscript presents an analysis of the main automated algorithms for the differential diagnosis of diabetes, developed in recent years.

KEYWORDS: diabetes mellitus; differential diagnosis; machine learning; algorithm; latent autoimmune diabetes of adults; maturity-onset diabetes of the young

ВВЕДЕНИЕ

По данным Росстата, общая численность пациентов с сахарным диабетом (СД) в России составляет 5,17 млн человек (3,23% всего населения), и это число неуклонно растет [1]. Под термином «сахарный диабет» объединены заболевания с различной этиологией, общим для которых является развитие стойкой гипергликемии, которая приводит к повреждению различных тканей и систем органов. В настоящее время Российской ассоциацией эндокринологов рекомендована классификация СД, принятая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1999 г., согласно которой выделяют: СД 1 типа (СД1), СД 2 типа (СД2), гестационный СД (ГСД), другие специфические типы СД. При этом выделяют два подтипа СД1: иммуноопосредованный и идиопатический [2]. В 2019 г. ВОЗ была предложена новая классификация СД, где в отдельную группу выделены гибридные типы СД: медленно развивающийся иммуноопосредованный СД взрослых, или LADA (latent autoimmune diabetes in the adults — латентный аутоиммунный СД взрослых), а также СД2 со склонностью к кетозу [3].

Предпосылкой к выделению новых типов СД стала гетерогенность СД, обусловленная фенотипическим, генетическим, иммунологическим различиями. Некоторые исследователи предлагают альтернативные, более гибкие способы охарактеризовать пациента с СД, как, например, в многомерной модели «палитры», где «основные цвета» — это разные патофизиологические процессы, вносящие вклад в развитие СД (исходная масса β -клеток, их функция, аутоиммунитет, инкретиновая активность, ожирение, инсулинорезистентность и т.д.), и каждый пациент характеризуется различными «оттенками» этих «цветов» [4, 5].

Среди взрослых пациентов с аутоиммунным СД встречаются случаи медленного развития заболевания без ярких клинических проявлений в дебюте с отсутствием инсулинопотребности дольше 6 мес. Этот подтип СД был назван медленно прогрессирующим аутоиммунным СД взрослых (LADA). Таким образом, СД1 — это некий спектр, на одном полюсе которого располагается классический СД1 с яркими, быстро развивающимися проявлениями инсулиновой недостаточности, на другом — LADA с его мягким течением. Более высокая скорость снижения функции β -клеток ассоциирована с более молодым возрастом в дебюте, меньшим индексом массы тела (ИМТ), гаплотипами HLA DRB1 и DQB1 у европеоидов, особенностями гуморального и клеточного иммунитета [6–8]. Предлагаются различные подходы к более точной классификации СД1. По аналогии с эндотипами при бронхиальной астме некоторые исследователи предлагают выделение эндотипов СД1, в том числе с помощью кластеризации на основе вышеупомянутой модели «палитры». Концепция эндотипов основана на возможности развития одного и того же заболевания в исходе разных патофизиологических процессов на фоне разной генетической предрасположенности. Авторы предполагают, что можно выделить как минимум два эндотипа: «проинсулиновый аутоиммунный DR4» и «GAD аутоиммунный DR3» [9]. Такой подход в перспективе может стать «золотой серединой» между стандартным и индивидуализированным отношением к каждому пациенту.

Популяция пациентов с СД2 также неоднородна по антропометрическим показателям, выраженности инсулино-

дефицита и инсулинорезистентности, характеру течения заболевания, тяжести осложнений, ответу на сахароснижающие препараты. Эти различия становятся основанием для поиска новых подтипов СД2. Важным шагом стало исследование E. Ahlqvist и соавт., в котором проведен кластерный анализ данных 8980 пациентов из базы ANDIS (All New Diabetics in Scania) [10]. В анализ были включены такие параметры, как возраст в дебюте, ИМТ, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), наличие антител к глутаматдекарбоксилазе (Ат к GAD), индексы HOMA2-IR и HOMA2- β (Homeostasis model assessment of insulin resistance/ β -cells — гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности/функции β -клеток). В результате выделено 5 подтипов СД. Все пациенты с аутоиммунным диабетом были отнесены в кластер тяжелого аутоиммунного диабета (severe autoimmune diabetes — SAID); в то время как СД2 и другие типы неиммунного диабета были разделены на 4 кластера: тяжелый инсулинодефицитный диабет (severe insulin-deficient diabetes — SIDD); тяжелый инсулинорезистентный диабет (severe insulinresistant diabetes — SIRD); мягкий, связанный с ожирением диабет (mild obesity-related diabetes — MOD); мягкий, связанный с возрастом диабет (mild age-related diabetes — MARD). Результаты были воспроизведены на других данных, в том числе данных пациентов со средней длительностью СД 10,2 года. Худший гликемический контроль и быстро развивающаяся потребность в инсулине наблюдались в группе SIDD. Выявлена ассоциация выделенных подтипов СД с определенными вариантами генов высокого риска СД, а также с темпом развития осложнений: у пациентов с SIRD чаще и быстрее прогрессировала нефропатия, хотя гликемический контроль не отличался от других групп, что может свидетельствовать о необходимости раннего назначения нефропротективной терапии в этой подгруппе. X.-F. Xiong и соавт. повторили исследование на китайской популяции, добавив к анализу уровень триглицеридов (ТГ) и мочевой кислоты, и выделили еще два подтипа: СД, связанный с отягощенной наследственностью (inheritance-related), и СД, связанный с уровнем мочевой кислоты (uric acid-related) и ассоциированный с повышенным риском ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и хронической болезни почек [11].

СЛОЖНОСТИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТИПА САХАРНОГО ДИАБЕТА У МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Проблема точного определения типа СД наиболее актуальна в группе взрослых пациентов молодого возраста (18–45 лет по ВОЗ), когда могут манифестировать не только классический СД1 и СД2, но и LADA, и MODY (Maturity-onset diabetes of the young — диабет взрослого типа у молодых). По разным данным, у 7,4–26,2% молодых пациентов тип СД определен неверно [12, 13]. Диагностика LADA и MODY затруднена ввиду неспецифической клинической картины, недостаточной осведомленности практикующих врачей, отсутствия четко прописанного алгоритма диагностики, низкой доступности иммунологического и молекулярно-генетического исследования (МГИ). Случаи «СД не-1 типа» (без типичных симптомов декомпенсации углеводного обмена) попадают в категорию СД2. Кроме того, к ошибкам может привести и неправильная интерпретация лабораторных данных.

Дифференциальная диагностика LADA

Распространенность LADA составляет 2–12% общего количества случаев СД [14]. По данным R. Cheheltani и соавт., у 10% пациентов с СД1 первично был диагностирован СД2 [15]. Вероятно, эти данные можно распространить и на популяцию пациентов с LADA, так как именно этот тип в дебюте протекает подобно СД2. По другим данным, почти 40% взрослых пациентов с СД1 первично поставлен неправильный диагноз и у 4–14% пациентов с СД2 выявлены антитела к β -клеткам [16, 17]. Ошибки в диагностике и тактике лечения LADA во многом обусловлены представлениями клиницистов о течении аутоиммунного СД. Латентное течение LADA в дебюте при отсутствии инсулинопотребности и признаков острой метаболической декомпенсации не укладывается в стереотипную клиническую картину СД1 [18]. Кроме того, СД1 традиционно считается заболеванием детей и подростков, хотя около половины пациентов заболевают в возрасте старше 18 лет [19].

Хотя LADA, согласно актуальной на текущий момент классификации 1999 г., относится к СД1, при переходе на новую классификацию этот тип СД будет выделен в отдельную категорию. Поэтому следует отметить основные отличия LADA от классического СД1: возраст дебюта старше 30 лет, длительно сохраняющаяся функция β -клеток (медленный темп снижения уровня С-пептида, отсутствие инсулинопотребности более 6 мес после дебюта). Чаще, чем при СД1, наблюдаются признаки инсулинорезистентности, метаболический синдром [20].

Возраст в дебюте менее 50 лет, аутоиммунные заболевания у пациента или его родственников, отсутствие метаболического синдрома и наличие антител (Ат) к β -клеткам (в 90% случаев — к GAD) позволяют заподозрить аутоиммунный генез СД у пациентов с фенотипом СД2 [21]. Ат к GAD считаются наиболее чувствительным маркером LADA при дифференциальной диагностике с СД2 [22, 23].

Диагностическая ценность определения базального С-пептида ограничена, так как его уровень может оставаться относительно сохранным длительное время. Однако при его повышенном уровне LADA можно исключить с высокой вероятностью [24]. Кроме того, на уровень С-пептида может влиять нарушение функции почек [25]. Уровень стимулированного С-пептида при LADA ниже, чем при СД2, но выше, чем при классическом СД1, однако четкие пороговые уровни его не установлены [26].

Дифференциальная диагностика MODY

Распространенность MODY относительно невысока (0,3–5% всех случаев СД) [27], но в масштабах российской популяции количество таких пациентов велико. Учитывая мягкое, бессимптомное течение основных типов MODY, отсутствие антител и склонности к кетоацидозу, сохраненный уровень С-пептида, часто диагностируется СД2, однако из-за молодого возраста в дебюте и нормальной массы тела может быть диагностирован и СД1. До установления диагноза MODY проходит в среднем 10 лет, около 80% случаев остаются недиагностированными [28]. У 36% пациентов с MODY диагностируется СД1, у 51% — СД2, и лишь у 6% пациентов этот диагноз был верно установлен изначально [29]. Клиницист дол-

жен обращать внимание на такие признаки, как ранний дебют СД (чаще до 35 лет), умеренная гипергликемия натощак, высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины (ПСМ), отягощенный семейный анамнез СД с аутосомно-доминантным характером наследования, сведения о неонатальном диабете/гипогликемии в семье, наличие пороков развития половых органов и кист почек. Отличия от СД1 — отсутствие аутоиммунитета к β -клеткам, сохранная секреция инсулина по истечении предполагаемого «медового месяца» (более 3 лет), низкая потребность в инсулине, отсутствие склонности к кетоацидозу; от СД2 — дебют в молодом возрасте, отсутствие ожирения, признаков инсулинорезистентности, дислипидемии [2, 30]. Однако все эти признаки недостаточно чувствительны и специфичны, и единственным достоверным методом диагностики MODY остается молекулярно-генетическое исследование.

Два наиболее распространенных типа MODY — MODY 2 (29,7–32%) и MODY 3 (31–62%) [28, 29, 31]. Еще 12 типов MODY встречаются существенно реже [32]. MODY 2 связан с мутацией гена глюкокиназы (GCK), при снижении активности которой развивается мягкая гипергликемия натощак. MODY 2 часто диагностируется в возрасте до 30 лет при случайном обследовании, например при прегравидарной подготовке или во время беременности. HbA_{1c} чаще не превышает 7,5%, компенсация достигается с помощью диеты, риск развития осложнений низкий. MODY 3 ассоциирован с мутацией в гене ядерного фактора гепатоцитов 1A (HNF1A) и манифестирует у 63% уже к 25 годам, еще у 16% — к 35 годам [33]. Дебют зачастую связан с повышением инсулинорезистентности (пубертат, ожирение) [34]. Характерны преимущественно постпрандиальная гипергликемия, глюкозурия при эугликемии. Чувствительность к ПСМ при MODY 3 в 4 раза выше, чем при СД2, и они являются препаратами выбора [35]. Однако прогрессирующее снижение секреции инсулина на 1–4% в год может привести к назначению инсулинотерапии [36]. Некоторые мутации HNF1A не приводят к развитию MODY 3, а лишь предрасполагают к СД2 [37]. В этом случае диабет выявляется в более старшем возрасте, нет повышенной чувствительности к ПСМ, не так очевиден аутосомно-доминантный тип наследования.

Пациенты с разными типами СД требуют разных терапевтических подходов. Сообщается, что даже пациенты из разных кластеров СД2 (по E. Ahlqvist) неодинаково реагируют на сахароснижающие препараты как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике. Поэтому необходима точная дифференциальная диагностика типа СД у каждого пациента как при первичной диагностике, так и при длительном течении заболевания. Упрощение и автоматизация этого процесса возможны с помощью различных калькуляторов на основе математических методов. Наиболее передовой технологией в этой сфере являются методы искусственного интеллекта (ИИ), с помощью которых можно приблизиться к максимальной точности диагностики. Персонализация подхода к пациентам с СД с помощью ИИ отвечает современным тенденциям и стремлению эндокринологического сообщества к прецизионной диабетологии («precision diabetology»).

МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Машинное обучение (МО) — это подвид ИИ, раздела информатики, который занимается созданием компьютерных систем, способных решать задачи, предназначенные для человеческого интеллекта (понимание языка, способность рассуждать). От обычных компьютерных программ МО отличается способностью обучаться на большом количестве однотипных задач, находя оптимальное решение и минимизируя количество ошибок. Основным преимуществом методов МО перед классическими статистическими методами является их гибкость, отсутствие заранее прописанных четких правил «если А, то Б», способность обрабатывать более сложные массивы данных и большее количество параметров, поэтому они способны обеспечить гораздо большую точность диагностики и прогнозирования заболеваний, чем классические статистические методы, помочь специалисту в выборе лечения, контроле заболевания [38, 39]. Алгоритмы МО, внедренные в электронные медицинские карты в виде систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР), могут использоваться в качестве вспомогательного инструмента для скрининга заболеваний и выявления лиц из группы риска, планирования лечения и диспансерного наблюдения. Данные отечественной и зарубежной литературы отражают быстрое развитие методов МО в диабетологии [40, 41]. Особого внимания заслуживают СППВР, способные предлагать врачу или пациенту «подсказки» по образу жизни, предотвращению гипогликемии, коррекции сахароснижающей терапии, лекарственным взаимодействиям.

Виды алгоритмов машинного обучения

Основные разновидности МО — это классическое МО «с учителем» и «без учителя», МО «с подкреплени-

ем», ансамбли методов и глубокое обучение (ГО), которые различаются по структуре, функциональности, формату исходных данных, зависимости процесса обучения от разработчика, «прозрачности» работы, объему необходимых ресурсов. Архитектура алгоритмов классического МО должна соответствовать типу поставленной перед ним задачи, а входные данные для них должны быть представлены структурированно, «дискретно», то есть заранее обработаны и подготовлены исследователем. Алгоритмы ГО, основанные на искусственных нейронных сетях (НС), могут анализировать данные в их естественном, «сыром» виде, что типично для медицинской информации (текст в электронной медицинской карте, изображения, полученные с помощью визуализирующих методов). Однако НС ГО сложны в реализации, требуют намного больше материально-технических ресурсов и гораздо большего объема данных для обучения.

Отнесение пациента к одной из заранее известных категорий (типов СД) — одна из задач классификации, для решения которых чаще всего используются следующие алгоритмы: линейная и логистическая регрессия, метод k-ближайших соседей (k-Nearest Neighbors), метод опорных векторов (Support Vector Machine), «дерева решений» (Decision Tree) и его производные, например, метод «случайного леса» (Random Forest), наивный байесовский классификатор (Naive Bayes), НС.

Приведем краткое описание принципа работы наиболее часто используемых алгоритмов классификации. Модели на основе «дерева решений» наиболее привлекательны для построения дифференциально-диагностического алгоритма, так как формируют привычные для клинициста блок-схемы с дихотомическим делением в узлах, подобные тем, которые иллюстрируют алгоритм действий врача при том или ином заболевании в клинических рекомендациях (рис. 1).

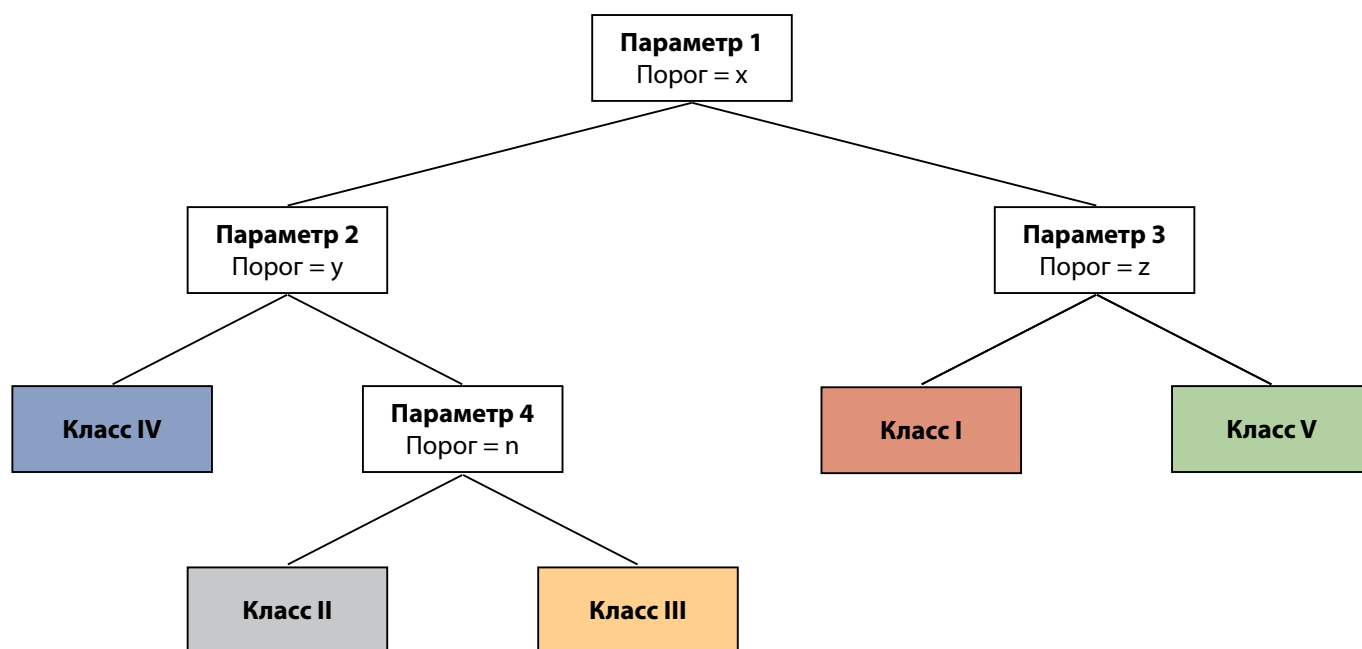


Рисунок 1. Схематическое изображение принципа работы алгоритма «дерева решений». Алгоритм выделяет значимые параметры и их иерархию, а также самостоятельно подбирает оптимальные пороговые уровни каждого параметра, которые дискриминируют два или несколько классов объектов.

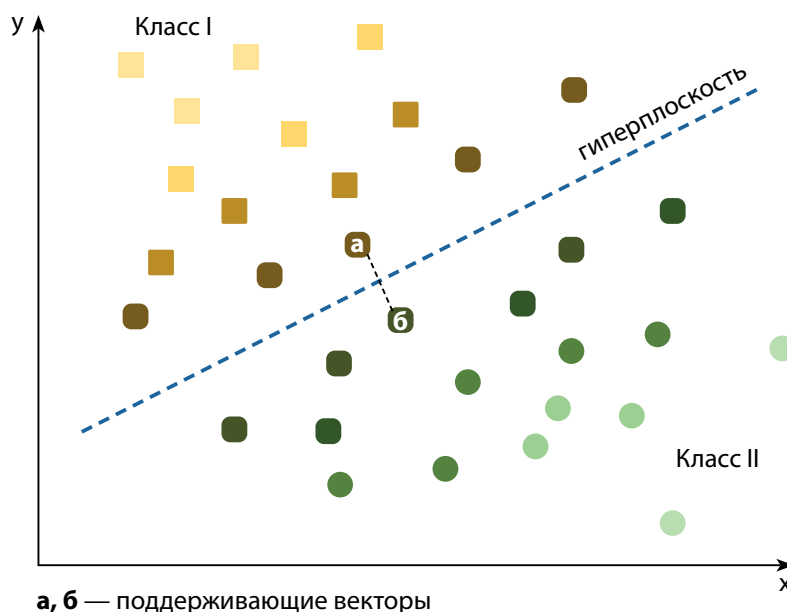


Рисунок 2. Схематическое изображение принципа работы алгоритма k-ближайших соседей. Гиперплоскость максимально эффективно разделяет два класса объектов. Объекты, лежащие близко к границе по обе стороны от нее и имеющие признаки обоих классов, называют поддерживающими векторами.

Метод опорных векторов основан на другом принципе — размещении объектов в пространстве признаков и вычислении оптимальной прямой (или плоскости, если речь идет о трехмерной модели), разделяющей группы объектов (рис. 2). Алгоритм k-ближайших соседей относит объект в определенную группу на основе сравнения с определенным количеством (k) его ближайших «соседей» в пространстве признаков.

НС — сложные системы связей между «нейронами», подобные естественным НС человеческого мозга. Они имеют входной, выходной слой «нейронов»

и скрытые слои (рис. 3). Если скрытых слоев больше одного, то НС считаются «глубокими». НС способны решать практически любые задачи, в том числе классификационные, но менее распространены, чем алгоритмы других типов, так как для их разработки необходимы значительные ресурсы и большой объем данных. Их обучение происходит методом обратного распространения ошибки и меньше зависит от активного вмешательства человека. НС вычленяет значимые факторы, находит взаимосвязи между ними и определяет их вес в принятии решения.

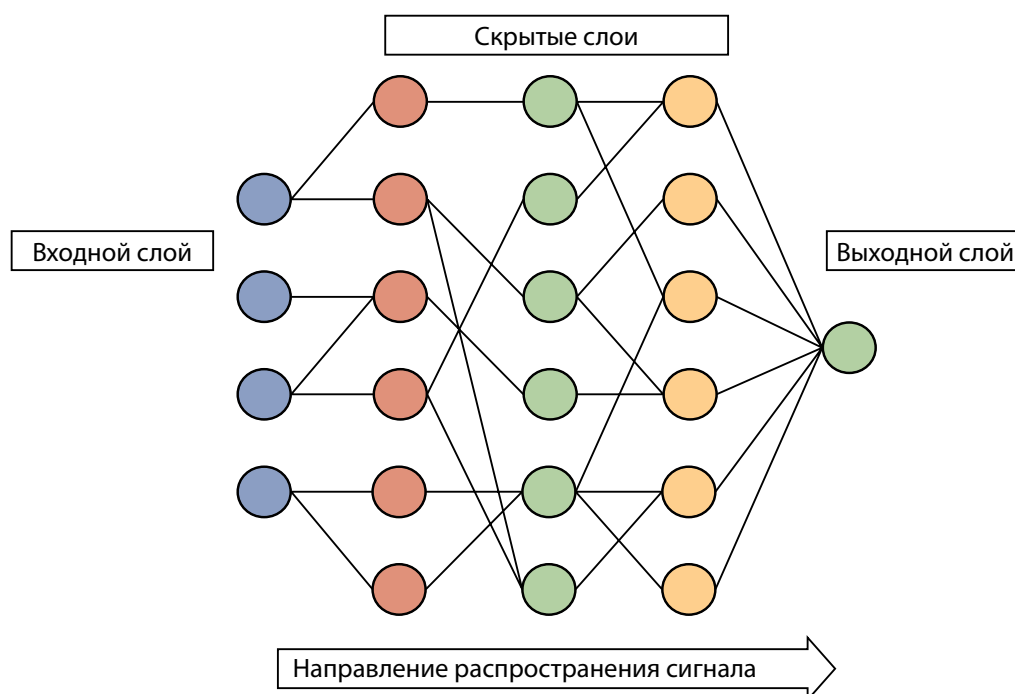


Рисунок 3. Схематическое изображение нейронной сети.

Круги соответствуют отдельным обрабатывающим блокам алгоритма («нейронам»), которые выстроены в слои и взаимосвязаны друг с другом прямыми и обратными связями.

В основе алгоритмов МО лежит общий принцип: учитывая свойства каждого объекта в базе данных (входные параметры), они обучаются находить оптимальное решение задачи путем поиска значимых для результата параметров, связей между ними и других закономерностей. Процесс обучения происходит на обучающей выборке, затем на проверочной выборке проводится валидация алгоритма. От выбранных входных параметров, качества базы данных, объема и состава выборок зависят показатели эффективности будущего алгоритма: точность (precision, accuracy), полнота (recall), F1-мера, площадь под ROC (AUROC), под кривой Precision-Recall (AUPRC). Все метрики должны оцениваться комплексно.

Применение компьютерных методов для дифференциальной диагностики типов сахарного диабета

Накопленные базы данных о пациентах с СД, насчитывающие десятки тысяч записей, обеспечивают достаточный объем данных для обучения алгоритма. Предложено немало моделей прогнозирования СД, бинарной классификации типов СД и прогнозирования диабетических осложнений. В качестве входных параметров для классификации СД принимаются самые разнообразные, в том числе неочевидные показатели. Большая часть исследований компьютерных технологий сосредоточена на дифференциальной диагностике лишь двух типов диабета — СД1 (без выделения подгруппы LADA) и СД2. Для решения таких задач используются в основном алгоритмы классического МО, как более простые в реализации.

Алгоритмы дифференциальной диагностики СД1 и СД2

А. Lynam и соавт. сравнивали эффективность метода логистической регрессии с 6 алгоритмами МО для дифференциальной диагностики СД1 и СД2 у пациентов 18–50 лет [42]. Объем обучающей выборки составил 960 человек, 14% из которых имели СД1. В качестве входных параметров использовались пол, возраст в дебюте СД, ИМТ, наличие Ат к GAD, уровень общего холестерина (ХО), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ТГ. Общая дискриминационная способность модели оказалась наибольшей у метода логистической регрессии (AUROC 0,95 vs $\geq 0,92$ у алгоритмов). Клиническая ценность методов продемонстрирована с помощью анализа кривой принятия решений.

Группа Qureshi разработала метод классификации СД, используя базу данных из 2000 записей [43]. Первоначально отобрано 19 параметров: ИМТ, HbA_{1c}, инсулин натощак, уровни С-пептида и глюкозы в пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ), креатинин, ХО, ЛПВП, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ТГ, тестостерон, Ат к GAD, к тирозинфосфатазе (IA-2), наличие микроальбуминурии, кетонурия, систолическое и диастолическое артериальное давление (АД). Из перечисленных параметров с помощью анализа главных компонент выбрано 12 наиболее значимых. В сравнении с методом k-средних, k-ближайших соседей, наивным байесовским классификатором и «деревом решений» метод опорных векторов показал наибольшую точность — 98%, а его чувствительность и специфичность составили 94 и 97% соответственно.

В финском исследовании P. Romantschuk собраны данные о 2224 пациентах с дебютом СД в возрасте от 16 лет из баз DIREVA и HUCH T1DM [44]. Проанализированы ИМТ, С-пептид, глюкоза плазмы натощак (ГПН), АД, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, Ат к GAD в дебюте и С-пептид в течение 3–5 лет после установления диагноза. Показатель соотношения С-пептида с ГПН оказался наиболее значимым различием между группами. Неожиданным результатом анализа стало отсутствие различий по АД и липидному профилю, что, по мнению автора, обусловлено тем, что в анализ не вошел фактор наличия антигипертензивной и гиполипидемической терапии. Алгоритмы «дерева решений», в том числе «случайного леса», были обучены на 312 записях (153 пациента с СД1, 159 — с СД2), имеющих все необходимые данные (возраст дебюта, ИМТ, Ат к GAD, С-пептида в дебюте и на момент исследования). Сгенерирован алгоритм со следующими точками ветвления: соотношение С-пептид/глюкоза (cut-off 3,83 нмоль/ммоль), возраст (36,5 года), ИМТ (32,6 кг/м²). При тестировании на пациентах без сведений об антителах и уровне С-пептида алгоритм показал общую точность 91,83%, чувствительность 89,97%, специфичность 92,44%, AUROC 0,905.

Примечательны результаты китайского исследования, в котором использованы параметры кривых, полученных при непрерывном мониторинговании гликемии (288 измерений в сутки) [45]. Выделено 17 признаков из 1050 кривых: средний уровень глюкозы в течение суток, за 1 ч до еды, через 3 ч после еды, количество отклонений от порогового уровня вверх и вниз, длительность нахождения в целевом диапазоне, ниже и выше порогового уровня, площадь под кривой, стандартное отклонение уровня глюкозы, средняя и максимальная амплитуда перепадов уровня глюкозы, абсолютные средние различия между разными днями. Был обучен ансамбль методов «double-Class AdaBoost», затем оценивалась его эффективность при разных пороговых уровнях глюкозы. Максимальная эффективность классификации СД достигнута при пороговых значениях глюкозы 7 или 8 ммоль/л: процент ошибок составил 9,7%, точность — 90,3%.

R. Oram и соавт. разработали показатель генетического риска СД1 (T1D-GRS), который основан на анализе однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с СД [46]. Этот показатель с высокой точностью AUROC 0,88 (95% ДИ 0,87–0,89, $p < 0,0001$) выявлял СД1 среди сложно классифицируемых пациентов 20–40 лет европейской популяции. Определение SNP у пациентов с СД пока не применяется в рутинной практике, однако следует обратить внимание на другие результаты этого исследования: с помощью логистической регрессии и ROC-анализа выявлен независимый вклад в результат возраста в дебюте, ИМТ, специфических антител. AUROC этих трех показателей составила 0,94 (95% ДИ 0,89–0,98), а при добавлении к ним T1D-GRS увеличивалась до 0,96 (95% ДИ 0,94–0,99). На основе полученных данных создан инструмент для оценки вероятности СД1 и СД2, размещенный по URL-адресу: <https://www.diabetesgenes.org/t1dt2d-prediction-model/>. Из анализа исключены случаи с подтвержденным MODY, что является основным недостатком исследования.

На основе данных телефонного опроса и 129 684 записей из медицинского архива также были разработаны 2 алгоритма МО, однако они могут служить лишь для

административных целей и в рутинной практике не применимы, так как одним из входных параметров в этих алгоритмах является уже поставленный ранее диагноз [47, 48].

Необходимо отметить, что в перечисленных алгоритмах не учитываются гетерогенность СД1 и возможность наличия MODY у пациентов, поэтому они не отвечают задачам диагностики более редких типов СД. Также следует учесть, что в качестве входных параметров были использованы результаты дорогостоящих иммунологического и генетического исследований, а также метод непрерывного мониторирования глюкозы — все эти методы зачастую труднодоступны в рутинной практике. Кроме того, некоторые авторы концентрируются преимущественно на технических нюансах разработки алгоритмов и зачастую недостаточно глубоко затрагивают клинические аспекты СД.

Алгоритмы диагностики LADA

В исследовании S. Furlanos и соавт. проведен ретроспективный анализ пациентов с LADA (n=102) и СД2 (n=111) в возрасте 30–75 лет [49]. Информация была получена с помощью опроса. У пациентов с LADA чаще встречались: дебют в возрасте <50 лет, полидипсия, полиурия, полифагия, снижение массы тела, ИМТ < 25 кг/м², аутоиммунные заболевания у пациента или его родственников. На основании числа этих критериев у каждого пациента была сформирована шкала «Клинического риска LADA». При проспективном анализе 130 пациентов с дебютом СД наличие 2 из 5 критериев по этой шкале показало 90% чувствительность и 71% специфичность в отношении диагностики LADA, негативная прогностическая ценность при наличии ≤1 критерия составила 99%.

В ретроспективном исследовании Z. Wang сравнивались 880 пациентов с СД2 и 50 — с LADA, причем были использованы и те параметры, которые довольно редко оцениваются в рутинной практике [50]. Не выявлено статистических различий между группами LADA и СД2 по полу, этнической принадлежности (94–97% пациентов принадлежали к народу Хань), уровню образования, выраженности полидипсии, полиурии, полифагии, степени снижения массы тела, наличию «мушек» в поле зрения, онемению рук и ног, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, дислипидемии, семейному анамнезу, употреблению алкоголя, ИМТ, соотношению обхвата талии к обхвату бедер, уровню инсулина натощак. При помощи простой логистической регрессии выявлена корреляция LADA с возрастом, кетозом, курением, HbA_{1c} показателями глюкозы в ПГТТ (натощак, в точках 60 и 120 мин), С-пептида в точках 60 и 120 мин, AUC показателей глюкозы и С-пептида, а также HOMA2-β (p<0,05). Затем были исследованы взаимосвязи между этими факторами и выделены 5 наиболее клинически значимых параметров: пол, кетоз, курение, AUC глюкозы плазмы в точке 60 мин и AUC С-пептида в точке 120 мин, на основе чего была построена модель множественной логистической регрессии, которая достигала чувствительности 78,57% и селективности 67,96% при Y=0,0472, AUROC 0,757 (p<0,05).

В 2022 г. R. Cheheltani и соавт. предложили модель, основанную на алгоритме градиентного бустинга (XGBoost) для выявления случаев СД1 среди пациентов с диагнозом

СД2 [15]. Проводился ретроспективный анализ данных более 737 000 пациентов о возрасте, демографических показателях, факторах риска, симптомах, лечении, результатах физикального осмотра, лабораторных и инструментальных исследований. Алгоритм выявил наиболее значимые предикторы ошибочного диагноза СД2: возраст, ИМТ, масса тела, особенности лечения, уровни HbA_{1c}, глюкозы крови. AUC модели была равна 0,81, при полноте 50% доля ложноположительных результатов составила 7%, а при полноте 10% точность составила 17%. Исследователи предполагают, что этот алгоритм способен примерно в 70 раз сократить группу пациентов, которым оправданно проведение иммунологического скрининга. Данный алгоритм предложен для внедрения в медицинскую информационную систему в США в качестве СППВР. Однако в этой работе из анализа были исключены пациенты с MODY и не учтена гетерогенность СД1.

A. Miller и соавт. использовали алгоритмы на основе метода опорных векторов, «случайного леса», метода k-ближайших соседей, НС (многослойного перцептрона (НС с простейшей архитектурой) и NeuralNet) и наивного байесовского классификатора для анализа данных 1176 пациентов в возрасте 30–70 лет [51]. Исследователи ставили задачу оценить прогностическую ценность отдельных клинических признаков: возраста, пола, ИМТ, уровня холестерина, отягощенной наследственности, объема талии, причем наиболее значимым оказался последний показатель. Наибольшие показатели эффективности были достигнуты при использовании НС: точность (accuracy) 85,51%, чувствительность 84,09%, специфичность 86,93%, точность (precision) 86,93%, полнота 84,53%, F1-score 85,71%.

Алгоритмы диагностики MODY

С помощью метода логистической регрессии разработан калькулятор риска MODY, который размещен в открытом доступе на сайте www.diabetesgenes.org [52]. Он создан на основе данных, полученных при сравнении группы больных СД1 (N=278), СД2 (N=319) и пациентов с генетически подтвержденным MODY (N=594, 243 — с мутацией GCK, 296 — HNF1A и 55 — HNF4A). В исследовании участвовали все пациенты с дебютом СД в возрасте до 35 лет включительно, в том числе дети. Проанализированы данные, которые не составляет труда определить у любого пациента: пол, возраст в дебюте заболевания и на момент исследования, ИМТ, лечение в дебюте и в настоящий момент, время, прошедшее до начала инсулинотерапии, уровень HbA_{1c} и наличие СД у родителей. AUROC в отношении прогноза MODY составила более 0,94, что свидетельствует о хорошей дискриминационной способности калькулятора, чувствительность — 91% (vs. 72% у стандартных клинических критериев), а специфичность 94% (vs. 91%). Однако этот метод валидизирован только для лиц с дебютом СД в возрасте ≤35 лет. В настоящее время калькулятор дополнен полями для указания расовой принадлежности и наличия сопутствующих заболеваний (кисты почек, глухота, парциальная липодистрофия, тяжелая инсулинорезистентность в отсутствие ожирения, тяжелое синдромальное ожирение). До проведения МГИ создатели калькулятора рекомендуют измерение уровней С-пептида и специфических антител, так как с помощью

этих показателей можно с большой долей вероятности исключить или подтвердить MODY [53]. Прогностическая ценность калькулятора была подтверждена на португальской и мультиэтнической бразильской популяции, хотя при ретроспективном анализе пациентов с MODY, проведенном в Польше, не выявлено преимуществ применения калькулятора для отбора пациентов, подлежащих МГИ, по сравнению с рутинным подходом [54–56].

В исследовании R. Mulligan и соавт. на 330 пациентах (70 из них — с подтвержденным MODY) сравнивались несколько моделей: традиционная логистическая регрессия, алгоритмы ИИ (НС, дерево классификаций, кластеризация) [57]. При валидации алгоритмы показали максимальную точность выявления MODY, равную 75–80%, причем логистическая регрессия и НС показали одинаковую эффективность, а точность рутинного клинического подхода на той же выборке составила 42%.

МГИ остается решающим методом диагностики MODY. Традиционно патогенность генетических вариантов оценивается с помощью критериев American College of Medical Genetics (ACMG) [58], которые разработаны и унифицированы для любых генов, однако зачастую врач-генетик не может дать однозначное заключение о патогенности конкретной мутации, даже используя доступные современные методы компьютерного моделирования. Группа исследователей предложила дифференцированный подход к оценке *HNF1A*, *HNF4A*, *GCK* [59]. Ученые предположили, что критерии ACMG имеют разный вес в принятии решения о патогенности генетического варианта. Для оценки значимости критериев разработан алгоритм МО, использовавший в качестве входных данных 15 из 33 критериев ACMG. Данные были собраны из базы ClinVar и Human Gene Mutation Database: 899 уникальных генетических вариантов для *HNF1A*, 1037 — для *HNF4A*, 1664 — для *GCK*. Исследователи включили в анализ только независимые критерии, в то время как зависимые, фактор инфляции регрессии которых составил более 10, а коэффициент корреляции — более 0,8, были исключены. Предположение исследователей было подтверждено, и алгоритм показал высокую прогностическую ценность, точность составила 95%.

Алгоритмы мультиклассовой классификации СД

И наконец, в исследовании 2020 г. была предпринята попытка мультиклассовой классификации пациентов с СД на группы: классический СД1, СД2, LADA, MODY, ГСД [60]. Исследователи сравнивали эффективность алгоритмов «дерева решений», «случайного леса», *k*-ближайших соседей, логистической регрессии и многослойного перцептрона (метод ГО). Для обучения использовались данные о 3378 пациентах из базы TablHealth Project. В качестве входных параметров были выбраны возраст, суточная калорийность рациона, глюкоза плазмы натощак, систолическое и диастолическое артериальное давление, ИМТ, HbA_{1c} , наличие нарушенной толерантности к глюкозе, метаболического синдрома, макросомии плода, микроальбуминурии, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и церебральной васкулопатии. Наибольшую эффективность показала НС многослойный перцептрон. Остальные алгоритмы тоже имели высокую точность, однако ввиду разной представленности классов в выборке их эффективность в выявлении

более редких типов диабета оказалась существенно ниже. К примеру, метод «случайного леса» имел показатель полноты 0,98–1,0 для всех типов СД, кроме LADA — 0,64. Для MODY наилучший показатель F1-score получен для методов «случайного леса» и НС — 0,98 при точности 0,96, полноте 1,0.

Исследователи не описывают критерии постановки того или иного диагноза и методы верификации LADA и MODY, что является существенным недостатком данного исследования. Кроме того, в группу исследователей не входили практикующие врачи — лишь математики и информатики. Диагнозы, установленные пациентам из базы данных, принимались как заведомо истинные, что могло привести к повторению алгоритмом тех же ошибок, которые совершаются клиницистами в рутинной практике. К тому же значительная часть использованных признаков представляет собой поздние диабетические осложнения, поэтому данный алгоритм невозможно применить для ранней диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гетерогенность сахарного диабета является причиной ошибок в диагностике и, следовательно, лечении СД. При нетипичном течении диабета клиницист должен оценить личный и семейный анамнез пациента, антропометрические показатели, характер течения заболевания, эффективность лечения, и на основании этих данных он эмпирически может заподозрить одну из сложно классифицируемых форм СД и назначить дополнительное обследование. Однако отдельные клинические признаки недостаточно чувствительны и специфичны. Многие исследования показывают неэффективность рутинного подхода, в связи с чем много случаев LADA и MODY остаются недиагностированными. Это влечет за собой тяжелые последствия в виде ухудшения гликемического контроля, быстрого развития осложнений. В случае MODY 2, напротив, проводятся ненужные лечебные мероприятия, что ухудшает качество жизни пациента. Для выявления пропущенных случаев возможно искусственное расширение круга пациентов, подлежащих дообследованию, но эта стратегия неоправдана, так как повлечет за собой избыточную нагрузку на систему здравоохранения.

В связи с этим перспективным является применение различных формализованных подходов к дифференциальной диагностике СД1 и СД2 и к оценке степени риска LADA и MODY лишь по анамнестическим и клиническим характеристикам пациента. Эти подходы эволюционировали от простых блок-схем до калькуляторов и шкал, разработанных на основе классических статистических методов (калькулятор риска MODY, шкала «Клинического риска LADA» и др.). Хотя в клинических исследованиях эти относительные методы показали высокую эффективность, остается большое пространство для дальнейшего улучшения инструментов путем оптимизации входных параметров, поиска неочевидных дифференциально-диагностических признаков и определения их «веса» в принятии решения. Методы МО являются наиболее подходящими для этой задачи. Хотя лучшую эффективность показывают НС ГО, методы классического МО не следует игнорировать, так как они просты в реализации и достаточно эффективны.

Опыт исследовательских групп показывает, насколько важно выделение статистически значимых различий между разными типами СД с целью выбора входных параметров для алгоритма и формирование объемного, полноценного набора данных, максимально соответствующего требованиям о полноте, сбалансированности, репрезентативности и др., поэтому работа по формированию диагностического алгоритма на основе методов ИИ должна выполняться в тесном сотрудничестве с IT-специалистами. Внедрение алгоритмов МО в широкую врачебную практику в качестве СППВР оправдано, эффективно и отвечает современным тенденциям. К сожалению, предложенные зарубежными специалистами модели в основном недоступны, так как не находятся в открытом доступе. В любом случае преимущества каждого алгоритма МО должны быть доказаны в клинических исследованиях.

Проведение дальнейших исследований, направленных на создание инструментов, максимально точных и удобных для использования практикующим врачом и, возможно, работающих в фоновом режиме, является перспективным направлением в медицине, так как позволит не только сократить расходы на излишние исследова-

ния, но и повысит эффективность лечения, снизит риск развития осложнений СД, улучшит качество жизни и прогноз пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Грант Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение 075-15-2022-310 от 20.04.2022 г.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И., и др. *Заболееваемость всего населения России в 2021 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы*. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2022. [Kotova EG, Kobiakova OS, Starodubov VI, et al. *Zabolevaemost' vsego naseleniia Rossii v 2021 godu s diagnozom, ustanovlennym v pervye v zhizni: statisticheskie materialy*. Moscow: TsNII OIZ Minzdrava Rossii; 2022. (In Russ.)].
2. 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 (10-th edition). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(51):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
3. World Health Organization. *Classification of diabetes mellitus*. 2019 [cited 13.02.2022]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>
4. SpringerLink [Internet]. *Painting a new picture of personalised medicine for diabetes* [cited 13.02.2022]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-017-4210-x>
5. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The time is right for a new classification system for diabetes: Rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016;39(2):179-186. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>
6. Yin W, Luo S, Xiao Z, et al. Latent autoimmune diabetes in adults: a focus on β -cell protection and therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.959011>
7. Zaharia OP, Bobrov P, Strassburger K, et al. Metabolic characteristics of recently diagnosed adult-onset autoimmune diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):429-437. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-01706>
8. Horton V, Stratton I, Bottazzo GF, et al. Genetic heterogeneity of autoimmune diabetes: age of presentation in adults is influenced by HLA DRB1 and DQB1 genotypes (UKPDS 43). *Diabetologia*. 1999;42(5):608-616. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051202>
9. Battaglia M, Ahmed S, Anderson MS, et al. Introducing the endotype concept to address the challenge of disease heterogeneity in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(1):5-12. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0880>
10. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361-369. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
11. Xiong XF, Yang Y, Wei L, et al. Identification of two novel subgroups in patients with diabetes mellitus and their association with clinical outcomes: A two-step cluster analysis. *J Diabetes Invest*. 2021;12(8):1346-1358. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13494>
12. Seidu S, Davies MJ, Mostafa S, et al. Prevalence and characteristics in coding, classification and diagnosis of diabetes in primary care. *Postgrad Med J*. 2014;90(1059):13-17. doi: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2013-132068>
13. De Lusignan S, Khunti K, Belsey J, et al. A method of identifying and correcting miscoding, misclassification and misdiagnosis in diabetes: a pilot and validation study of routinely collected data. *Diabetic Medicine*. 2010;27(2):203-209. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02917.x>
14. Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения // *Сахарный диабет*. — 2008. — Т. 11. — №4. — С. 18-23. [Smirnova OM, Kononenko IV, Dedov II. Geterogennost' sakharnogo diabeta. Autoimunnyy latentnyy sakharnyy diabetes u vzroslykh (LADA): opredelenie, rasprostranennost', klinicheskie osobennosti, diagnostika, printsipy lecheniya. *Diabetes mellitus*. 2008;11(4):18-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5583>
15. Cheheltani R, King N, Lee S, et al. Predicting misdiagnosed adult-onset type 1 diabetes using machine learning. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;(191):110029. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110029>
16. Muñoz C, Floreen A, Garey C, et al. Misdiagnosis and diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Patient and caregiver perspectives. *Clin Diabetes*. 2019;37(3):276-281. doi: <https://doi.org/10.2337/cd18-0088>
17. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):674-686. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.99>
18. Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, et al. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(7):1167-1172. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4863-8>
19. Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J, et al. Adult-onset type 1 diabetes: Current understanding and challenges. *Diabetes Care*. 2021;44(11):2449-2456. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0770>
20. Carlsson S, Midthjell K, Tesfamarian MY, Grill V. Age, overweight and physical inactivity increase the risk of latent autoimmune diabetes in adults: results from the Nord-Trøndelag health study. *Diabetologia*. 2007;50(1):55-58. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0518-7>

21. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: A consensus statement from an international expert panel. *Diabetes*. 2020;69(10):2037-2047. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0017>
22. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013;36(4):908-913. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0931>
23. Sørgerd EP, Skorpén F, Kvaløy K, et al. Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: the HUNT study, Norway. *Diabetologia*. 2012;55(5):1310-1318. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2463-y>
24. Bell DSH, Ovalle F. The role of C-peptide levels in screening for latent autoimmune diabetes in adults. *Am J Ther*. 2004;11(4):308-311. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mjt.0000102372.28723.2b>
25. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3):475-487. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0265-4>
26. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. *BMC Endocr Disord*. 2015;15(1):1. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-15-1>
27. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol*. 2020;6(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00112-5>
28. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-2508. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
29. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: Results from the SEARCH for diabetes in youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055-4062. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279>
30. Carroll RW, Murphy R. Monogenic diabetes: A diagnostic algorithm for clinicians. *Genes (Basel)*. 2013;4(4):522-535. doi: <https://doi.org/10.3390/genes4040522>
31. Schober E, Rami B, Grabert M, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med*. 2009;26(5):466-473. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02720.x>
32. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2019;12(1):1047-1056. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S179793>
33. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(4):200-213. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0778>
34. Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е., и др. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания // *Проблемы Эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №1. — С. 51-56. [Zubkova NA, Arbatskaya NYu, Petraykina EE, et al. Type 3 form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(1):51-56. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460151-56>
35. Oliveira SC, Neves JS, Pérez A, Carvalho D. Maturity-onset diabetes of the young: From a molecular basis perspective toward the clinical phenotype and proper management. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(2):137-147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.07.012>
36. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment options for MODY patients: A systematic review of literature. *Diabetes Ther*. 2020;11(8):1667-1685. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00864-4>
37. Li L-M, Jiang B-G, Sun L-L. HNF1A: from monogenic diabetes to type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(1):1047-1056. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.829565>
38. Beam AL, Kohane IS. Big data and machine learning in health care. *JAMA*. 2018;319(13):1317-1318. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18391>
39. Kavakiotis I, Tsave O, Salifoglou A, et al. Machine learning and data mining methods in diabetes research. *Comput Struct Biotechnol J*. 2017;15:104-116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2016.12.005>
40. Makroum MA, Adda M, Bouzouane A, Ibrahim H. Machine learning and smart devices for diabetes management: Systematic review. *Sensors (Basel)*. 2022;22(5):1843. doi: <https://doi.org/10.3390/s22051843>
41. Климонтон В.В., Бериков В.Б., Сайк О.В. Искусственный интеллект в диабетологии // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 156-166. [Klimontov V.V., Berikov V.B., Saik O.V. Artificial intelligence in diabetology. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):156-166. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12665>
42. Lynam AL, Dennis JM, Owen KR, et al. Logistic regression has similar performance to optimised machine learning algorithms in a clinical setting: application to the discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diagnostic Progn Res*. 2020;4(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/s41512-020-00075-2>
43. Ijcsis J of CS [Internet]. Diabetes type1 and type2 classification using machine learning technique [cited 13.02.2023]. Available from: https://www.academia.edu/33764602/Diabetes_Type1_and_Type2_Classification_Using_Machine_Learning_Technique
44. Romantschuk P. How to distinguish between type 1 and type 2 diabetes at diagnosis in ≥16-year-old patients. 2021 [cited 13.02.2023]. Available from: <https://helda.helsinki.fi/handle/10138/341686>
45. Wang Y, Liu S, Chen R, et al. A novel classification indicator of type 1 and type 2 diabetes in China. *Sci Rep*. 2017;7(1):17420. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17433-8>
46. Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care*. 2016;39(3):337-344. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1111>
47. Nooney JG, Kirkman MS, Bullard KM, et al. Identifying optimal survey-based algorithms to distinguish diabetes type among adults with diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2020;2(1):100231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2020.100231>
48. Lo-Ciganic W, Zgibor JC, Ruppert K, et al. Identifying type 1 and type 2 diabetic cases using administrative data: A tree-structured model. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(3):486-493. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681100500303>
49. Fournalanos S, Perry C, Stein MS, et al. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2006;29(5):970-975. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.295970>
50. Wang Z, Zhang J, Xu H, et al. Development and validation of a prevalence model for latent autoimmune diabetes in adults (lada) among patients first diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Med Sci Monit*. 2021;27:e932725. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.932725>
51. Miller A, Panneerselvam J, Liu L. An empirical analysis of LADA diabetes case, control and variable importance. In: *Proceedings of the 14th IEEE/ACM International Conference on Utility and Cloud Computing Companion*. New York, NY, USA: ACM; 2021. Vol 5. 1-8. doi: <https://doi.org/10.1145/3492323.3495632>
52. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(5):1265-1272. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2418-8>
53. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2011;28(9):1028-1033. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03287.x>
54. da Silva Santos T, Fonseca L, Santos Monteiro S, et al. MODY probability calculator utility in individuals' selection for genetic testing: Its accuracy and performance. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;5(5):e00332. doi: <https://doi.org/10.1002/edm.2.332>
55. Tarantino RM, Abreu G de M, Fonseca ACP de, et al. MODY probability calculator for GCK and HNF1A screening in a multiethnic background population. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(1):17-23. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-399700000173>
56. Hohendorff J, Zapala B, Ludwig-Słomczynska AH, et al. The utility of MODY probability calculator in probands of families with early-onset autosomal dominant diabetes from Poland. *Minerva Med*. 2019;110(6):499-506. doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.19.06053-1>

57. Mulligan RP, Letourneau-Freiberg LR, Bowden TL, et al. 1131-P: Clinical prediction models for MODY genetic testing in the united states monogenic diabetes registry. *Diabetes*. 2021;70(S1):1-8. doi: <https://doi.org/10.2337/db21-1131-P>
58. Bahcall OG. ACMG guides on the interpretation of sequence variants. *Nat Rev Genet*. 2015;16(5):257-257. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg3940>
59. Liu Y, Qu H-Q, Wenocur AS, et al. Interpretation of maturity-onset diabetes of the young genetic variants based on American College of Medical Genetics and Genomics Criteria: Machine-learning model development. *JMIR Biomed Eng*. 2020;5(1):e20506. doi: <https://doi.org/10.2196/20506>
60. Mainenti G, Campanile L, Marulli F, et al. Machine learning approaches for diabetes classification: Perspectives to artificial intelligence methods updating. In: *Proceedings of the 5th International Conference on Internet of Things, Big Data and Security*. New York, NY, USA: SCITEPRESS — Science and Technology Publications; 2020. Vol 5. P. 533-540. doi: <https://doi.org/10.5220/0009839405330540>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Русяева Надежда Владимировна**, аспирант [**Nadezhda V. Rusyaeva**, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2102>; Researcher ID: AAY-6365-2021; Scopus Author ID: 57220024968; eLibrary SPIN: 7256-6090; e-mail: nadshul@gmail.com

Голодников Иван Иванович, аспирант [Ivan I. Golodnikov, MD, PhD student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>; Researcher ID: AAJ-8843-2021; Scopus Author ID: 57208628509; eLibrary SPIN: 3213-0916; e-mail: golodnikov.ivan@endocrincentr.ru

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Русяева Н.В., Голодников И.И., Конonenко И.В., Никонова Т.В., Шестакова М.В. Методы машинного обучения в дифференциальной диагностике сложно классифицируемых типов сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 473-483. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13070>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rusyaeva NV, Golodnikov II, Kononenko IV, Nikonova TV, Shestakova MV. Machine learning methods in the differential diagnosis of difficult-to-classify types of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):473-483. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13070>

РОЛЬ КАНАГЛИФЛОЗИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

© М.В. Шестакова^{1*}, Г.Р. Галстян¹, Е.Н. Гринёва², А.В. Зилов³, Т.Ю. Демидова⁴, А.М. Мкртумян⁵, Н.А. Петунина³, Л.А. Руктыкина⁶, О.Ю. Сухарева¹, Л.А. Суплотова⁷, М.Ш. Шамхалова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

²Национальный исследовательский медицинский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁵Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

⁶Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

⁷Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

За последние 10 лет изучения осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2) и способов борьбы с ними удалось добиться существенного прогресса по одному из наиболее важных направлений лечения — профилактике сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Так, при использовании ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) было доказано существенное снижение рисков сердечно-сосудистой смертности и прогрессирования хронической сердечной недостаточности, которые занимают основное место в структуре смертности в данной когорте пациентов, а также положительное влияние на диабетическую нефропатию, одно из наиболее часто встречаемых осложнений СД2. Тем не менее остаются и другие осложнения, существенно влияющие на продолжительность и качество жизни пациентов. В частности, к ним относятся инсульт, занимающий 2–3 место по частоте смерти людей с СД2, и альбуминурия — частное проявление диабетической болезни почек, которое ассоциируется с повышенными рисками возникновения сердечно-сосудистых осложнений (в том числе и инсульта) и хронической почечной недостаточности. Недавние исследования свидетельствуют о важной роли НГЛТ-1 в развитии указанных осложнений. Наибольшим сродством к данным транспортерам из зарегистрированных в РФ иНГЛТ-2 обладает канаглифлозин. Настоящая статья призвана оценить механизмы действия канаглифлозина и его возможную роль в предотвращении развития инсульта и альбуминурии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: канаглифлозин; иНГЛТ-2; НГЛТ-1; сахарный диабет 2 типа; инсульт; острое нарушение мозгового кровообращения; альбуминурия; микроальбуминурия; макроальбуминурия

THE ROLE OF CANAGLIFLOZIN IN THE PREVENTION OF STROKE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: AN EXPERT COUNCIL RESOLUTION

© Marina V. Shestakova^{1*}, Gagik R. Galstyan¹, Elena N. Grineva², Alexey V. Zilov³, Tatyana Yu. Demidova⁴, Ashot M. Mkrtumyan⁵, Nina A. Petunina³, Ludmila A. Ruyatkina⁶, Olga Y. Sukhareva¹, Lyudmila A. Suplotova⁷, Minara S. Shamkhalova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimova, Moscow, Russia

⁶Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

⁷Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Over the past 10 years of studying the complications of type 2 diabetes mellitus (DM) and ways to deal with them, significant progress has been made in one of the most important areas of treatment — the prevention of cardiovascular and renal complications. Thus, when using inhibitors of type 2 sodium-glucose cotransporter, a significant reduction in the risks of cardiovascular mortality and progression of chronic heart failure, which occupy the main place in the structure of mortality in this cohort of patients, as well as a positive effect on diabetic nephropathy, one of the most common complications of type 2 diabetes, has been proven. However, there are other complications that significantly affect the duration and quality of life of patients. In particular, these include stroke, which occupies the 2nd-3rd place in the frequency of death of people with type 2 diabetes, and albuminuria, a frequent manifestation of diabetic kidney disease, which is associated with an increased risk of cardiovascular complications (including stroke) and chronic renal failure. Recent studies indicate the important role

of sodium-glucose cotransporter type 1 in the development of these complications. Canagliflozin has the highest affinity for these transporters among iSGLT-2 registered in the Russian Federation. This article aims to evaluate the mechanisms of action of canagliflozin and its possible role in the prevention of stroke and albuminuria.

KEYWORDS: *canagliflozin; iSGLT-2; SGLT-1; type 2 diabetes; stroke; albuminuria; microalbuminuria; macroalbuminuria*

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности и инвалидности при сахарном диабете 2 типа (СД2) [1, 2]. В последние годы удалось достичь существенного прогресса в понимании подходов к профилактике кардиоваскулярных осложнений СД2 благодаря появлению ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2). В ходе исследований прием данных препаратов сопровождался более низкой частотой общей смерти и смерти от сердечно-сосудистых причин, госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, а также прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [3, 4].

Однако, помимо вышеупомянутых состояний, существуют и другие научные проблемы осложнений СД2, требующие тщательного изучения и поиска решений. В настоящей статье мы рассмотрим влияние представителя иНГЛТ-2 канаглифлозина на риски развития инсульта и на состояние почечного фильтрационного аппарата, особенности действия препарата, данные об его эффективности и перспективы применения в клинической практике.

РОЛЬ КАНАГЛИФЛОЗИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является третьей по частоте встречаемости причиной смерти у пациентов с СД2 [2]. К сожалению, указанная тенденция сохраняется и у молодых представителей данной когорты (в возрасте 40–59 лет) [5]. Наличие СД2 удваивает вероятность возникновения инсульта, поэтому является одним из основных факторов риска ОНМК [6, 7]. Через 3–6 мес после инсульта когнитивные функции пациентов с СД2 оказываются ниже, чем при нормогликемии [7]. По данным *post hoc* анализа исследования POINT (Platelet Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke), СД2 увеличивает на 50% вероятность повторного ОНМК, на которую статистически значимо не влияет назначение двойной антиагрегантной терапии [8]. Инсульт — лидирующая причина инвалидности населения: почти каждый третий пациент после инсульта нуждается в посторонней помощи, каждый пятый — не может самостоятельно ходить [9]. Только 8% человек, перенесших ОНМК, смогли вернуться к прежней работе [9]. Вплоть до 54% случаев инсульта приводят к ухудшению отношения пациента с родственниками [10].

ОНМК при СД2 протекает по ишемическому (77,5% случаев) и геморрагическому (8,5%) типу [11].

Впервые положительное влияние канаглифлозина на основные сердечно-сосудистые неблагоприятные исходы (MACE) было продемонстрировано в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) CANVAS (The CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) [12].

В нем участвовали 10 142 пациента с СД2 и исходным уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в пределах $\geq 7,0\%$ и $\leq 10,5\%$. В исследование набирали участников с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м² в возрасте ≥ 30 лет (при наличии атеросклеротического ССЗ) либо ≥ 50 лет при наличии ≥ 2 факторов риска развития ССЗ (длительность СД2 ≥ 10 лет, курение, микро- или макроальбуминурия, холестерин липопротеинов высокой плотности < 1 ммоль/л или систолическое артериальное давление > 140 мм рт.ст., несмотря на прием ≥ 1 антигипертензивного средства). На момент включения у 65% из них имелись ССЗ, у остальных — факторы риска развития ССЗ. В основной ветви исследования пациенты были рандомизированы в группы получения канаглифлозина 300 мг в сутки, 100 мг в сутки и плацебо в соотношении 1:1:1. В почечной «ветви» исследования CANVAS-R (CANVAS-Renal) рандомизация проводилась в группы плацебо и канаглифлозина 100 мг в сутки (1:1) с возможностью повышения дозы до 300 мг в сутки.

За период наблюдения (3,6 года в среднем) в группе канаглифлозина частота наступления MACE (включаящей совокупность таких событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) была ниже на 14% по сравнению с плацебо ($p=0,02$). Стоит отметить, что по каждому из компонентов MACE наблюдалась тенденция к снижению риска возникновения, в том числе, и нефатального инсульта.

Последующее крупное РКИ с участием канаглифлозина было названо CREDENCE (The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial) [13]. В него был включен 4401 пациент с СД2, с pСКФ > 30 мл/мин/1,73 м² и исходным альбумин-креатининовым соотношением (АКС) в разовой порции мочи в пределах от > 300 до ≤ 5000 мг/г. Участники прошли рандомизацию в группы получения канаглифлозина 100 мг/сут и плацебо в соотношении 1:1. В конце исследования, в среднем через 2,62 года, у принимающих канаглифлозин риск наступления MACE (смерть от сердечно-сосудистых причин, или нефатальный инфаркт миокарда, или нефатальный инсульт) был на 20% меньше, чем в группе контроля ($p=0,01$). *Post hoc* анализ CREDENCE помог уточнить, что канаглифлозин способствовал снижению риска наступления первичного сердечно-сосудистого осложнения (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности или нестабильной стенокардии) на 27% ($p<0,001$) и подобных событий в целом — на 29% ($p<0,001$) [14]. Изучение объединенных данных CANVAS и CREDENCE подтвердило позитивный сердечно-сосудистый эффект, который был сопоставимым при первичной и вторичной профилактике [15].

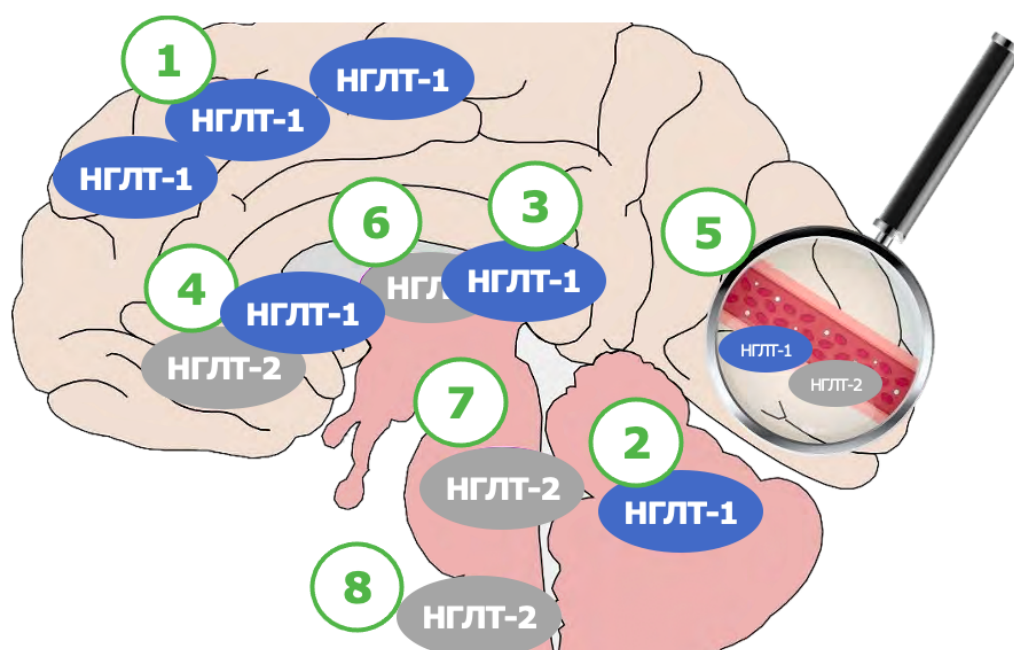


Рисунок 1. Распределение натрий-глюкозных котранспортеров 1 и 2 типа в различных отделах головного мозга (по Pawlos A. и соавт., 2021 г., с адаптацией) [21].

Обозначения: НГЛТ — натрий-глюкозный котранспортер; 1 — пирамидные клетки коры головного мозга; 2 — клетки Пуркинье мозжечка; 3 — пирамидные и зернистые клетки гиппокампа; 4 — гипоталамус; 5 — микрососуды; 6 — миндалевидное тело; 7 — периаквадуктальное серое вещество; 8 — дорсомедиальный мозг — ядро солитарного пути.

Байесовский метаанализ 53 РКИ показал, что только у канаглифлозина по сравнению с другими представителями класса иНГЛТ-2 имеются доказательства снижения риска инсульта (на 29%) [16]. В другом метаанализе пяти РКИ влияние канаглифлозина на риски развития инсульта подтвердилось только для геморрагического подтипа ОНМК — вероятность его возникновения снижалась на 57% ($p=0,027$) [17]. Стоит отметить, что в данном метаанализе дапаглифлозин и эмпаглифлозин не влияли на риски возникновения геморрагического ОНМК, а также при их использовании наблюдалась тенденция к более частому выявлению ишемического инсульта: отношение рисков составило 1,01 и 1,19 соответственно по сравнению с 0,89–0,96 в исследованиях канаглифлозина. В метаанализе Qiu M. и соавт., включившем 10 РКИ, у канаглифлозина был обнаружен наибольший показатель SUCRA* в отношении риска инсульта по сравнению с другими иНГЛТ-2 [18].

Подобные данные, указывающие на возможное преимущество канаглифлозина перед другими иНГЛТ-2 в отношении профилактики инсульта, могут быть обусловлены отличиями в фармакологическом действии препарата. Канаглифлозин обладает низкой селективностью к натрий-глюкозному котранспортеру 2 типа (НГЛТ-2) — всего в 260 раз более сильное средство, чем к натрий-глюкозному котранспортеру 1 типа (НГЛТ-1) [19]. В то же время другие обладают большей селективностью к НГЛТ-2 по сравнению с НГЛТ-1 (дапаглифлозин — 1200:1, эмпаглифлозин — 2500:1, эртуглифлозин — 2250:1) [19].

* SUCRA (кумулятивная кривая распределения) — показатель, выявляющий метод лечения, который превосходит по каким-либо исходам наибольшее число конкурирующих методов лечения.

Данный феномен может объяснить результаты исследований по профилактике ОНМК при приеме канаглифлозина. В головном мозге НГЛТ представлены в основном транспортерами 1 типа, а роль НГЛТ-2 незначительна (рис. 1) [20].

НГЛТ-1 участвуют в котранспорте глюкозы и натрия, а также кальция в нервную ткань, высвобождении нейротрансмиттеров, ишемическом повреждении [20]. При ОНМК при участии НГЛТ-1 в очаг повреждения с одной молекулой глюкозы транспортируется 2 иона Na^+ (в отличие от НГЛТ-2, который котранспортирует глюкозу и Na^+ в соотношении 1:1) [21]. Таким образом, в очаге повреждения происходит выраженный приток Na^+ через НГЛТ-1, что усиливает реперфузионное/ишемическое повреждение, увеличивает размер отека, воспаления, очага поражения, сопровождающиеся гибелью нейронов и ухудшением когнитивных функций [21]. Напротив, ингибирование НГЛТ-1 ограничивает размеры очага повреждения, гибель нейронов, что способствует большей сохранности когнитивной функции [21].

Результаты исследований подтверждают важность ингибирования НГЛТ-1 при профилактике инсульта. В метаанализе 6 РКИ риск инсульта достоверно снижался при использовании ингибиторов с клинически значимым сродством к НГЛТ-1 (канаглифлозина, сотаглифлозина) — на 26%, в то время как селективные иНГЛТ-2 не оказывали влияния на вероятность возникновения ОНМК [22]. В этом же исследовании была обнаружена прямая взаимосвязь между степенью селективности к НГЛТ-2 и риском развития фатального и нефатального инсульта ($p=0,011$).

С учетом того, что основной вклад в смертность пациентов с СД2 от ОНМК вносит ишемический тип ОНМК,

следует обратиться к патогенезу его развития при метаболическом синдроме (рис. 2).

Канаглифлозин влияет на большинство патогенетических факторов развития ишемического инсульта при СД2:

1. осуществляет эффективный контроль гликемии [23];
2. способствует снижению массы тела, в том числе за счет висцерального жира [24];
3. дозозависимо и достоверно снижает артериальное давление (АД) [25, 26];
4. снижает уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, уменьшает накопление липидов в атеросклеротических бляшках и сдерживает их рост, улучшает функцию эндотелия аорты — оказывает атеропротективное действие [27–29];
5. уменьшает жесткость артерий независимо от антигипертензивного действия [25, 30];
6. снижает эндотелиальное воспаление через аденозинмонофосфат-активируемую киназу и другие механизмы [28, 31].

Кроме того, вторичный анализ CANVAS и CREDENCE продемонстрировал возможное снижение частоты впервые возникших фибрилляции или трепетания предсердий (ФП/ТП) на 24%, и на 26% — их осложнений [32].

Мнение экспертов

В Федеральных клинических рекомендациях «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» 2021 г. указано следующее: «рекомендуется профилактика и лечение сахарного диабета (СД), так как это заболевание независимо увеличивает риск ишемического инсульта в 1,8–6 раз. Коррекцию уровня глюкозы крови рекомендуется осуществлять изменением образа жизни и назначением *индивидуальной* фармакотерапии» [9]. Помимо этого, для первичной профилактики ОНМК необходим контроль артериальной гипертензии, коррекция дислипидемии, нормализация массы тела [9].

Таким образом, эксперты констатируют, что канаглифлозин имеет преимущества перед другими селективными иНГЛТ-2 в отношении первичной и вторичной профилактики ишемических инсультов. Во-первых, в РКИ и метаанализах было отмечено его положительное влияние на MACE, и в том числе ОНМК. Во-вторых, по сравнению с более высокоселективными иНГЛТ-2 преимуществом канаглифлозина является его большее сродство к НГЛТ-1 и более выраженный контроль факторов риска инсульта — углеводного обмена, массы тела и АД, а также предпосылки к снижению риска ФП/ТП [33, 34]. В медицинской инструкции по применению лекарственного препарата канаглифлозин для пациентов с СД2 и диагностированным ССЗ зарегистрировано показание о применении «с целью снижения риска

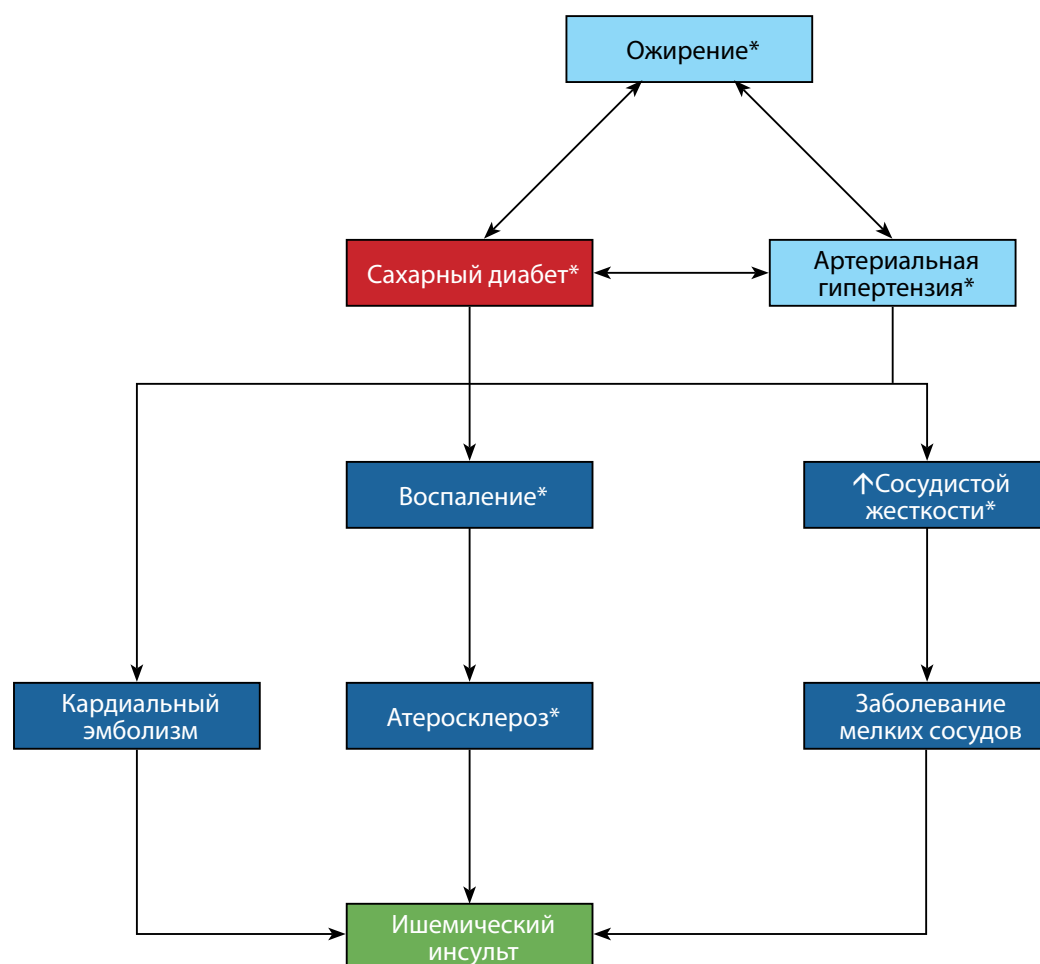


Рисунок 2. Схема патогенеза ишемического инсульта при сахарном диабете (по Mosenzon O. и соавт., 2023 г., с изменениями) [7].

Примечание: звездочкой выделены звенья патогенеза, на которые воздействует канаглифлозин.

серьезных неблагоприятных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта)» [35].

ВЛИЯНИЕ КАНАГЛИФЛОЗИНА НА ХРОНИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

ХБП является прогрессирующим состоянием, которое поражает колоссальное количество людей — более 800 млн человек на планете, что составляет около 10% населения Земли [36]. Согласно исследованию CaReMe, СД вносит основной вклад (до 38%) в развитие данной патологии [37]. Примечательно, что у почти у трети участников диагноз ХБП определялся по уровню альбуминурии при сохранной рСКФ [37].

Альбуминурии в последнее время уделяется пристальное внимание исследователей. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, при нормальной рСКФ наличие альбуминурии категории А2 (АКС в разовой порции мочи 30–300 мг/г по риску развития сердечно-сосудистых осложнений и терминальной почечной недостаточности сопоставимо со стадией ХБП С3а А1 по KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек)), а альбуминурии категории А3 (АКС >300 мг/г) — с ХБП стадии С3б А1 [38]. Степень альбуминурии прямо коррелирует с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых причин, риска развития ишемической болезни сердца, инсульта, хронической сердечной недостаточности [39]. Определение данной связи важно, поскольку ССЗ становятся причиной смерти у 52% пациентов с СД2 [2]. Во-вторых, при естественном развитии диабетической болезни почек альбуминурия появляется еще до снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² [40]. Обнаружение повышенной концентрации альбумина в моче означает нарушение селективности фильтрационного барьера из-за утраты эндотелиальных фенестр и подоцитов почечных клубочков — механизма повреждения почек при СД [41, 42].

Таким образом, возникает практическая необходимость определения и контроля альбуминурии с учетом ее ценности как раннего маркера ХБП и маркера сердечно-сосудистых осложнений.

Положительное влияние канаглифлозина на профилактику развития патологической альбуминурии удалось продемонстрировать в исследовании CANVAS [12]. За период наблюдения у принимающих канаглифлозин риск прогрессирования альбуминурии (увеличение альбуминурии на 30% и переход ее в более тяжелую категорию) снижался на 27% ($p=0,0184$), что может свидетельствовать о нефропротективном эффекте препарата. Кроме того, в группе канаглифлозина регресс альбуминурии (использовались критерии, сопоставимые с таковыми для прогрессирования альбуминурии) наблюдался на 70% чаще по сравнению с плацебо.

Следующим крупным рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), в котором оценивалось влияние канаглифлозина на прогрессирование ХБП, стало CREDENCE [13]. За средний период наблюдения 2,62 года в группе канаглифлозина средний уровень альбуминурии оказался на 31% меньше, чем в контрольной группе,

причем существенная положительная динамика наблюдалась уже через 6 мес лечения.

Результаты, полученные в CANVAS и CREDENCE, наводят на определенные умозаключения. Если в CANVAS у 70% пациентов удалось добиться перехода альбуминурии в более легкую категорию, то в CREDENCE, несмотря на выраженное снижение степени потери альбумина с мочой, среднее АКС в группе канаглифлозина осталось в пределах 500–600 мг/г к концу исследования. Это может означать, что у существенной части пациентов данной когорты сохранилась исходная категория альбуминурии А2. Чем может быть вызвана подобная разница в результатах? Исходно в CANVAS средняя рСКФ составила 76,5 мл/мин/1,73 м² и медиана АКС — 12,3 мг/г (только у 17,5% пациентов, включенных в исследование, была нефропатия), в то время как в CREDENCE у участников исходно средняя рСКФ — 56 мл/мин/1,73 м² (у 60% рСКФ была ниже 60 мл/мин/1,73 м²), АКС — 927 мг/г. Таким образом, в первом исследовании предполагается у участников более сохраненный исходный почечный функциональный резерв (ПФР). Учитывая способность иНГЛТ-2 уменьшать гиперфильтрацию и тем самым предотвращать повреждение гломерулярного аппарата, можно предположить, что назначение иНГЛТ-2 у пациентов с сохранным ПФР (при отсутствии ХБП или на самых ранних ее стадиях, как в CANVAS) может в большей степени снизить риски развития и прогрессирования диабетической болезни почек, чем при более выраженной ХБП (как в CREDENCE), когда предполагается сниженный ПФР [43, 44]. Косвенно данный тезис подтверждают расчеты, при которых ранняя диагностика ХБП и назначение иНГЛТ-2 на ее ранних стадиях (при рСКФ 70 мл/мин/1,73 м² и более) позволяют отсрочить наступление терминальной почечной недостаточности на 11 лет, в то время как позднее назначение (при рСКФ 30 мл/мин/1,73 м²) — всего на 3 года [45]. В другом гипотетическом расчете, основанном на данных участников CREDENCE, назначение канаглифлозина пациентам с СД2 со средним возрастом 63 года, рСКФ 56 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией А3 позволяет получить почти 13 дополнительных лет без диализа, в отличие от группы плацебо (22,85 года до диализа в группе канаглифлозина против 9,9 года в группе плацебо) (рис. 3) [46].

С другой стороны, стоит отметить, что в CREDENCE пациенты получали 100 мг канаглифлозина, в то время как в CANVAS-R у 71,4% пациентов доза была увеличена со 100 до 300 мг в ходе исследования, что также могло повлиять на разницу во влиянии канаглифлозина на альбуминурию в этих исследованиях.

Мнение экспертов

Всем пациентам с впервые выявленным СД2 с целью своевременной диагностики показан скрининг с расчетом рСКФ и измерением АКС в разовой порции мочи и далее — не реже 1 раза в год [38].

Вне зависимости от наличия ХБП канаглифлозин влияет на факторы риска прогрессирования ХБП — осуществляет эффективный углеводный контроль при СД2, способствует снижению АД, улучшению липидного профиля, уменьшению веса и альбуминурии (доказательства данных эффектов были приведены выше) [47]. Важно отметить, что при блокировании НГЛТ-2 в проксимальных

Среднестатистический пациент CREDENCE

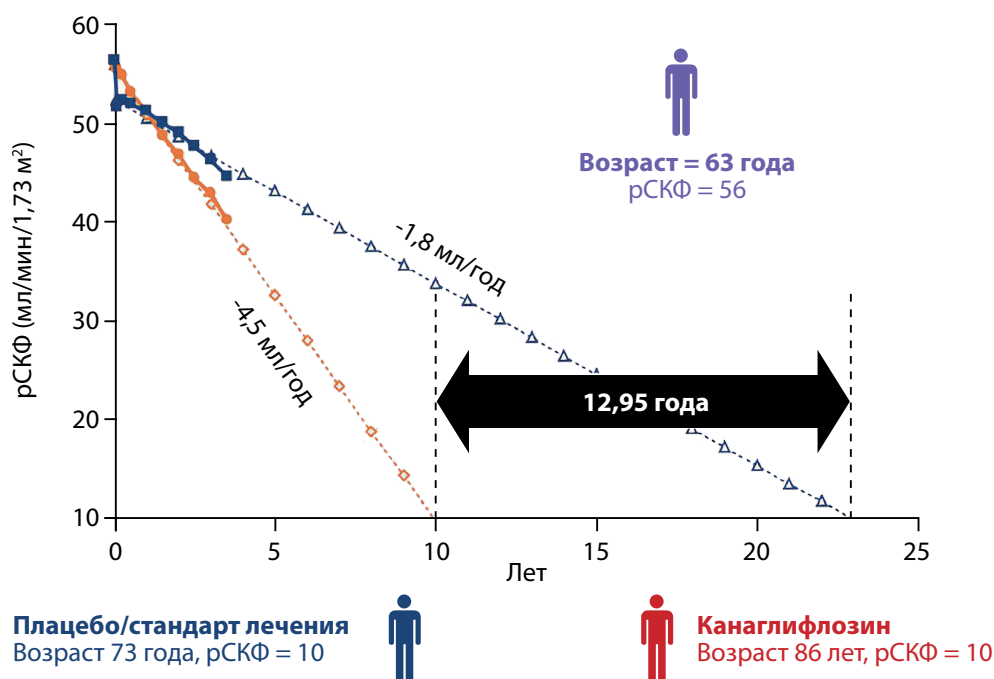


Рисунок 3. Изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации во времени у пациентов в группе канаглифлозина и плацебо из исследования CREDENCE (по Durkin M., Blais J., 2020 г., с адаптацией) [46].

Примечание: рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

почечных канальцах увеличивается концентрация глюкозы в *macula densa* [48]. Из-за этого увеличивается активность почечных НГЛТ-1, приводящая к избыточной секреции NO в области *macula densa*, вазодилатации и гиперфильтрации [48]. Большее родство к НГЛТ-1 по сравнению с другими зарегистрированными в РФ иНГЛТ-2 может быть преимуществом канаглифлозина, так как блокада 1 и 2 типа НГЛТ в почках может в большей степени подавлять гиперфильтрацию, которая является одним из ключевых патогенетических звеньев диабетической болезни почек.

С учетом возможностей профилактики ХБП, назначение иНГЛТ-2, в том числе канаглифлозина, может быть оправдано с момента постановки диагноза «СД2» и особенно целесообразно пациентам с факторами риска ССЗ и ХБП (пожилой возраст, женский пол, ожирение, гипертоническая болезнь, этнические, расовые меньшинства и др.).

Поскольку первая часть настоящей статьи была посвящена профилактике ОНМК, нельзя не отметить, что альбуминурия в рамках ХБП ассоциируется с повышенным риском инсульта из-за схожих этиологических факторов (гипергликемии, артериальной гипертензии), повышения концентрации нейротоксических веществ при уремии и рисков развития фибрилляции предсердий, тромботических событий [49]. Пациенты с ХБП имеют высокий риск как тромбозов, так и кровотечения. Кроме того, в этой ситуации могут иметь место измененная реакция на антитромбоцитарные препараты и усиление геморрагических осложнений при антитромботической терапии [49]. Таким образом, назначение канаглифлозина при альбуминурии (важнейшем компоненте ХБП) может способствовать не только ре-

грессу диабетической нефропатии, но и дополнительной профилактике ОНМК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о церебро-, нефро-, атеро- и кардиопротективном действии канаглифлозина. Реализация этих эффектов, по-видимому, осуществляется благодаря ко-ингибированию НГЛТ 1 и 2 типа, а также влиянию на ключевые факторы риска развития ОНМК и альбуминурии. Рассмотренные исследования демонстрируют благоприятное влияние канаглифлозина на состояние головного мозга и почек уже на этапе первичной профилактики, что позволяет задуматься о ранней инициации лечения пациентов с СД2. Следует придерживаться стандартов обследования при СД2 для своевременного выявления осложнений и их факторов риска.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Совет экспертов, результаты которого легли в основу этой статьи, проводился при поддержке ООО «Мерк».

Конфликт интересов. Все авторы статьи принимали участие в совете экспертов по оценке эффектов канаглифлозина в лечении пациентов с СД2, который проводился при поддержке ООО «Мерк», и результаты которого легли в основу этой статьи.

Участие авторов. Шестакова М.В. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи; Галстян Г.Р., Гринёва Е.Н., Зиллов А.В., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Руктыкина Л.А., Суплотова Л.А., Шамхалова М.Ш. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в написание рукописи и подготовку к печати.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gregg EW, Menke A. *Diabetes and Disability*. In: *Diabetes in America 3rd edition*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
- Yau K, Dharra A, Alrowiyti I, et al. Prescribing SGLT2 Inhibitors in patients with CKD: Expanding indications and practical considerations. *Kidney Int Rep*. 2022;7(7):1463-1476. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.04.094>
- Cardoso R, Graffunder FP, Ternes CMP, et al. SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart failure hospitalizations in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100933. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100933>
- Данные Федерального регистра сахарного диабета Московской области [дата обращения: 01.07.2023]. [Data of the Federal Register of Diabetes Mellitus of the Moscow Region [date of access: 07/01/2023] (In Russ.)]
- Khan MM, Roberson S, Reid K, et al. Prevalence and predictors of stroke among individuals with prediabetes and diabetes in Florida. *BMC Public Health*. 2022;22(1):243. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12666-3>
- Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, et al. Diabetes and stroke: What are the connections? *J Stroke*. 2023;25(1):26-38. doi: <https://doi.org/10.5853/jos.2022.02306>
- Mac Grory B, Piccini JP, Yaghi S, et al. Hyperglycemia, risk of subsequent stroke, and efficacy of dual antiplatelet therapy: A post hoc analysis of the POINT trial. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(3):e023223. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023223>
- Всероссийское общество неврологов. [Электронный ресурс]. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» 2021. [All-Russian Society of Neurologists [Internet]. *Clinical guidelines «Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults» 2021*. (In Russ.)]. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2. Ссылка активна на 24.07.2023.
- Daniel K, Wolfe CDA, Busch MA, et al. What Are the Social Consequences of Stroke for Working-Aged Adults? *Stroke*. 2009;40(6):e431-440. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.534487>
- Megherbi S-E, Milan C, Minier D, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke*. 2003;34(3):688-694. doi: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000057975.15221.40>
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Li J-W, Arnott C, Heerspink HJL, et al. Effect of canagliflozin on total cardiovascular burden in patients with diabetes and chronic kidney disease: A post hoc analysis from the CREDENCE trial. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(16):e025045. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.025045>
- Ang F, Rapattani W, Bajaj HS, et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular and kidney outcomes and mortality in primary and secondary cardiovascular prevention: pooled analysis from the CANVAS program and CREDENCE trial. *Eur Heart J*. 2022;43(S2):2295-2306. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.2324>
- Odutayo A, da Costa BR, Pereira TV, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, all-cause mortality, and cardiovascular outcomes in adults with type 2 diabetes: A bayesian meta-analysis and meta-regression. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(18):2295-2306. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019918>
- Tsai W-H, Chuang S-M, Liu S-C, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):15364. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94945-4>
- Qiu M, Ding L-L, Zhou H-R. Comparative efficacy of five SGLT2i on cardiorenal events: A network meta-analysis based on ten CVOTs. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(1):69-81. doi: <https://doi.org/10.1007/s40256-021-00484-8>
- Zeng Q, Zhou Q, Liu W, et al. Mechanisms and Perspectives of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8(18):2295-2306. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.636152>
- Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch*. 2020;472(9):1299-1343. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02441-x>
- Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, et al. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. *Molecules*. 2021;26(23):7213. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26237213>
- Sayour AA, Olah A, Ruppert M, et al. Pharmacological selectivity of SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(S2):2295-2306. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.2688>
- Meng Q, Shen Y, Liu D, et al. Efficacy of canagliflozin combined with antidiabetic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized control trials. *J Diabetes Investig*. 2016;7(3):359-365. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12417>
- Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;382(9896):941-950. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60683-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60683-2)
- Pfeifer M, Townsend RR, Davies MJ, et al. Effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):29. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0511-0>
- Geng Q, Hou F, Zhang Y, et al. Effects of different doses of canagliflozin on blood pressure and lipids in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2022;40(5):996-1001. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003106>
- Zuo Q, Zhang G, He L, et al. Canagliflozin attenuates hepatic steatosis and atherosclerosis progression in Western Diet-Fed ApoE-Knockout Mice. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:4161-4177. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S388823>
- Nasiri-Ansari N, Dimitriadis GK, Agrogiannis G, et al. Canagliflozin attenuates the progression of atherosclerosis and inflammation process in APOE knockout mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):106. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0749-1>
- Yaribeygi H, Maleki M, Reiner Z, et al. Mechanistic view on the effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism in diabetic milieu. *J Clin Med*. 2022;11(21):6544. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11216544>
- Ramirez AJ, Sanchez MJ, Sanchez RA. Diabetic patients with essential hypertension treated with amlodipine: blood pressure and arterial stiffness effects of canagliflozin or perindopril. *J Hypertens*. 2019;37(3):636-642. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001907>
- Uthman L, Kuschma M, Römer G, et al. Novel anti-inflammatory effects of canagliflozin involving Hexokinase II in lipopolysaccharide-stimulated human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(6):1083-1094. doi: <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07083-w>
- Li C, Yu J, Hockham C, et al. Canagliflozin and atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: A secondary analysis from the CANVAS Program and CREDENCE trial and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(10):1927-1938. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14772>
- Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, et al. Dose-ranging effects of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(1):68-76. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000440>
- Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):783-794. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12670>
- Инструкция по применению лекарственного препарата Инвокана® ЛП-002977. [The Instructions for Use of INVOKANA® LP-002977. (In Russ.)]. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7e19c450-bd8a-4fa4-a9f1-f789b8515544&t=. Ссылка активна на 23.10.2023.

36. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022;12(1):7-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
37. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, et al. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Heal-Eur.* 2022;20(1):100438. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100438>
38. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 11-й выпуск. / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. — М.; 2023. [Standards of specialized diabetes care. 11th edition. Ed by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Moscow, 2023 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
39. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(7):514-525. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00040-6)
40. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1023-1039. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060666>
41. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-2045. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>
42. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int.* 2003;63(3):809-825. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00840.x>
43. Balazki P, Schaller S, Eissing T, et al. A quantitative systems pharmacology kidney model of diabetes associated renal hyperfiltration and the effects of SGLT inhibitors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2018;7(12):788-797. doi: <https://doi.org/10.1002/psp4.12359>
44. Kluger AY, Tecson KM, Lee AY, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):99. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0903-4>
45. Gohda T, Murakoshi M. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors—miracle drugs for the treatment of chronic kidney disease irrespective of the diabetes status: Lessons from the dedicated kidney disease-focused CREDENCE and DAPA-CKD trials. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):13749. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232213749>
46. Durkin M, Blais J. Linear projection of estimated glomerular filtration rate decline with canagliflozin and implications for dialysis utilization and cost in diabetic nephropathy. *Diabetes Ther.* 2021;12(2):499-508. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00953-4>
47. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: New risk factors and improvements in diagnosis. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(1-2):110-118. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.110>
48. Zhang J, Wei J, Jiang S, et al. Macula densa SGLT1-NOS1-tubuloglomerular feedback pathway, a new mechanism for glomerular hyperfiltration during hyperglycemia. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(4):578-593. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2018080844>
49. Hsieh C-Y, Sung S-F. From Kidney Protection to Stroke Prevention: The Potential Role of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):351. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24010351>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru;

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Гринёва Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Grineva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0042-7680>; eLibrary SPIN: 2703-0841; e-mail: grineva_e@mail.ru

Зилов Алексей Вадимович, к.м.н., доцент [Alexey V. Zilov, MD, PhD, Assistant Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>; eLibrary SPIN-код: 8575-1247; e-mail: azilov@hotmail.com

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; Researcher ID: D-3425-2018; Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru;

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор [Nina A. Petunina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

Руюткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Ruyatkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-5238>; eLibrary SPIN: 1895-7664; e-mail: larut@list.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, [Lyudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Галстян Г.Р., Гринёва Е.Н., Зилов А.В., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Руюткина Л.А., Сухарева О.Ю., Суплотова Л.А., Шамхалова М.Ш. Роль канаглифлозина в профилактике инсульта и хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: резолюция совета экспертов // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 484-491. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13086>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Galstyan GR, Grineva EN, Zilov AV, Demidova TY, Mkrtumyan AM, Petunina NA, Ruyatkina LA, Sukhareva OY, Suplotova LA, Shamkhalova MS. The role of canagliflozin in the prevention of stroke and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: an expert council resolution. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(5):484-491. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13086>

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФИНЕРЕНОНА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. РЕЗОЛЮЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

© М.В. Шестакова¹, В.А. Добронравов², А.С. Аметов³, М.Б. Анциферов⁴, М.М. Батюшин⁵, И.Н. Бобкова⁶, Г.Р. Галстян^{1,7}, Т.Ю. Демидова⁸, В.В. Климонтов⁹, А.М. Мкртумян¹⁰, Н.А. Петунина⁶, Е.И. Прокопенко⁷, Н.В. Чеботарева⁶, М.Ш. Шамхалова¹

¹ ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

² Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

⁴ Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

⁵ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

⁷ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

⁸ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

¹⁰ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

Хроническая болезнь почек (ХБП) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) — важная медико-социальная проблема, формирующая существенное бремя и риски для пациентов, а также нагрузку на систему здравоохранения. Существуют значительные неудовлетворенные диагностические и терапевтические потребности пациентов с ХБП и СД2 в РФ, связанные с недостаточным выявлением ХБП, особенно ранних стадий, а также существенными остаточными кардиоренальными рисками на фоне терапии зарегистрированными лекарственными препаратами. Финеренон — первый селективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов для лечения ХБП при СД2, воздействующий на отличные от других препаратов звенья патогенеза ХБП. Препарат, обладая отчетливым потенциалом снижать темпы прогрессирования дисфункции почек и ассоциированных сердечно-сосудистых событий, может существенно улучшить результаты лечения пациентов с ХБП на фоне СД2. По результатам клинических исследований кардиоренопротективный эффект финеренона был очевиден для широкого спектра стадий ХБП (от 1 до 4) у пациентов с СД2, независимо от уровня гликированного гемоглобина и терапии другими препаратами. Данный документ суммирует основные результаты анализа профилей эффективности и безопасности финеренона, проведенного в ходе Совета экспертов специалистами в области диабетологии и нефрологии, а также определяет его место в терапии пациентов с ХБП и СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: финеренон; нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов; сахарный диабет; хроническая болезнь почек

PROSPECTS OF FINERENONE USE IN RUSSIAN POPULATION OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES. RESOLUTION OF MULTIDISCIPLINARY ADVISORY BOARD

© Marina V. Shestakova¹, Vladimir A. Dobronravov², Alexander S. Ametov³, Mikhail B. Antsiferov⁴, Mikhail M. Batyushin⁵, Irina N. Bobkova⁶, Gagik R. Galstyan^{1,7}, Tatyana Yu. Demidova⁸, Vadim V. Klimontov⁹, Ashot M. Mkrtyumyan¹⁰, Nina A. Petunina⁶, Elena I. Prokopenko⁷, Natalia V. Chebotareva⁶, Minara S. Shamkhalova¹

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow

² Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

⁴ Endocrinological Dispensary of the Department of Health, Moscow, Moscow

⁵ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

⁶ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow

⁷ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow

⁸ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

¹⁰ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimova, Moscow

Chronic kidney disease (CKD) in patients with type 2 diabetes (T2D) is one of the most important medical and social problems associated with significant risks for patients and a burden on the national healthcare system. There are significant unmet diagnostic and therapeutic needs of CKD in T2D patients in Russia relating to problems of underdiagnostics of CKD and substantial residual cardiorenal risks in these patients in spite of therapy with registered renoprotective medications. Finerenone is the first selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist which targets different from other drugs pathways involved in the pathogenesis of CKD in T2D. It has a significant potential to reduce residual renal and CV risks, and therefore addresses the existing therapeutic unmet need. According to the results of recent clinical studies, the cardio- and renoprotective effects of finerenone were apparent throughout a wide range of CKD C1–C4 in T2D patients, regardless of the severity of kidney dysfunction, the level of HbA_{1c} and other drug therapy. This document summarizes the main results regarding the efficacy and safety profiles of finerenone and determines its place in treatment of CKD in T2D patients.

KEYWORDS: *finerenone; non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist; diabetes mellitus; chronic kidney disease*

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и хроническая болезнь почек (ХБП) — важнейшие медико-социальные проблемы, требующие комплексного подхода к оценке эпидемиологических, диагностических и клинических аспектов, направленных на их раннее выявление, профилактику развития и прогрессирования.

По данным IDF (International Diabetes Federation; Международная федерация диабета), распространенность сахарного диабета (СД) увеличивается с каждым годом. Согласно оценкам IDF, 463 млн людей имели СД в 2019 г., в 2021 г. их количество достигло 537 млн [1, 2]. Данные Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД) подтверждают неуклонный рост распространенности СД в Российской Федерации — за последние 20 лет число пациентов с СД увеличилось более чем на 2,8 млн [3]. По состоянию на 15.11.2022 количество пациентов с СД в РФ увеличилось на 244 003 в течение 2022 г. и составило 4 932 503 человека (diaregistry.ru). По данным ФРСД, более 90% случаев приходится на СД2 — 4 551 899 пациентов [3, 4]. При этом с ростом распространенности СД увеличивается число связанных с ним осложнений, в частности ХБП [3, 5].

По данным различных источников, около 9–11% людей имеют ХБП, и их количество неуклонно увеличивается с ростом населения планеты [6]. Согласно расчетным данным, количество пациентов с ХБП в мире превышало 840 млн в 2017 г. и 860 млн — в 2020 г. [7, 8]. В настоящее время СД — наиболее значимая причина развития ХБП. В РФ, по данным ФРСД, частота ХБП при СД 1 типа (СД1) составляет 25,9%, при СД2 — 18,4%. При этом фактическая распространенность ХБП среди пациентов СД может быть значительно выше, достигая >40% у пациентов с СД2 [3, 5, 9].

Приводя к терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей применения заместительной почечной терапии (ЗПТ), ХБП на фоне СД2 также ассоциирована с многократным ростом сердечно-сосудистых (СС) рисков [5]. Согласно данным исследования Глобального бремени болезни (Global Burden of Disease), именно ХБП вследствие СД2 (по сравнению с ХБП другой этиологии) вносит основной вклад в 8,1 млн потерянных лет здоровой жизни в результате потери трудоспособности или смерти вследствие дисфункции почек [6]. Эти данные определяют ХБП на фоне СД2 как важную медико-социальную проблему, оказывающую существенное влияние на качество жизни и прогноз пациентов [5, 6].

В марте 2022 г. на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России состоялся Совет экспертов, на котором были обсуждены неудовлетворенные диагностиче-

ские и терапевтические потребности пациентов с ХБП и СД2 в РФ, а также потенциал новых терапевтических подходов с применением финеренона в комплексной стратегии кардиоренопротекции и улучшении прогноза для этой популяции пациентов.

НЕУДОВЛЕТВОРЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОТРЕБНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХБП И СД2 В РФ (МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ)

Экспертами был отмечен ряд барьеров в диагностике и лечении ХБП на фоне СД2, существующих в текущей клинической практике и стоящих на пути достижения улучшения прогноза у пациентов. В частности, среди них выделены неудовлетворительная/несвоевременная диагностика, особенно касающаяся ранних стадий ХБП, изменение фенотипа ХБП на фоне СД2, множественность механизмов повреждения органов-мишеней, продолжающееся прогрессирование почечной дисфункции даже при своевременном назначении существующих ренопротективных средств и отсутствие в текущей врачебной практике новых лекарственных препаратов.

Основными диагностическими критериями ХБП вследствие СД являются суточная альбуминурия (АУ) ≥ 30 мг/24 ч (или отношение альбумин/креатинин (А/Кр) ≥ 30 мг/г) и/или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² в течение ≥ 3 мес [10, 11]. В соответствии с национальными рекомендациями для максимально раннего выявления ХБП необходимо проведение ежегодной оценки рСКФ и АУ у всех пациентов с СД2 [10, 12]. Недостаточная регулярность и/или неполная оценка данных показателей (определение только рСКФ или АУ) на практике зачастую приводит к поздней диагностике ХБП. Фактическая распространенность ХБП у пациентов с СД2, согласно результатам активного скрининга, в 3,4 раза превышала регистрируемую в ФРСД [13]. Изменение фенотипа заболевания в виде увеличения доли пациентов с неальбуминурическим вариантом течения ХБП (снижение рСКФ в отсутствие повышения альбумина мочи) — другая проблема, которая может затруднять выявление поражения почек вследствие СД2 [5, 14].

В основе развития и прогрессирования ХБП и СС-осложнений у пациентов с СД2 лежат множественные патофизиологические механизмы, часть из которых находится вне терапевтического воздействия доступных в практике лекарственных препаратов. Помимо известных метаболических и гемодинамических нарушений, иные пути развития и прогрессирования, такие

как воспаление и фиброз, также играют ключевую роль в поражении органов-мишеней при СД2. Так, одним из центральных механизмов индукции неинфекционного воспаления и фиброза почечной ткани в условиях СД2 и ХБП является гиперактивация минералокортикоидных рецепторов, выступая потенциальной терапевтической мишенью [15]. Вместе с тем в настоящее время в арсенале врачей отсутствуют лекарственные препараты из группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), нацеленные на данный механизм повреждения органов-мишеней, с доказанным профилем эффективности в отношении прогрессирования ХБП и ее кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД [15, 16].

Ренопротективный потенциал известных нестероидных АМКР, спиронолактона и эплеренона, был оценен в ряде сравнительно небольших (<200 пациентов в каждом) исследований, которые продемонстрировали возможность редукции протеинурии, однако без влияния на темпы прогрессирования ХБП и СС-риски. Помимо этого, вследствие блокирования рецепторов половых гормонов и повышения концентрации K^+ крови у стероидных АМКР также имеются ограничения по профилю безопасности [17, 18].

По мнению экспертов, преодолению вышеуказанных барьеров на пути достижения наилучшего прогноза у пациентов могут способствовать: актуализация проблемы ХБП на фоне СД2, повышение осведомленности не только эндокринологов и нефрологов, но и специалистов первичного звена (терапевтов, врачей общей практики) с целью улучшения ранней диагностики, оперативное внедрение в практику новых лекарственных препаратов.

Финеренон — первый представитель нового класса нестероидных АМКР с доказанным эффектом в отношении замедления темпов прогрессирования ХБП и снижения СС-рисков у широкого спектра пациентов с ХБП и СД2 [19]. Существенные различия по молекулярным характеристикам, механизму действия и клиническим эффектам между стероидными и нестероидными АМКР не позволяют говорить о них как об одном классе взаимозаменяемых препаратов [15, 20].

В частности, финеренон отличается [15, 20]:

- объемной нестероидной структурой молекулы, обуславливающей отличный от стероидных АМКР механизм (финеренон изменяет конформацию МКР в отличие от стероидных АМКР, препятствуя связыванию комплекса препарат-МКР с активаторами генов воспаления и фиброза) и большую селективность блокирования рецепторов, с закономерными различиями в клинических эффектах, в том числе, отсутствием нежелательных явлений (НЯ), связанных с блокированием рецепторов половых гормонов;
- фармакокинетическими характеристиками: меньший период полувыведения (финеренон $t_{1/2} = 2,8$ ч; эплеренон $t_{1/2} = 4-6$ ч; спиронолактон $t_{1/2} = \geq 24$ ч), равномерное распределение между почками и сердцем (финеренон 1:1; эплеренон ~3:1; спиронолактон >6:1) и отсутствие активных метаболитов, что может обуславливать различия в органопротективных потенциалах препаратов и в степени их влияния на водно-электролитный баланс;

- большей аффинностью (силой связывания) к МКР, что может обуславливать его больший кардио- и ренопротективный потенциал, о чем свидетельствуют данные доклинических исследований.

Таким образом, эксперты пришли к заключению о том, что финеренон является безальтернативным препаратом в отношении воздействия на патофизиологический путь гиперактивации МКР в поражении органов-мишеней, отвечая неудовлетворенной терапевтической потребности в обширной популяции пациентов с ХБП и СД2.

АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИНЕРЕНОНА В ОТНОШЕНИИ КАРДИОРЕНОПРОТЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП И СД2 (МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ)

В ходе совещания экспертами были обсуждены опубликованные данные двух завершенных клинических исследований финеренона III фазы среди пациентов с ХБП и СД2 (FIGARO и FIDELIO), а также результаты заранее запланированного объединенного анализа индивидуальных данных пациентов этих двух исследований (FIDELITY) [21–23].

FIDELIO и FIGARO — рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые многоцентровые исследования, в которых изучали эффекты финеренона в дозировках 10 и 20 мг по сравнению с плацебо на фоне стандартной терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) в максимально переносимых дозах. Основные критерии включения пациентов в эти исследования: наличие СД2, возраст ≥ 18 лет, наличие ХБП (определяемой как А/Кр мочи $30- < 300$ мг/г и рСКФ $\geq 25- < 90$ мл/мин/1,73 м² либо как А/Кр мочи $\geq 300- < 5000$ мг/г и рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м²), концентрация K^+ в сыворотке $\leq 4,8$ ммоль/л. Исследования FIDELIO и FIGARO являлись комплементарными и имели схожий дизайн, методологию проведения и оценку результатов, что позволило провести их объединенный анализ FIDELITY. В результате увеличение числа наблюдений и диапазона выраженности дисфункции почек в анализе FIDELITY позволило получить надежные данные по профилям эффективности и безопасности финеренона в популяции пациентов с ХБП 1–4 стадий на фоне СД2 [21–23].

В FIDELITY эффекты финеренона в отношении пациент-ориентированных исходов оценивали на основании комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки и комбинированной почечной конечной точки. Комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка включала в себя время до смерти от СС-причин, нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта, госпитализации по причине сердечной недостаточности. Комбинированная почечная конечная точка включала в себя время до развития ТПН (устойчивое снижение рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² или инициация ЗППТ), устойчивого снижения рСКФ на $\geq 57\%$ от исходного уровня, смерти от почечных причин [23].

В популяции пациентов с СД2 и ХБП 1–4 стадий с умеренно повышенной или выраженной АУ ($30- < 5000$ мг/г) финеренон значительно снижал риск достижения комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки

на 14% (отношение рисков (ОР)=0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,78–0,95; $p=0,0018$) (рис. 1а), а также снижал вероятность достижения комбинированной почечной конечной точки на 23% по сравнению с плацебо (ОР=0,77; 95% ДИ 0,67–0,88; $p=0,0002$) (рис. 1б). Данные эффекты финеренона были односторонними в отношении каждого компонента комбинированных конечных точек и не зависели от исходных значений рСКФ и АУ [23]. Более того, кардио- и ренопротективные эффекты финеренона не зависели от исходного уровня гликированного гемоглобина, его вариабельности или длительности диабета, что может свидетельствовать о целесообразности раннего назначения препарата при ХБП на фоне СД2, не дожидаясь достижения целевых значений HbA_{1c} [23, 24].

Финеренон продемонстрировал позитивный эффект в отношении снижения АД. Максимальная разница в изменении систолического АД между группами финеренона ($-3,2 \pm 15,0$ мм рт. ст.) и плацебо ($+0,5 \pm 14,6$ мм рт. ст.) наблюдалась на 4-м месяце терапии и составила в среднем менее 4 мм рт.ст. Учитывая среднее значение систолического АД ~ 137 мм рт. ст. на момент начала исследования и отсутствие явных сигналов по безопасности в плане развития гипотензии можно говорить о безопасности и простоте назначения финеренона [23]. При этом применение финеренона у пациентов с ХБП и СД2 и сопутствующим повышением АД может иметь дополнительные клинические преимущества, в том числе в отношении кардио- и ренопротекции [25, 26].

Таким образом, на основании обсуждения полученных в клинических исследованиях результатов эксперты пришли к заключению о том, что для финеренона характерны выраженные клинически значимые кардио- и ренопротективные эффекты, которые касаются широкого спектра пациентов СД2 с разной степенью выраженности дисфункции почек (от ХБП 1 стадии до ХБП 4 стадии). Назначение финеренона в рутинной практике пациен-

там с ХБП и СД2, характеристики которых аналогичны таковым в популяции пациентов FIDELITY, может позволить замедлить темпы прогрессирования ХБП и снизить риски неблагоприятных СС-событий.

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ФИНЕРЕНОНА (МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ)

Безопасность препарата является важным фактором, определяющим возможность его долгосрочного применения, включая приверженность к лечению, а также возможность достижения необходимых клинических эффектов. Кардиоренопротективный эффект финеренона в анализе FIDELITY был показан при регулярной терапии финереноном на протяжении 3 лет (медиана наблюдения). При этом финеренон в целом характеризовался благоприятным профилем безопасности с общим количеством НЯ, сравнимым с группой плацебо независимо от исходной рСКФ (<60 или ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) [23].

Благодаря нестероидной структуре, селективности и механизму блокирования МКР для финеренона нехарактерны НЯ, свойственные стероидным АМКР, к которым относятся НЯ со стороны половой системы и гиперкалиемия [15]. В исследованиях финеренона на фоне его применения наблюдалась сопоставимая с плацебо частота любых НЯ со стороны половой системы (гинекомастия, снижение либидо, эректильная дисфункция, нарушение менструального цикла) [23]. Следствием существенных различий стероидных и нестероидных АМКР является невозможность прямой экстраполяции данных по эффективности и безопасности финеренона на другие АМКР [27, 28].

Финеренон характеризовался умеренным и предсказуемым влиянием на динамику изменения концентрации K^+ крови. Максимальная разница в изменении K^+ в сыворотке между двумя группами наблюдалась

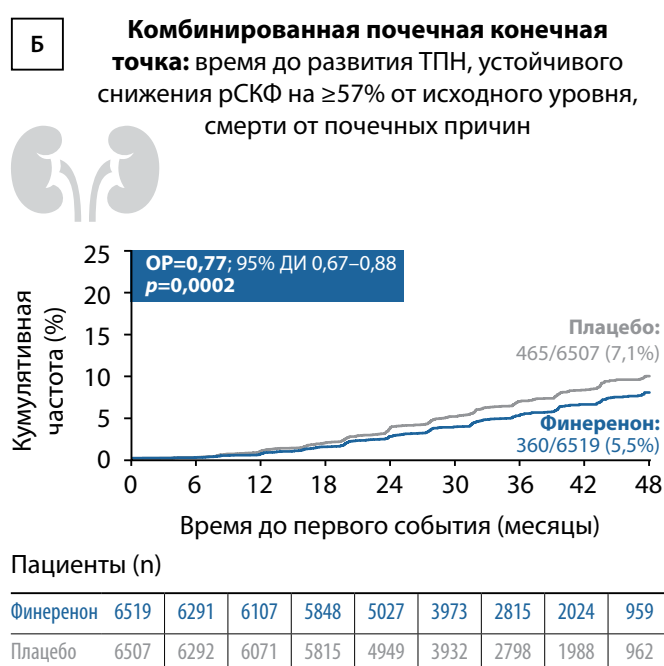
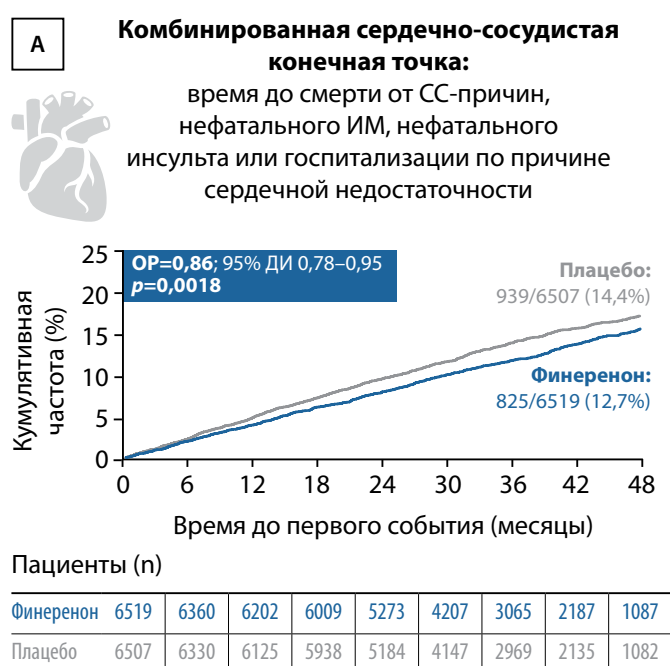


Рисунок 1. Основные результаты объединенного анализа FIDELITY по а) комбинированной сердечно-сосудистой конечной точке и б) комбинированной почечной конечной точке.

на 4-м месяце и составила 0,19 ммоль/л. Общая частота случаев гиперкалиемии была выше в группе финеренона по сравнению с плацебо (14% vs 6,9%). Вместе с тем количество случаев гиперкалиемии, имевшей клинические последствия, была сравнительно низкой. Так, доля пациентов с гиперкалиемией, потребовавшей прекращения терапии, составила 1,7% в группе финеренона и 0,6% в группе плацебо. В течение 3-летнего периода наблюдения среди более чем 13 000 пациентов, принимавших участие в исследованиях финеренона, не было зарегистрировано смертей, связанных с гиперкалиемией. Доля пациентов с развитием не менее опасного состояния гипокалиемии составила 1,1% в группе финеренона против 2,3% в группе плацебо [23].

Развитие гиперкалиемии на фоне приема стероидных АМКР — известный фактор, ограничивающий их применение в особенности у пациентов высокого риска развития данного НЯ, к которым относятся пациенты со сниженной функцией почек. Вероятно, фармакокинетические характеристики нестероидного АМКР финеренона (короткий период полувыведения, отсутствие активных метаболитов, равномерное распределение между почками и сердцем) обуславливают его меньшее влияние на задержку K^+ в организме и возможность контроля риска развития гиперкалиемии [15, 23]. Применение подходов, которые были реализованы в исследованиях финеренона для контроля риска гиперкалиемии, может позволить на практике достичь показателей безопасности, продемонстрированных в рандомизированных клинических исследованиях [17, 28]. Данные подходы включали в себя регулярный мониторинг уровня K^+ сыворотки крови каждые 4 мес и временное прекращение приема финеренона с возобновлением терапии с дозы 10 мг после нормализации K^+ ($<5,0$ ммоль/л) (рис. 2) [23]. В реальной клинической прак-

тике следует применять и другие подходы для контроля гиперкалиемии: диета с ограничением K^+ ; отмена пищевых добавок, содержащих калий; назначение препаратов, связывающих калий; изменение дозировки или отмена других препаратов, повышающих уровень K^+ ; совместное применение с препаратами, снижающими уровень K^+ (в т.ч. ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), диуретики) [11, 17, 29].

На основе проведенного анализа экспертами был сделан вывод о благоприятном профиле безопасности финеренона, который может позволить осуществлять длительную терапию у пациентов с ХБП и СД2, достигая желаемых долгосрочных кардио- и ренопротективных эффектов.

ЦЕННОСТЬ ФИНЕРЕНОНА ДЛЯ ЕГО ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП И СД2 (МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ)

В течение последних 2,5 декад базовая фармакотерапия у пациентов с ХБП и СД2 была основана на применении блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Несмотря на их кардио- и ренопротективные свойства, доказанные в ряде исследований и их метаанализов, остаточные риски прогрессирования ХБП и развития СС-осложнений оставались существенными. Последнее определяло явную неудовлетворенную потребность в новых фармакологических стратегиях лечения ХБП на фоне СД2. Появление в последние годы доказательств наличия ренопротективного и/или кардиопротективного эффектов у ряда сахароснижающих препаратов и у финеренона как первого представителя класса нестероидных АМКР определяет возможность применения в реальной клинической практике новых лечебных стратегий, основанных на комбинированной фармакотерапии [19, 27].



Рисунок 2. Инициация терапии финереноном и коррекция дозы с учетом значений расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и уровня K^+ в сыворотке крови (FIDELITY).

^а — при условии отсутствия снижения рСКФ на $>30\%$ по сравнению с последним измерением; ^б — повторная оценка уровня K^+ в сыворотке проводилась в течение 72 ч с момента предыдущей оценки.

Множественность механизмов развития и прогрессирования ХБП и СС-осложнений у пациентов с СД2 определяет патофизиологическую целесообразность многоцелевого воздействия для максимального улучшения прогноза. С клинических позиций резонно предполагать, что улучшение исходов может быть достигнуто при комбинации тех классов препаратов, которые: а) действуют на разные и независимые механизмы развития болезни и б) обладают доказанной эффективностью, проявляя ее независимо друг от друга [30].

В этой связи особый интерес представляют данные об эффективности финеренона в зависимости от параллельно проводимой терапии другими лекарственными препаратами. Анализ подгрупп в FIDELITY показал, что у пациентов с ХБП 1–4 стадий и СД2 кардио- и ренопротективные эффекты финеренона не зависели от проводимой терапии инГЛТ-2 или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, препаратами с доказанными кардио- и ренопротективными свойствами [23, 31]. Эти клинические данные в контексте разных механизмов действия соответствующих препаратов могут стать основой для формирования новых стратегий комбинированной терапии у пациентов с ХБП и СД2 [17, 27, 30].

В ходе совещания эксперты пришли к заключению о том, что высокие остаточные риски неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП и СД2 формируют потребность в оперативном внедрении в практику финеренона, препарата нового класса с независимым кардиоренопротективным эффектом. Применение инГЛТ-2 и нестероидного АМКР финеренона в дополнение к стандартной терапии иАПФ или БРА может рассматриваться как основа фармакотерапии у пациентов с ХБП и СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБП на фоне СД2 — важная медико-социальная проблема, формирующая существенное бремя

и риски для пациентов, а также нагрузку на систему здравоохранения. Несмотря на положительный эффект от применения зарегистрированных препаратов, у пациентов с ХБП и СД2 сохраняется высокий остаточный риск прогрессирования поражения почек и развития СС-осложнений. Одной из причин «упущенных» возможностей ренопротекции при СД2 является отсутствие воздействия применяемых препаратов на развитие воспаления и фиброза в почках. Финеренон — первый представитель нового класса нестероидных АМКР с доказанным эффектом в отношении замедления темпов прогрессирования ХБП и снижения СС-рисков у широкого спектра пациентов с ХБП и СД2. Кардио- и ренопротективное действие финеренона, вероятно, опосредовано механизмами противовоспалительных и антифибротических эффектов препарата в отношении почек и сердечно-сосудистой системы. Очевидные доказательства благоприятного профиля эффективности финеренона, независимого от применения другой фармакотерапии, определяют необходимость его включения в клинические рекомендации после регистрации в РФ и важность применения в реальной клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Все авторы принимали участие в Совете экспертов по анализу перспектив применения финеренона в российской популяции пациентов с ХБП и СД2, который проводился при поддержке АО «БАЙЕР», результаты которого легли в основу данной статьи.

Участие авторов. Шестакова М.В., Добронравов В.А. — концепция, редактирование и утверждение финального варианта рукописи; Аметов А.С., Анциферов М.Б., Батюшин М.М., Бобкова И.Н., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Климонтов В.В., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Прокопенко Е.И., Чеботарева Н.В., Шамхалова М.Ш. — написание, редактирование и утверждение финального варианта рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в написание рукописи и подготовку рукописи к печати.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. International Diabetes Federation [Internet]. *IDF Diabetes Atlas, 9th edition*. Brussels: 2019 [cited 14.08.2023]. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition/>
2. International Diabetes Federation [Internet]. *IDF Diabetes Atlas, 10th edition*. Brussels: 2021 [cited 23.11.2021]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
3. 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>
4. Федеральный регистр сахарного диабета. [Federal diabetes register. (In Russ.)]. Доступно по: <https://sd.diaregistry.ru>. Ссылка активна на 15.11.2022.
5. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 160–169. [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):160–169. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9687>
6. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
7. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int*. 2019;6(5):1048–1050. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.012>
8. Worldometers [Internet]. World Population by Year [cited 6.12.2021]. Available from: <https://www.worldometers.info/world-population/world-population-by-year/>
9. Добронравов В.А. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы // *Нефрология*. — 2002. — Т. 6. — №1. — С. 16–22. [Dobronravov VA Epidemiology of diabetic nephropathy: general and regional problems. *Nephrology*. 2002;6(1):16–22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-1-16-22>

10. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых*. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2019. [Russian Association of Endocrinologists. *Clinical recommendations. Type 2 diabetes in adults*. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya RF; 2019. (In Russ.)].
11. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // *Нефрология*. — 2021. — Т. 25. — №5. — С. 10-82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology*. 2021;25(5):10-82. (In Russ.)].
12. 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 AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(51):1-235. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — №25. — С. 1-48. [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, et al. Federal targeted programme "Prevention and management of socially significant diseases (2007–2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme. *Diabetes mellitus*. 2013;16(25):1-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>
14. Трофименко И.И., Добронравов В.А., Быстрова Н.Н., и др. Распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом // *Терапевтический архив*. — 2008. — Т. 80. — №6. — С. 48-52. [Trofimenko II, Dobronravov VA, Bystrova NN, et al. Prevalence of subnormal glomerular filtration rate in patients with diabetes mellitus. *Therapeutic Archive*. 2008;80(6):48-52. (In Russ.)].
15. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic Kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2022;24(3):365-376. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14601>
16. Naaman S, Bakris G. Slowing diabetic Kidney disease progression: where do we stand today? *ADA Clin Compend*. 2021;2021(1):28-32. doi: <https://doi.org/10.2337/db20211-28>
17. 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>
18. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic Kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD007004. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007004.pub3>
19. Rossing P. Clinical perspective—evolving evidence of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic Kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int Suppl*. 2022;12(1):27-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.005>
20. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J*. 2021;42(2):152-161. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa736>
21. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in Kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-2263. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>
22. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic Kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-2229. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
23. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic Kidney disease: FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-484. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
24. McGill JB, Agarwal R, Anker SD, et al. Effects of finerenone in people with chronic Kidney disease and type 2 diabetes are independent of HbA1c at baseline, HbA1c variability, diabetes duration and insulin use at baseline. *Diabetes, Obes Metab*. 2023;25(6):1512-1522. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14999>
25. Agarwal R, Pitt B, Palmer BF, et al. A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic Kidney disease. *Clin Kidney J*. 2023;16(2):293-302. doi: <https://doi.org/10.1093/cj/sfac234>
26. Ruilope LM, Agarwal R, Anker S, et al. Blood pressure and cardiorenal outcomes with finerenone in chronic Kidney disease in type 2 diabetes. *Hypertension*. 2022;79(12):2685-2695. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19744>
27. Agarwal R, Pitt B, Palmer BF, et al. Chronic Kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(S1):S175-S184. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S011>
28. 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>
29. Clase CM, Carrero J-J, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2020;97(1):42-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.018>
30. Fioretto P, Pontremoli R. Expanding the therapy options for diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(2):78-79. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00522-3>
31. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in patients with chronic Kidney disease and type 2 diabetes by sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The FIDELITY analysis. *Diabetes Care*. 2022;45(12):2991-2998. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-0294>
32. Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-1252. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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: Shestakova.Marina@endocrincentr.ru

Добронравов Владимир Александрович, д.м.н., профессор [Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

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

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

Батюшин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор [Mikhail M. Batyushin, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>; e-mail: batjushin-m@rambler.ru

Бобкова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор [Irina N. Bobkova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8007-5680>; e-mail: irbo.mma@mail.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; Researcher ID: D-3425-2018;
Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; e-mail: klimontov@mail.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор [Nina A. Petunina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

Прокопенко Елена Ивановна, д.м.н., профессор [Elena I. Prokopenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>; e-mail: renalnephron@gmail.com

Чеботарева Наталья Викторовна, д.м.н., профессор [Natalia V. Chebotareva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>; e-mail: natasha_tcheb@mail.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Добронравов В.А., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Батюшин М.М., Бобкова И.Н., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Климонт В.В., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Прокопенко Е.И., Чеботарева Н.В., Шамхалова М.Ш. Перспективы применения финеренона в российской популяции пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа. Резолюция междисциплинарного Совета экспертов // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 492-499. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13020>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Dobronravov VA, Ametov AS, Antsiferov MB, Batyushin MM, Bobkova IN, Galstyan GR, Demidova TY, Klimontov VV, Mkrtumyan AM, Petunina NA, Prokopenko EI, Chebotareva NV, Shamkhalova MS. Prospects of finerenone use in Russian population of patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. Resolution of multidisciplinary. Advisory board. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):492-499. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13020>

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.

