

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

# Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 26  
выпуск 6 (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 ассоциация эндокринологов

**«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:**

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

**ИНДЕКСАЦИЯ:**

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

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

# Сахарный диабет

**Том 26, №6****Ноябрь-Декабрь****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)  
BATELINO TADEJ, MD, PhD (Любляна, Словения)  
LEVIT Sh., M.D., PhD (Хадера, Израиль)  
RASA I., MD, Lecturer (Рига, Латвия)

**Рекомендован ВАК****(приравнен к изданиям категории К1)****Импакт-фактор РИНЦ 2022****2,390****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 20.11.2023 г.  
Подписано в печать 26.12.2023 г.  
Формат 60X90/8  
Печать офсетная  
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.  
Отпечатано с готовых диапозитивов

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

**ПОДПИСКА:**

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

**FOUNDERS & PUBLISHER**

Endocrinology Research Centre,  
Russian Association of Endocrinologists

**INDEXATION**

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

SCOPUS metrics	CiteScore 2022	<b>1.70*</b>
	SJR 2022	<b>0.170</b>
	SNIP 2022	<b>0.516</b>

\*Q4 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>

# Diabetes Mellitus

**Vol. 26 Issue 6 November-December 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.И. Евлоева, М.С. Арутюнова, А.С. Северина, Н.П. Трубицына, Н.В. Зайцева, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова <b>ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА</b>	<b>504</b>	Yevloyeva M.I., Arutyunova M.S., Severina A.S., Trubitsyna N.P., Zaitseva N.V., Shamhalova M.S., Shestakova M.V. <b>CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH LONG-TERM TYPE 1 DIABETES MELLITUS</b>	
Т.Л. Каронова, А.А. Михайлова, Д.И. Лагутина, О.М. Воробьева, Д.О. Григорьева, К.А. Стерхова, В.А. Малько, А.Г. Михеева, А.Т. Черникова, Л.Б. Митрофанова, Е.В. Шляхто <b>НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С COVID-19: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ</b>	<b>515</b>	Karonova T.L., Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Vorobeva O.M., Grigoreva D.O., Sterkhova K.A., Malko V.A., Mikheeva A.G., Chernikova A.T., Mitrofanova L.B., Shlyakhto E.V. <b>GLUCOSE METABOLISM DISORDERS ASSOCIATED WITH COVID-19: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL STUDY</b>	
Ф.О. Ушанова, Т.Ю. Демидова, Т.Н. Короткова <b>ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ</b>	<b>526</b>	Ushanova F.O., Demidova T.Y., Korotkova T.N. <b>FEATURES OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE ENTEROPANCREATIC HORMONAL SYSTEM IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS</b>	
Т.Н. Маркова, М.А. Лысенко, М.С. Стас, А.А. Анчутина <b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНИЦИАЦИИ ТЕРАПИИ АГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ</b>	<b>537</b>	Markova T.N., Lysenko M.A., Stas M.S., Anchutina A.A. <b>EFFICACY AND SAFETY OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS THERAPY INITIATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES HOSPITALIZED WITH CORONAVIRUS INFECTION</b>	
М.М. Каландия, Е.А. Коган, Л.В. Никанкина, А.Ю. Токмакова, Е.Л. Зайцева, Г.Р. Галстян <b>ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА</b>	<b>549</b>	Kalandiya M.M., Kogan E.A., Nikankina L.V., Tokmakova A.Y., Zaitseva E.L., Galstyan G.R. <b>HUMORAL FACTORS IN THE FORMATION OF NEUROOSTEOARTHROPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS</b>	
М.А. Коротина, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин <b>ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К УПРАВЛЕНИЮ ГЛИКЕМИЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ВО ВРЕМЯ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА: ВЛИЯНИЕ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ И ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ</b>	<b>556</b>	Korotina M.A., Pochinka I.G., Strongin L.G. <b>DIFFERENTIATED APPROACH TO GLYCEMIC MANAGEMENT IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS DURING INPATIENT TREATMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: GLYCEMIC CONTROL AND LONG-TERM PROGNOSIS</b>	
ОБЗОРЫ		REVIEWS	
Л.А. Суплотова, О.О. Алиева <b>ЭВОЛЮЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ САМОКОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ</b>	<b>566</b>	Suplotova L.A., Alieva O.O. <b>EVOLUTION OF BLOOD GLUCOSE SELF-MONITORING TECHNOLOGY</b>	
К.Т. Момыналиев, М.В. Прокопьев, И.В. Иванов <b>ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАТЧИКОВ ДЛЯ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ</b>	<b>575</b>	Momynaliev K.T., Prokopiev M.V., Ivanov I.V. <b>OVERVIEW OF MODERN SENSORS FOR CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING</b>	
А.М. Мкртумян, Т.Н. Маркова, М.А. Овчинникова, И.А. Иванова, К.В. Кузьменко <b>МЕТФОРМИН — АКТИВАТОР АМФ-ЗАВИСИМОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ. ИЗВЕСТНЫЕ И НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ</b>	<b>585</b>	Mkrtumyan A.M., Markova T.N., Ovchinnikova M.A., Ivanova I.A., Kuzmenko K.V. <b>METFORMIN AS AN ACTIVATOR OF AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE. KNOWN AND NEW MECHANISMS OF ACTION</b>	
А.С. Кокин, Л.А. Суплотова <b>НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГЛИФЛОЗИНОВ</b>	<b>596</b>	Kokin A.S., Suplotova L.A. <b>NEUROPROTECTIVE POTENTIAL OF GLIFLOZINS</b>	
М.Ш. Шамхалова, О.Ю. Сухарева, М.И. Евлоева <b>ИССЛЕДОВАНИЕ FIDELIO: ЗНАЧИМОСТЬ И МЕСТО ФИНЕРЕНОНА — НЕСТЕРОИДНОГО АНТАГОНИСТА МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА</b>	<b>603</b>	Shamkhalova M.S., Sukhareva O.Y., Yevloyeva M.I. <b>FIDELIO STUDY: SIGNIFICANCE AND PLACE OF FINERENONE AS NONSTEROIDAL MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONIST IN THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES</b>	
КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ		SHORT	
В.В. Климонтов, К.С. Шишин <b>СИСТЕМЫ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА С ОТКРЫТЫМ КОДОМ: ОПЫТ РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ</b>	<b>615</b>	Klimontov V.V., Shishin K.S. <b>OPEN SOURCE AUTOMATED INSULIN DELIVERY SYSTEMS: EXPERIENCE OF RUSSIAN PATIENTS</b>	
НОВОСТИ		NEWS	
М.В. Шестакова, Г.Р. Вагапова, О.К. Викулова, Г.Р. Галстян, Т.Ю. Демидова, Е.Н. Дудинская, Т.П. Киселева, А.М. Мкртумян, Н.А. Петунина, О.Н. Ткачева, В.В. Фадеев, Ю.Ш. Халимов, Е.А. Шестакова <b>НАЦИОНАЛЬНЫЙ СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ: МЕСТО ИНГИБИТОРОВ DPP-4 В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА</b>	<b>619</b>	Shestakova M.V., Vagapova G.R., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Demidova T.Y., Dudinskaya E.N., Kiseleva T.P., Mkrtumyan A.M., Petunina N.A., Tkacheva O.N., Fadeev V.V., Khalimov Y.S., Shestakova E.A. <b>NATIONAL COUNCIL OF EXPERTS: THE PLACE OF DPP-4 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS</b>	

## ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© М.И. Евлоева\*, М.С. Арутюнова, А.С. Северина, Н.П. Трубицына, Н.В. Зайцева, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

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

**ОБОСНОВАНИЕ.** Пациенты с сахарным диабетом 1 типа (СД1) имеют более ранний возраст дебюта и длительное течение заболевания, уже к среднему возрасту у них наблюдается развитие микро- и макрососудистых диабетических осложнений, снижающих качество и продолжительность жизни.

**ЦЕЛЬ.** Изучить распространенность хронической болезни почек (ХБП) и других поздних осложнений СД в зависимости от почечной дисфункции в популяции пациентов с СД1 (длительность заболевания 20 и более лет), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** На основании базы данных ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России было проведено одномоментное одноцентровое эпидемиологическое нерандомизированное исследование с изучением историй болезни 500 пациентов с СД1 длительного течения (20 и более лет) без поражения почек и с ХБП на разных стадиях (ХБП С1–С5, С5Д, С5Т), проходивших обследование и лечение с 2011 по 2023 гг.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Сохранная функция почек, согласно критериям постановки диагноза ХБП, наблюдалась у 10,8% пациентов (n=54). Терминальной стадии ХБП достигли 28,0% (n=140), из которых 12,4% находились на заместительной почечной терапии программным гемодиализом, а 12,0% были после изолированной трансплантации почки или сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы, остальные находились на различных стадиях ХБП. Нормоальбуминурия отмечалась у 15,4% (n=77) пациентов из 500. Распространенность поздних осложнений СД среди обследованных пациентов была высокой и нарастающей по мере прогрессирования почечной дисфункции: диабетическая ретинопатия диагностирована у 96%, дистальная диабетическая полинейропатия — у 97% пациентов, различные формы автономной нейропатии — более чем у половины пациентов. Около 60% пациентов имели диагностированный атеросклероз артерий нижних конечностей, около трети — атеросклероз брахиоцефальных артерий, 23% — подтвержденную ишемическую болезнь сердца, 19% — перенесенные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), около половины из которых имели ХБП различной степени выраженности. Факторы повышения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (отношение шансов (ОШ)=7,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,6–8,4; p<0,001), рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОШ=8,7; 95% ДИ 2,8–8,4; p<0,001), рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОШ=14; 95% ДИ 6,3–31,3; p<0,001); альбуминурия более 30 мг/г (ОШ=2,4; 95% ДИ 1,6–3,6; p<0,001), диализ (ОШ=14,1; 95% ДИ 6,2–32,1; p<0,001), трансплантация почки (ОШ=11,7; 95% ДИ 5,4–24,9; p<0,001). Манифестация СД1 в 1996–2002 гг. снижала риск развития ХБП в 10,75 раза (95% ДИ 4,37–27,03) vs манифестация СД1 ранее. Возраст дебюта СД1 в 6–17 лет повышал риск достижения терминальной ХБП (тХБП) vs возраст дебюта > 18 лет (ОШ=2,4; 95% ДИ 1,22–5,022; p=0,012).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Несмотря на значительное снижение риска развития ХБП у лиц с дебютом СД1 в 1996–2002 гг., почечная дисфункция является частым осложнением у пациентов с длительным течением заболевания, сочетающимся с другими поздними осложнениями и способствующим высокому риску тХБП и сердечно-сосудистых событий. Ранний возраст дебюта СД1 повышает риск тХБП.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; хроническая болезнь почек; микрососудистые осложнения; макрососудистые осложнения

## CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH LONG-TERM TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Madina I. Yevloeva\*, Margarita S. Arutyunova, Anastasia S. Severina, Natalia P. Trubitsyna, Natalia V. Zaitseva, Minara S. Shamhalova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Patients with type 1 diabetes mellitus (T1D) have an earlier age of onset and a longer course of the disease, already by middle age they have the development of micro- and macrovascular diabetic complications that reduce the quality and duration of life.

**AIM:** To evaluate the prevalence of chronic kidney disease (CKD) and other late complications of T1D depending on renal dysfunction in the population of patients with T1D with disease duration of 20 and more years, who underwent examination and treatment in Endocrinology Research Centre.



**MATERIALS AND METHODS:** A one-stage single-center epidemiological non-randomised study was conducted using the database of Endocrinology Research Centre with the study of 500 patients' medical histories with long-term T1D (20 years and mores), without kidney damage and with CKD at different stages (CKD C1–C5, C5D, after transplantation), examined and treated from 2011 to 2023.

**RESULTS:** Normal renal function was observed in 10.8% of patients (n=54). Terminal stage of CKD was reached in 28.0% (n=140), of which 12.4% were on renal replacement therapy with program hemodialysis (RRT-HD), and 12.0% after isolated kidney transplantation or combined kidney and pancreas transplantation, the rest were at different stages of CKD. Normoalbuminuria was observed in 15.4% (n=77) among 500 patients. The prevalence of late complications of DM among the examined patients was high and increasing with the progression of renal dysfunction: diabetic retinopathy was diagnosed in 96% of patients, distal symmetrical polyneuropathy — in 97% of patients, various forms of autonomic neuropathy — in more than half of patients. About 60% of patients had diagnosed *arterial* atherosclerosis in the legs, about one third — atherosclerosis of brachiocephalic arteries, 23% — confirmed coronary heart disease, and suffered cardiovascular events (myocardial infarction, acute cerebral circulation disorder) — 19% of patients, about half of whom had CKD of different severity. Factors for increased risk of cardiovascular disease: estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, OR=7.1; 95% CI 3.6–8.4; p<0.001), eGFR <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> OR=8.7; 95% CI 2.8–8.4; p<0.001), eGFR <15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> OR=14; 95% CI 6.3–31.3; p<0.001); albuminuria > 30 mg/g OR=2.4; 95% CI 1.6–3.6; p<0.001), dialysis OR=14.1; 95% CI 6.2–32.1; p<0.001), kidney transplant OR=11.7; 95% CI 5.4–24.9; p<0.001). Manifestation of T1D between 1996–2002 reduced the risk of developing CKD by 10.75; 95% CI 4.37; 27.03) vs manifestation of T1D earlier. Age of T1D debut 6–17 years increased the risk of reaching terminal CKD vs age of debut >18 years: OR=2.4; 95% CI 1.22; 5.022; p=0.012).

**CONCLUSION:** Despite a significant reduction in the risk of developing CKD in individuals with T1D debut between 1996 and 2002, renal dysfunction is a frequent complication in patients with a long disease course, combining with other late complications and contributing to a high risk of terminal stage of CKD and cardiovascular events. Early age of T1D debut increases the risk of terminal CKD.

**KEYWORDS:** type 1 diabetes mellitus; chronic kidney disease; microvascular complications; macrovascular complications.

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — общепризнанная неинфекционная эпидемия XX и XXI вв., значение которой давно распространилось за пределы интересов медицинской науки, затрагивая социальные и экономические аспекты жизни современной цивилизации. Безусловно, столь высокая распространенность и интенсивный ежегодный прирост пациентов с СД обеспечиваются за счет популяции пациентов с СД 2 типа (СД2), но, несмотря на это, пациенты с СД 1 типа (СД1) заслуживают не меньшего внимания. В силу раннего дебюта к достижению самого активного социоэкономического возраста (30–40 лет) пациенты с СД1 уже имеют длительный опыт заболевания с поздними микро- и макрососудистыми диабетическими осложнениями, зачастую инвалидизирующими и ограничивающими сферу деятельности пациентов и необратимо снижающими качество и продолжительность жизни [1].

В мире на 2022 г. численность пациентов с СД1 составляет 8,75 млн [2]. По прогнозам мировых экспертов, число больных СД1 в перспективе на ближайшие 20 лет будет только увеличиваться: их ожидаемая численность к 2040 г. составит от 13,5 до 17,4 млн [1].

Хроническая болезнь почек (ХБП) является частым осложнением СД1 — до 30–40% среди популяции пациентов. Почечная патология развивается преимущественно через 10 лет и более после дебюта заболевания. Максимальная частота ХБП у пациентов с дебютом СД1 в возрасте 11–20 лет связана с патологическим воздействием на почки возрастной гормональной перестройки растущего организма [3]. Риск развития ХБП у детей и подростков в позднем возрасте значительно возрастает и в случае перенесенного эпизода острого повреждения почек (ОПП) при диабетическом кетоацидозе (ДКА) [4].

По данным Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД), на 01.01.2023 г. с учетом всех стадий ХБП во всех возрастных группах частота патологии у лиц с СД1 составила 22,8%. Оценка распространенности ХБП в динамике за период 2010–2022 гг. у взрослых пациентов с СД1 показала увеличение показателя с 21,5 до 27,1% (в 1,3 раза) при стабилизации и/или снижении частоты большинства других диабетических осложнений. Увеличение распространенности ХБП связано с улучшением диагностики осложнения на ранних стадиях, снижением риска сердечно-сосудистых событий и терминальной ХБП (тХБП) [5].

Пациенты с СД1 и почечной патологией подвержены высокому риску развития тХБП и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В когортном исследовании DCCT/EDIC, охватывающем наблюдение более 30 лет, среди пациентов с СД1 (n=1441) по крайней мере одно сердечно-сосудистое событие произошло у 184 участников, а у 98 участников развилось значимое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). По сравнению с нормальными альбуминурией, устойчивая микроальбуминурия, переходящая микроальбуминурия и макроальбуминурия были связаны с более высоким риском сердечно-сосудистых событий (отношение рисков (ОР) (95% ДИ): 1,79 (1,13–2,85), 2,62 (1,68–2,85) и 2,65 (1,68–4,19) соответственно) и снижением рСКФ (ОР (95% ДИ): 5,26 (2,43–11,4), 4,36 (1,80–10,6) и 54,35 (30,79–95,9) соответственно) [6].

В популяционном ретроспективном когортном исследовании стратифицированной случайной выборки (n=1500) всех лиц с диагнозом СД1 в возрасте до 15 лет в 1970–1999 гг. (база данных Финского института здравоохранения и социального обеспечения) показано развитие почечной недостаточности (лечение диализом или трансплантация почки) у 36% пациентов через 15 лет после дебюта значимой альбуминурии. Важно отметить, что кумулятивная заболеваемость выраженной

альбуминурией в когорте 1980–1989 гг. снизилась примерно вдвое по сравнению с когортой 1970–1979 гг. (ОР 0,55 (95% ДИ 0,42–0,72),  $p < 0,0001$ ), тогда как между когортами 1980–1989 гг. и 1990–1999 гг. дальнейшего снижения не наблюдалось (ОР 0,83 (0,54–1,26),  $p = 0,38$ ) [7]. Улучшение, наблюдаемое в когорте 1980-х годов, совпало с появлением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), но заметное отсутствие дальнейших положительных изменений после 1980-х годов подчеркивает острую необходимость в новых органозащитных препаратах для лиц с СД1. Именно ССЗ, по данным ФРСД, являются основными причинами смерти пациентов с СД1 (38,6%), тогда как тХБП занимает значительно меньшую долю в структуре смертности (5,6%) [5].

Популяция пациентов с СД1 и ХБП достаточно гомогенна в отличие от пациентов с СД2, у которых специфическое поражение почек накладывается на исходно имеющиеся почечные заболевания и/или структурные и функциональные возрастные изменения почек, нередко отсутствие умеренно чувствительного маркера — диабетической ретинопатии (ДР) и, что особенно важно, патологической альбуминурии при снижении рСКФ (нормоальбуминурический вариант ХБП). Поэтому изучение распространенности, факторов риска и эволюции осложнения наиболее эффективно именно у пациентов с СД1 при длительном анамнезе заболевания.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распространенность ХБП и других поздних осложнений СД в зависимости от почечной дисфункции в популяции пациентов с СД1 и длительностью заболевания 20 и более лет, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено одномоментное одноцентровое эпидемиологическое нерандомизированное исследование с изучением историй болезни 500 пациентов с длительным течением СД1 (20 и более лет) без поражения почек и с ХБП на разных стадиях (ХБП С1–С5, С5Д, С5Т), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 2011 по 2023 гг. В рамках работы была проведена оценка распространенности ХБП и других поздних осложнений СД (ДР, диабетическая дистальная полинейропатия, диабетическая автономная нейропатия, диабетическая нейроостеоартропатия, диабетические макроангиопатии) в зависимости от почечной дисфункции, проведен анализ анамнестических данных, рутинных клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

Оценка контроля углеводного обмена проводилась исходя из определения уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) методом жидкостной ионообменной хроматографии под низким давлением на анализаторе Diastat (BioRad, США) с использованием набора того же производителя по унифицированной методике с учетом индивидуальных целевых значений. Функциональное состояние почек оценивалось путем определения рСКФ по уровню креатинина сыворотки крови и альбуминурии. Расчет СКФ проводился по формуле СКД-EPI:

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 141 \times [\text{min креатинин плазмы (мг/дл)/к или 1}]^{\alpha} \times [\text{max креатинин плазмы (мг/дл)/к или 1}]^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст (лет)}} \times 1,018 \text{ (для женщин)} \times 1,159 \text{ (для представителей негроидной расы)},$$

где  $k$  — 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин,  $\alpha$  — (-0,329) для женщин и (-0,411) для мужчин, креатинин (мкмоль/л) = креатинин (мг/дл)  $\times 88,4$ .

Альбуминурия оценивалась в утренней порции мочи на автоматическом анализаторе Architect plus C 4000 по методике производителя (норма менее 20 мг/л) иммунотурбидиметрическим методом при использовании стандартного набора. Основные биохимические показатели оценивались при помощи автоматического биохимического анализатора Architect plus C 4000 (Abbott Diagnostics, США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя.

Эхокардиографическое исследование осуществлялось на аппарате iE 33 Xmatrix (Agilent Technologist, США). С целью оценки распространенности атеросклеротического поражения периферических артерий всем пациентам было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА), артерий нижних конечностей (АНК) на аппарате Voluson expert E8 (General Electric Medical Systems). Ключевым критерием для диагностики гемодинамически значимого стеноза являлось сужение просвета артерии более чем на 50%.

Офтальмологическое исследование проводилось всем пациентам на базе «Лечебно-диагностического отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии» ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Диагноз ДР верифицировался согласно действующей классификации стадий ДР.

## Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica v.13 (StatSoft, США). Для определения соответствия распределения количественных данных нормальному закону использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде  $Me [Q1; Q3]$ , качественных — в виде абсолютных и относительных частот. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ (Exp B)) с 95% ДИ с использованием модели Кокса. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода логистической регрессии. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

## Этическая экспертиза

Протокол исследования №18 от 12 октября 2022 г. был рассмотрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, принято положительное решение. Поскольку исследование являлось ретроспективным, проводился анализ данных медицинской документации пациентов, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», подписание пациентами информированного согласия не требовалось.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Параметры	Значение
М/Ж, n (%)	181 (36,2) / 319 (63,8)
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	42,0 [35; 53]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3]	22,0 [20,2; 24,9]
Возраст дебюта СД1, годы, Ме [Q1; Q3]	13 [8; 20]
Длительность СД1, годы, Ме [Q1; Q3]	28 [23; 33]
Начало ХБП после дебюта СД1, годы, Ме [Q1; Q3]	12 [8; 17]
Длительность ХБП, Ме [Q1; Q3]	16 [10; 18]
Диабетическая ретинопатия, n (%)	479 (95,8)
Диабетическая нейропатия, n (%):	
дистальная	485 (97,0)
автономная	449 (89,8)
ИБС, n (%)	115 (23,0)
ОИМ, n (%)	63 (12,6)
ОНМК, n (%)	33 (6,8)
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	472 (94,4)
АГ, n (%)	411 (82,2)
Длительность АГ, годы, Ме [Q1; Q3]	10 [3; 15]
Ингибиторы РААС, n (%)	342 (68,4)
Статины, n (%)	415 (83,0)
Антиагреганты, n (%)	281 (56,2)

**Примечание.** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, АГ — артериальная гипертензия, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 500 пациентов с СД1 (длительность 20 и более лет), из них 181 мужчина (36,2%) и 319 женщин (63,8%). В табл.1 и рис.1 представлена общая характеристика пациентов, включенных в исследование.

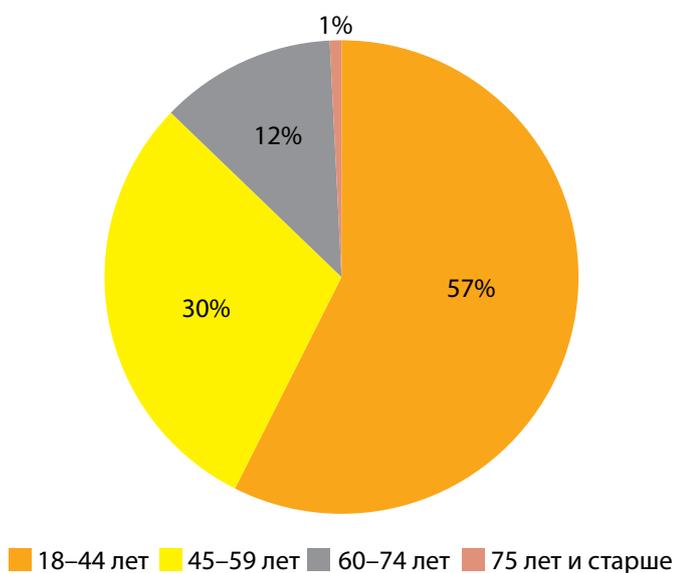


Рисунок 1. Возрастная характеристика исследуемой выборки.

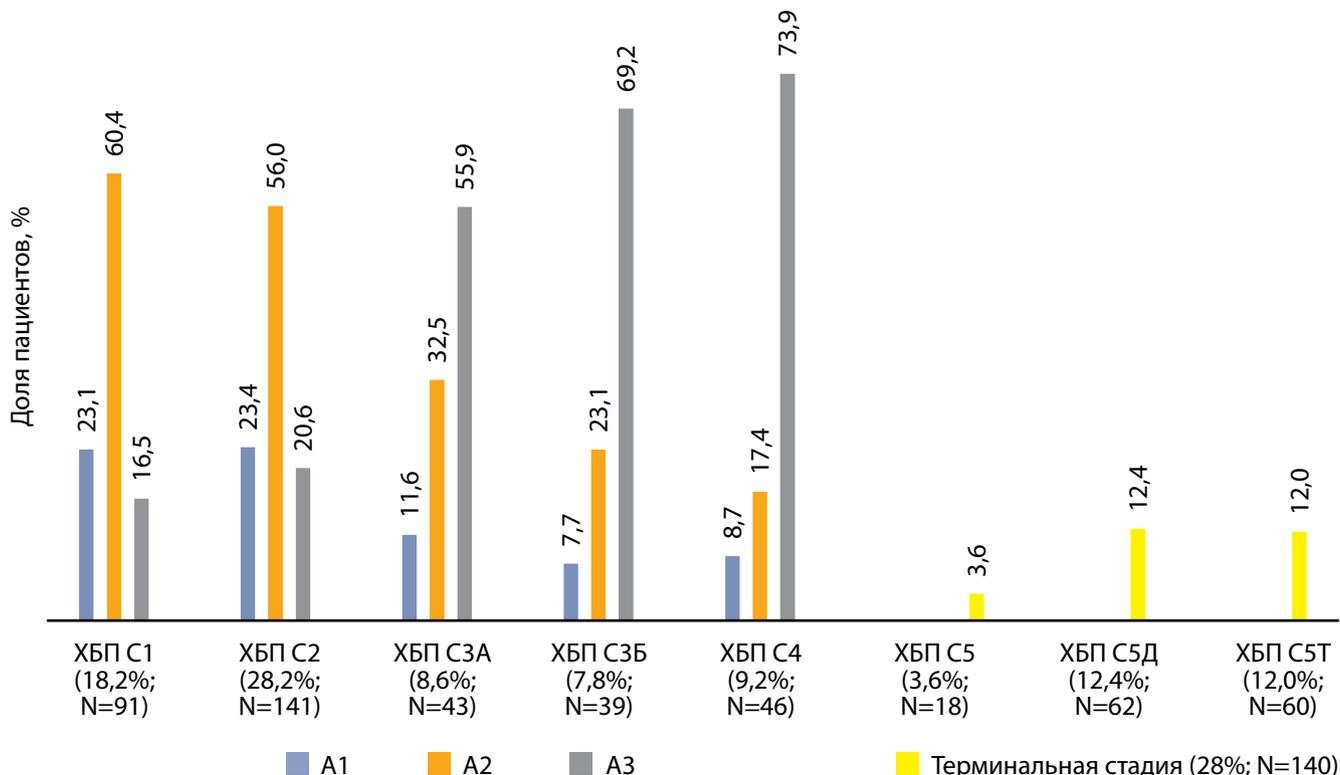
При анализе возраста манифестации СД1 нами были получены следующие данные: у 16,4% пациентов дебют заболевания пришелся на детский дошкольный возраст (до 7 лет), у 54,2% — период с 7 до 18 лет, в возрасте старше 18 лет СД1 манифестировал у 29,4% пациентов.

У 12,9% (n=64) пациентов СД1 манифестировал с ДКА, еще у 49 пациентов (9,8%) известно хотя бы об одном эпизоде ОПП в анамнезе.

Число пациентов, чей уровень HbA<sub>1c</sub> соответствовал индивидуальным целевым значениям, составил всего 20%; у 80% пациентов данный показатель составлял более 8,0%, а медиана HbA<sub>1c</sub> — 8,4% [7,5; 9,4]. Обучение в «Школе самоконтроля для больных СД1» прошли 47,8% исследуемых (n=239).

На рис. 2 представлено распределение пациентов с СД1 в соответствии с рСКФ и альбуминурией.

Нормоальбуминурия и рСКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> наблюдались у 10,8% пациентов (n=54). 28,0% (n=140) достигли тХБП, из которых 62 пациента находились на заместительной почечной терапии программным гемодиализом, а 60 — после изолированной трансплантации почки или сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы. Нормоальбуминурия отмечалась у 15,4% (n=77) среди 500 пациентов, у 84,6% соответственно верифицировалась повышенная экскреция альбумина с мочой, при этом у 41,8% (n=209) экскреция альбумина находилась в пределах 30–300 мг/г (A2), у 30,4% (n=152) — более 300 мг/г (A3).



**Рисунок 2.** Распределение пациентов с длительным (более 20 лет) сахарным диабетом 1 типа в соответствии с расчетной скоростью клубочковой фильтрации и альбуминурией.

**Примечание.** ХБП — хроническая болезнь почек; А — степень альбуминурии.

Из осложнений ХБП нефрогенная анемия встречалась у 14,8% (n=74) пациентов с ХБП С3–С5, среди которых противоанемическую терапию препаратами железа и средствами, стимулирующими эритропоэз, получали 66,2% (n=49). Минерально-костные нарушения при ХБП выявлены у 32% (n=160), где у 20% (n=32) зафиксировано повышение уровня фосфора крови.

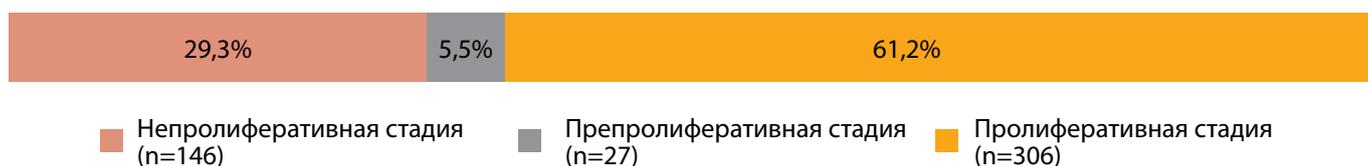
Оценка частоты развития поздних осложнений СД продемонстрировала высокую распространенность диабетической дистальной нейропатии, которая

выявлялась у 97% пациентов, 15,2% (n=76) пациентов имели диабетическую нейроостеоартропатию. На рис. 3 отображена распространенность различных форм диабетической автономной нейропатии, которая нарастала по мере прогрессирования почечной дисфункции.

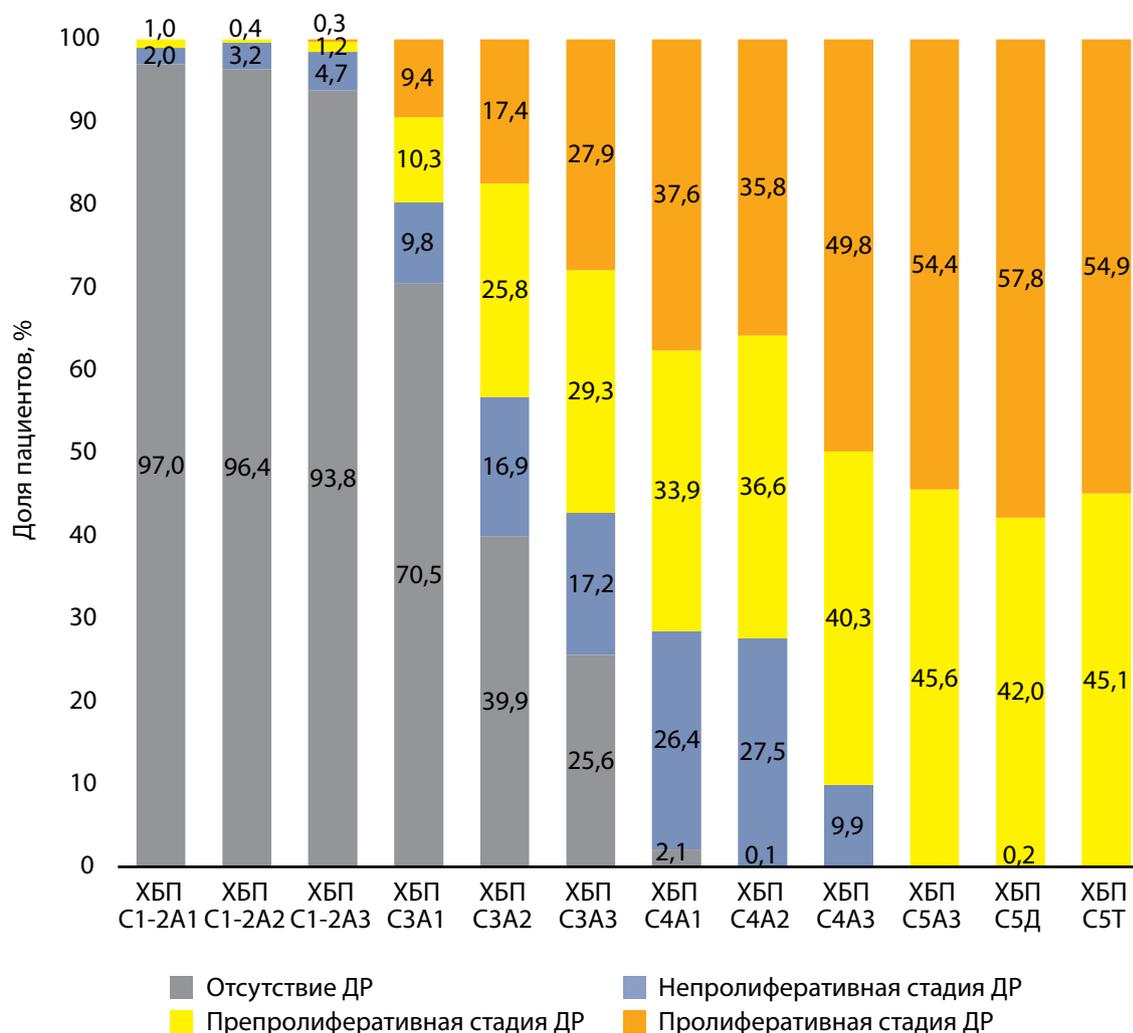
У подавляющего большинства пациентов (95,8%, n=479), включенных в наше исследование, течение диабета осложнялось наличием ДР с разной степенью выраженности микрососудистых изменений глазного дна (рис. 4). Наиболее



**Рисунок 3.** Распространенность форм диабетической автономной нейропатии у обследуемой группы пациентов.



**Рисунок 4.** Распространённость диабетической ретинопатии среди обследуемых пациентов.



**Рисунок 5.** Распространенность различных стадий диабетической ретинопатии у обследуемой группы пациентов в зависимости от стадий хронической болезни почек.

**Примечание.** ХБП — хроническая болезнь почек, ДР — диабетическая ретинопатия, А — степень альбуминурии.

продвинутой стадии ДР определялись у лиц с ХБП С3 и выше (рис. 5).

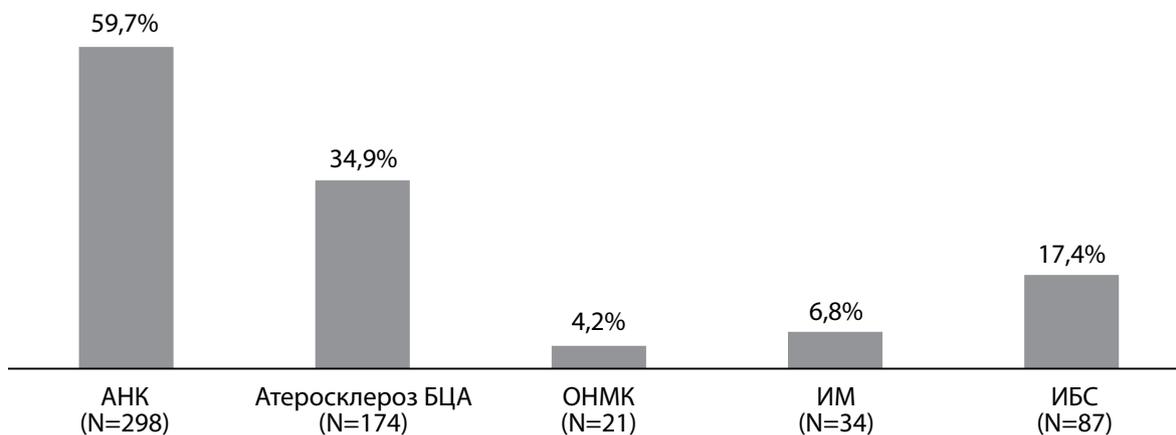
Результат оценки распространенности макрососудистых осложнений в исследуемой группе пациентов и их распределение с учетом стадии ХБП представлены на рис. 6 и 7. Больше половины пациентов имели диагностированный АНК, около трети — атеросклероз БЦА, 23,0% — подтвержденную ишемическую болезнь сердца (ИБС), и перенесенные сердечно-сосудистые события (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда (ИМ)) — 19,4% пациентов, около половины из которых имели ХБП различной степени выраженности. Также следует отметить, что каждому 10-му пациенту (10,4%) проводилось оперативное вмешательство по поводу диабетической стопы, преимущественно в объеме ампутации или экзартикуляции пальцев.

Анализ состояния СС3 выявил достаточно высокую распространенность артериальной гипертензии (АГ) — 82,3%. АГ III стадии регистрировалась у 57,8% по отношению к общему числу больных, АГ II стадии — у трети больных (30,5%) и АГ I стадии — всего у 9,0% пациентов от общего числа лиц, включенных в исследование. Медиана длительности АГ составила 10 лет [3; 15]. Ожидаемо была получена высокая распространенность гиперто-

фии миокарда левого желудочка — у 60,4%, при этом концентрическая гипертрофия регистрировалась у 28,2%, у 15,2% — эксцентрическая гипертрофия, и у 17,0% — концентрическое ремоделирование. На рис. 8 изображено распределение пациентов с АГ в соответствии с почечной дисфункцией. Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) имели 16,5% пациентов, а нарушения сердечного ритма диагностировались у 3,0% среди лиц, включенных в исследование.

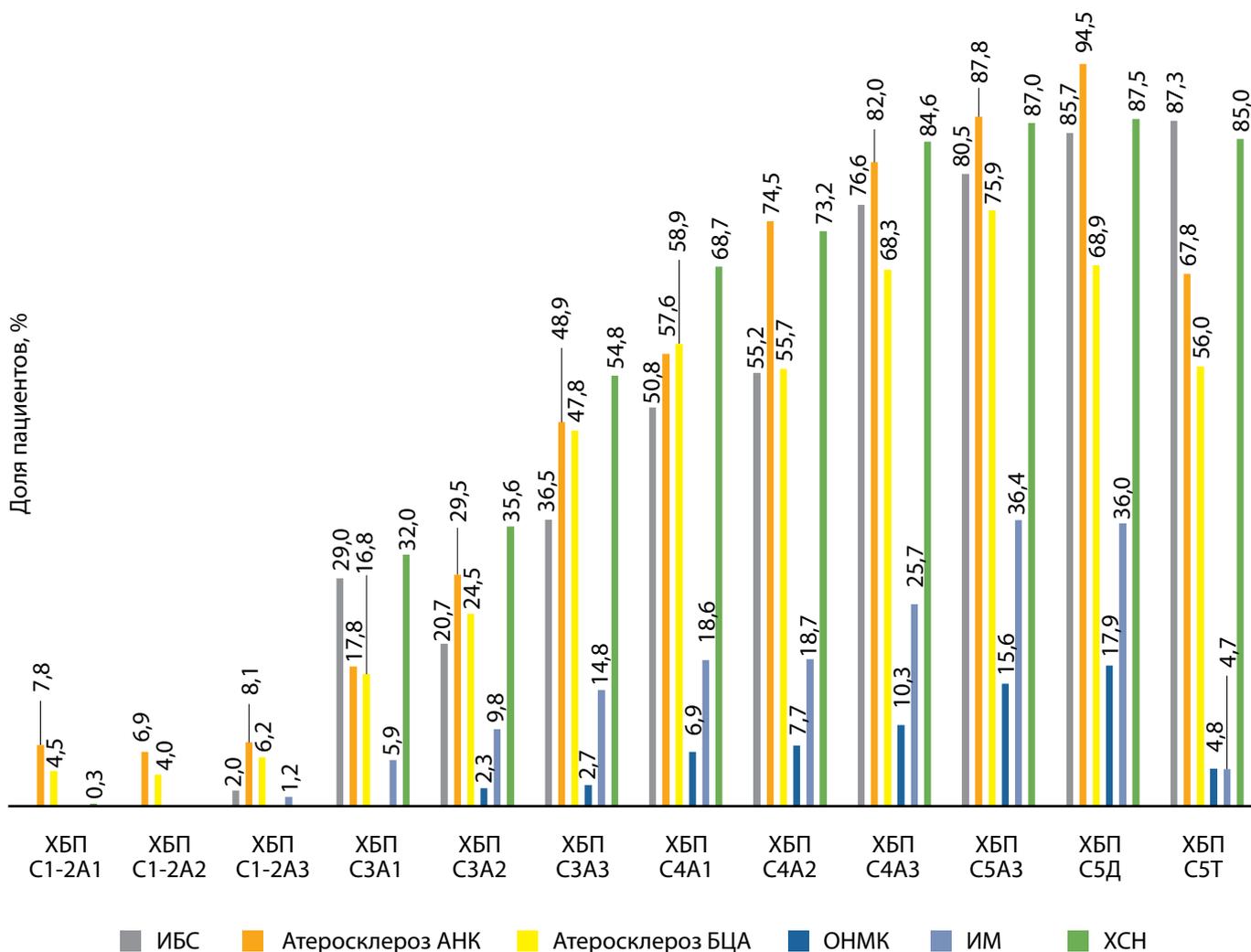
Манифестация СД1 в 1996–2002 гг. снижала риск развития ХБП в 10,75 раза (95% ДИ 4,37–27,03) vs манифестация СД ранее. Возраст дебюта СД1 6–17 лет повышал риск достижения тХБП и трансплантации vs возраст дебюта >18 лет: ОШ=2,4 (95% ДИ 1,22–5,022;  $p=0,012$ ). Наличие выраженной АГ повышало риск прогрессирования до тХБП и трансплантации почки: ОШ=15,3 (95% ДИ 2,1–112,3;  $p=0,007$ ).

Нами были определены факторы повышения риска развития СС3: рСКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОШ=7,1; 95% ДИ 3,6–8,4;  $p<0,001$ ), рСКФ<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОШ=8,7; 95% ДИ 2,8–8,4;  $p<0,001$ ), рСКФ<15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОШ=14; 95% ДИ 6,3–31,3;  $p<0,001$ ); альбуминурия более 30 мг/г (ОШ=2,4; 95% ДИ 1,6–3,6;  $p<0,001$ ), диализ (ОШ=14,1; 95% ДИ 6,2–32,1;  $p<0,001$ ), трансплантация почки (ОШ=11,7; 95% ДИ 5,4–24,9;  $p<0,001$ ).



**Рисунок 6.** Распространенность макрососудистых осложнений у обследуемой группы пациентов.

**Примечание.** АНК — атеросклероз артерий нижних конечностей, БЦА — брахиоцефальные артерии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца.



**Рисунок 7.** Распределение пациентов с макрососудистыми осложнениями (обследуемая группа) в зависимости от стадии хронической болезни почек.

**Примечание.** АНК — артерии нижних конечностей, БЦА — брахиоцефальные артерии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек.

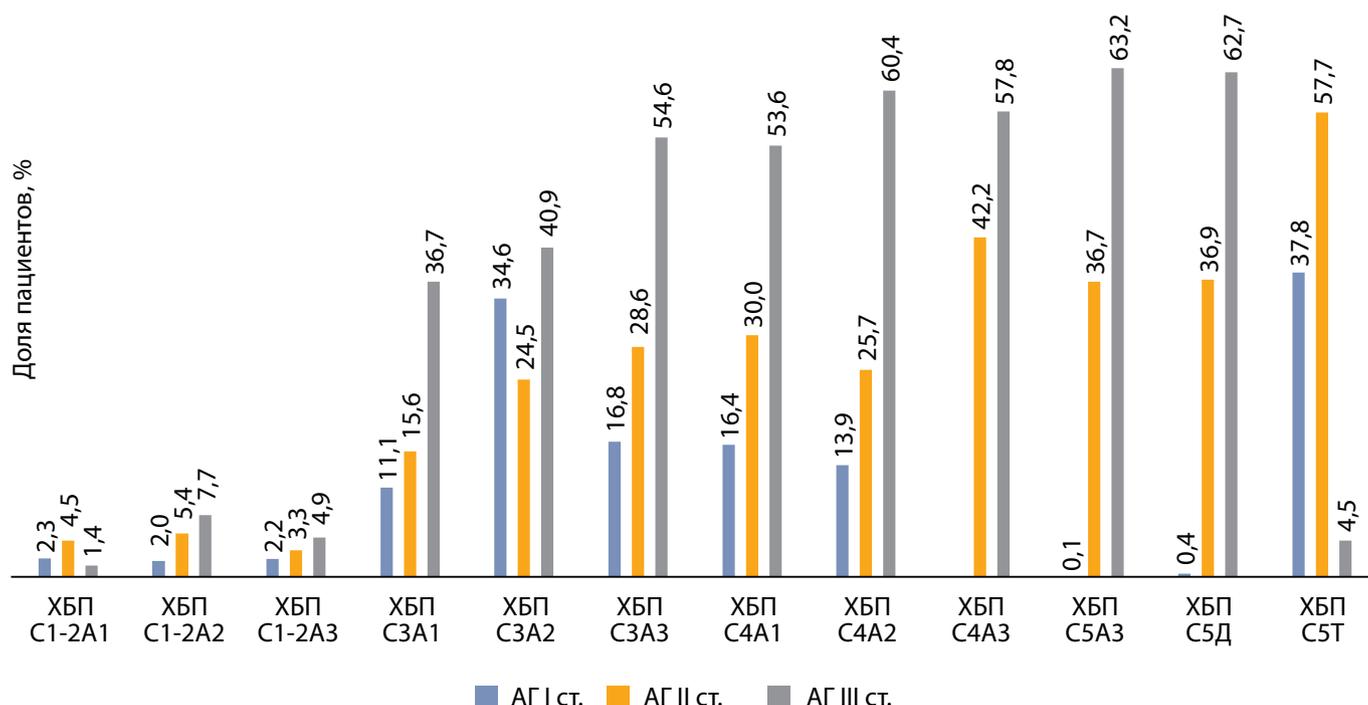


Рисунок 8. Распределение пациентов с артериальной гипертензией (обследуемая группа) в зависимости от стадий хронической болезни почек.

Примечание. АГ — артериальная гипертензия, ХБП — хроническая болезнь почек

## ОБСУЖДЕНИЕ

ХБП и особенно ее терминальная стадия по-прежнему являются бременем с точки зрения качества жизни, избыточной смертности, экономической нагрузки для общества. Всплеск оптимизма в конце XX в. по снижению риска ХБП у лиц с СД1 во многом был связан с применением блокаторов РААС, возможностями ранней диагностики, улучшением качества инсулинов, средств доставки инсулина, широким использованием средств самоконтроля, обучением. Действительно, по результатам нашего исследования манифестация СД1 в 1996–2002 гг. снижала риск развития ХБП в 10,75 раза (95% ДИ 4,37–27,03) по сравнению с манифестацией СД1 ранее. Тем не менее пожизненный риск заболевания почек при СД1 традиционно оценивается примерно в 50–70% [8]. Общеизвестен факт нарастания ХБП по мере увеличения длительности заболевания, зафиксированный в ФРСД [9]. По данным базы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» за период 2011–2023 гг., среди 500 пациентов (преимущественно стационарных) с длительным течением СД1 почти у 90% зарегистрирована та или иная степень почечной дисфункции. Столь высокий показатель может быть отнесен на счет смещения выборки (концентрация пациентов в специализированном учреждении 3 уровня), возможности диагностики осложнения на самых ранних (доклинических стадиях). При среднем периоде наблюдения 27 лет в когорте DCCT/EDIC было зарегистрировано в общей сложности 192 случая макроальбуминурии (частота 5 событий на 1000 человеко-лет) и 189 случаев снижения рСКФ (частота 4,9 события на 1000 человеко-лет) [10]. Исследование DCCT/EDIC продемонстрировало причинное и длительное влияние гипергликемии на риск альбуминурии и снижения рСКФ. По результатам нашего исследования количество пациентов, чей уровень  $HbA_{1c}$  соответствовал индивидуальным целевым значениям, составило всего 20%, у 80% пациен-

тов данный показатель составлял более 8,0% с медианой  $HbA_{1c}$  8,4 % [7,5; 9,4]. Таким образом, целевых показателей гликемического контроля в нашей группе достигла всего одна пятая доля пациентов. Оптимальное управление гликемией у пациентов с СД1 и ХБП может быть сложной задачей, особенно при поздних стадиях осложнения. С одной стороны, у пациентов рано развивается инсулинорезистентность (наиболее выраженная у скелетных мышц). Она носит многофакторный характер, во многом вторичный по отношению к нарушениям, характерным для заболеваний почек, включая низкую физическую активность, хроническое воспаление, окислительный стресс, дефицит витамина D, метаболический ацидоз, анемию, адипкиновые нарушения и изменение микробиома кишечника [11]. С другой стороны, у пациентов отмечен высокий риск гипогликемий, причинами которых являются снижение почечного глюконеогенеза, нарушения регуляции контррегуляторных гормонов, снижение клиренса инсулина, аккумуляция уротоксина [12]. Кроме того, показатель  $HbA_{1c}$  при ХБП может быть искажен отклонениями в гемоглобине крови, применением терапии препаратами железа и препаратами, стимулирующими эритропоэз, а также хроническим воспалением, вызванным уреимией, т.е. агентами, изменяющими эритропоэз и продолжительность жизни эритроцитов [13]. Внедрение непрерывного мониторинга глюкозы предлагает альтернативу более надежной и комплексной оценки гликемии у пациентов с ХБП. Ситуация еще больше осложняется «разъединяющим» эффектом контроля гликемии на клинические маркеры ХБП. Снижение гликемического воздействия с помощью терапии инсулиновой помпой, трансплантации островковых клеток или трансплантации поджелудочной железы влияло на улучшение (снижение) альбуминурии без улучшения рСКФ, даже несмотря на улучшение морфологических характеристик клубочков, наблюдаемых при биопсии почек [14].

Медиана возраста дебюта СД1 в обсуждаемой группе пациентов составила 13 лет, что соответствует каноническим представлениям о формирующемся риске ХБП при дебюте заболевания в пубертате. Подростки и молодые люди с хроническим заболеванием хуже соблюдают режим приема препаратов и общего ухода. Невысокая приверженность лечению связана с возрастающей независимостью в сочетании с неполной зрелостью мозга, что приводит к выбору действий краткосрочного, а не долгосрочного вознаграждения. Плохой гликемический контроль в дебюте и в последующем может привести к полиурии с результирующим сокращением объема и гиповолемией, которая связана с риском развитием преренального ОПП. В дебюте заболевания каждый пятый пациент даже без ДКА переживает ОПП, а при ДКА эти эпизоды отмечены у 2/3 пациентов [15]. Поэтому так важен «терапевтический компромисс» между слишком медленной заместительной инфузионной терапией (ОПП) и слишком быстрой регидратацией (отек мозга). Возраст дебюта СД1 и его проблемы обсуждаемой когорты, вероятно, отразились на достаточно раннем начале ХБП (через 12 лет), что соответствует и данным ФРСД (14,8 года) [9]. В попытке определить потенциальные риски развития ХБП в зависимости от возраста дебюта заболевания, по данным шведского детского регистра СД, было показано, что общая частота тХБП при СД1, диагностированном в возрасте 0–9 лет, была ниже, чем диагностированном в возрасте 10–19 лет [16]. В Норвегии общая частота тХБП среди детей с СД1, диагностированным в возрасте 0–5 лет и 5–9 лет, была ниже, чем в 10–14 лет [17]. По данным датского регистра СД, дети более старшего возраста с СД1, диагностированным в возрасте 6–17 лет (по сравнению с более маленькими детьми с диагностированным СД1 в возрасте 0–5 лет) и дети с большей продолжительностью СД1 (по сравнению с более короткой продолжительностью СД1) чаще имели ХБП как в целом, так и в рамках диабетической нефропатии [18]. В нашем исследовании возраст дебюта СД1 6–17 лет повышал риск достижения тХБП и трансплантации vs возраст дебюта >18 лет (ОШ=2,4; 95% ДИ 1,22–5,022; p=0,012).

Пациенты с длительным анамнезом СД1 по мере прогрессирования ХБП демонстрируют широкий спектр других осложнений диабета. Особенно примечательна «связь» с ДР, достигающей 100% выраженности на терминальных стадиях ХБП. Это высокочувствительный и специфичный маркер ХБП при СД1 в отличие от СД2.

Современный прогноз для пациентов с почечной патологией определяют ССЗ, для которых ХБП является независимым фактором риска. Патфизиология ССЗ при ХБП многогранна и уникальна, поскольку наряду с популяционными факторами риска активно включаются нетрадиционные факторы (анемия, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D, гипоальбуминемия, гиперфосфатемия, снижение СКФ, альбуминурия и др.). Действуя совместно, они ускоряют развитие не только атеросклеротических, но и неатеросклеротических ССЗ (гипертрофия миокарда левого желудочка, аритмии, кальцификация артерий, кальцификация клапанов и другие) [19]. Значимость для лиц с СД1 и ХБП сердечной недостаточности, частота которой превосходит сердечно-сосудистую

смерть, теперь не вызывает сомнений. В популяционном исследовании риска госпитализации из-за ХСН среди пациентов с СД1, включающем 13 781 пациентов, снижение рСКФ являлось предиктором последующих госпитализаций вследствие ХСН. У пациентов со значительно сниженной рСКФ (<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) риск последующей госпитализации из-за ХСН был в 3 раза выше, чем для пациентов с нормальной почечной функцией (>90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Обнаруженные тенденции определяют целесообразность проведения скрининга ранних признаков ХСН в определенных подгруппах пациентов с СД1 вне зависимости от их возраста [20]. Так, среди наших пациентов ХСН была диагностирована у 36% пациентов. Спектр и выраженность ССЗ в обследуемой популяции убедительно демонстрируют высокий кардиоваскулярный риск. В обсервационном продольном популяционном исследовании в Швеции и Норвегии скорректированная по возрасту заболеваемость ССЗ в целом была выше при СД1, чем при СД2, с несколько более высоким риском инсульта в более молодом возрасте и более высоким риском ИМ и сердечной недостаточности в старшем возрасте. При этом ХБП чаще встречалась при СД1, чем СД2, во всех возрастах [21]. В нашем исследовании высокая частота ССЗ у лиц с длительным СД1 согласуется с повышенным риском ХБП в этой группе. В когорте пациентов с СД1 исследования EDIC исходная рСКФ была более точным предиктором конечных точек ССЗ, чем HbA<sub>1c</sub>, и определяла прогноз смертности от любых причин [22]. В исследовании DCCT исходный уровень рСКФ также являлся прогностически значимым в отношении развития ИБС и микрососудистых осложнений, тогда как наличие компонентов метаболического синдрома не влияло на те же исходы диабета [23]. В нашем исследовании факторами повышения риска развития ССЗ оказались рСКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОШ=7,1; 95% ДИ 3,6–8,4; p<0,001), рСКФ<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОШ=8,7; 95% ДИ 2,8–8,4; p<0,001), рСКФ<15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОШ=14; 95% ДИ 6,3–31,3; p<0,001); альбуминурия разовой мочи более 30 мг/л (ОШ=2,4; 95% ДИ 1,6–3,6; p<0,001), диализ (ОШ=14,1; 95% ДИ 6,2–32,1; p<0,001), трансплантация почки (ОШ=11,7; 95% ДИ 5,4–24,9; p<0,001).

Отдельного обсуждения заслуживают вопросы контроля промежуточных факторов риска ХБП — АГ и дислипидемии. По данным нашего исследования, АГ выявлена у 82% пациентов с длительным течением СД1. Контроль АД является краеугольным камнем в лечении ХБП. Патфизиология гипертонии при ХБП сложна, но в значительной степени связана со снижением массы нефронов, гиперактивацией симпатической нервной системы, вовлечением РААС и генерализованной эндотелиальной дисфункцией. Маскированная неконтролируемая гипертензия широко распространена у пациентов с ХБП, и для диагностики необходимы внеофисные измерения, такие как домашний или амбулаторный мониторинг АД. Лечение АГ при ХБП снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и замедляет прогрессирование заболевания почек. Существующие рекомендации приблизились к согласованным целевым показателям АД (<130/80 мм рт. ст.), хотя остаются вопросы, связанные с интенсивным снижением АД (полипрагмазия, риски нежелательных явлений, дополнительные затраты) [24, 25].

Дислипидемический профиль при ХБП характеризуется более высоким атерогенным потенциалом липопротеинов низкой плотности даже при низких уровнях, преобладанием триглицеридемии, потерей полезных свойств липопротеинов высокой плотности. Липиды могут откладываться в почках, что приводит к «липоидной нефротоксичности». Высокие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности и окисление этих частиц улавливаются мезангиальными клетками, что способствует их пролиферации и, наконец, гломерулярному склерозу. Свободные жирные кислоты продемонстрировали свою способность вызывать прямое повреждение подоцитов, особенно при наличии альбуминурии [26]. Но при этом эффекты гиполлипидемической терапии при ХБП менее выражены. Возможное объяснение состоит в том, что у пациентов с ХБП другие механизмы, такие как кальцификация сосудов и воспаление, играют более важную роль, чем липопротеины, в развитии ССЗ.

Таким образом, более агрессивное вмешательство с применением препаратов для профилактики ССЗ следует рассматривать на более ранней стадии заболевания и, следовательно, в более молодом возрасте у пациентов с СД1, чем это делается в рамках рутинной помощи. Однако лимитирующим фактором успешной терапии ССЗ является прямое влияние жизненно важных методов лечения на почечную гемодинамику. В свете поиска новых нефро- и кардиопротективных стратегий для пациентов с СД1 закономерным является интерес к ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, неселективному антагонисту минералокортикоидных рецепторов финеренону, которые продемонстрировали потрясающие результаты у пациентов с СД2. Требуется согласованные усилия научных, регулирующих, фармакологических, правозащитных организаций для разработки и проведения клинических испытаний для лиц, живущих с СД1 и ХБП, чтобы обратить вспять неприемлемо вы-

сокий риск сердечно-сосудистых осложнений и терминальной почечной недостаточности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Систематический анализ крупной когорты пациентов с СД1 на протяжении длительного времени свидетельствует о широкой распространенности ХБП и связанных с ней проблем управления гликемией, ограниченных возможностей контроля промежуточных факторов риска, профилактики эпизодов ОПП, низкой осведомленности о патологии, нарастающей частоты других поздних осложнений диабета, о трудности с соблюдением сложных схем терапии. Решение этих проблем, а также оптимизация нефро- и кардиопргноза возможны в рамках реализации государственной политики повышения качества профилактики, диагностики и лечения пациентов с СД.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование проведено в рамках выполнения Государственного задания Минздрава РФ № 123021000038-6.

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

**Участие авторов.** Участие авторов. Евлоева М.И., Арутюнова М.С., Северина А.С., Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. — 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.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):741-760. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2)
- Heerspink HJ, Cherney DZ, Groop P-H, et al. People with type 1 diabetes and chronic kidney disease urgently need new therapies: a call for action. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(8):536-540. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00168-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00168-7)
- 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). *Kidney International.* 2022;102(5):974-989. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.012>
- Melena I, Piani F, Tommerdahl KL, et al. Aminoaciduria and metabolic dysregulation during diabetic ketoacidosis: Results from the diabetic kidney alarm (DKA) study. *J Diabetes Complications.* 2022;36(6):108203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108203>
- 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>
- de Boer IH, Gao X, Cleary PA, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(11):1969-1977. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.02870316>
- Jansson Sigfrids F, Groop P-H, Harjutsalo V. Incidence rate patterns, cumulative incidence, and time trends for moderate and severe albuminuria in individuals diagnosed with type 1 diabetes aged 0–14 years: a population-based retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(7):489-498. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00099-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00099-7)
- Costacou T, Orchard TJ. Cumulative kidney complication risk by 50 years of type 1 diabetes: the effects of sex, age, and calendar year at onset. *Diabetes Care.* 2018;41(3):426-433. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1118>
- Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации: данные Федерального регистра сахарного диабета, динамика 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 404-417. [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. 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. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13090>

10. Perkins BA, Bebu I, de Boer IH, et al. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) research group. risk factors for kidney disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(5):883-890. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-2062>
11. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(6):F1087-F1108. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00340.2016>
12. Rhee CM, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Glucose homeostasis, hypoglycemia, and the burnt-out diabetes phenomenon in kidney disease. *Semin Nephrol*. 2021;41(2):96-103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2021.03.004>
13. Shurraw S. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2011;171(21):1920. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.537>
14. Goel G, Perkins BA. Can improved glycemic control slow renal function decline at all stages of diabetic nephropathy? *Semin Nephrol*. 2012;32(5):423-431. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.07.004>
15. Rivetti G, Hursh BE, Miraglia del Giudice E, Marzuillo P. Acute and chronic kidney complications in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(5):1449-1458. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05689-w>
16. Toppe C, Mollsten A, Waernbaum I, et al. Decreasing cumulative incidence of end-stage renal disease in young patients with type 1 diabetes in Sweden: a 38-year prospective nationwide study. *Diabetes Care*. 2019;42(1):27-31. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1276>
17. Gagnum V, Saeed M, Stene LC, et al. Low incidence of end-stage renal disease in childhood-onset type 1 diabetes followed for up to 42 years. *Diabetes Care*. 2018;41(3):420-425. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0906>
18. Sun J, Wang C, Zhao M, et al. Childhood diabetes mellitus and early-onset kidney diseases later in life: a nationwide population-based matched cohort study [Erratum in: *BMC Med*. 2023;21(1):200]. *BMC Med*. 2022;20(1):428. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02634-4>
19. Sarnak M, Amann K, Bagalore S, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease. *JACC State-of-the-Art Review*. 2019;74(14):1823-1838. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2019.08.1017>
20. Vestberg D, Rosengren A, Olsson M, et al. Decreased eGFR as a Risk Factor for Heart Failure in 13 781 Individuals With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;10(1):131-136. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296815596174>
21. Kristófi R, Bodegard J, Norhammar A, et al. Cardiovascular and renal disease burden in type 1 compared with type 2 diabetes: A two-country nationwide observational study. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1211-1218. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2839>
22. Olson JC, Erbey JR, Williams KV, et al. Subclinical atherosclerosis and estimated glucose disposal 428 rate as predictors of mortality in type 1 diabetes. *Ann Epidemiol*. 2002;12(5):331-337. doi: [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(01\)00269-1](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(01)00269-1)
23. Danielson KK, Drum ML, Estrada CL, Lipton RB. Racial and ethnic differences in an estimated measure of insulin resistance among individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(3):614-619. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1220>
24. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR 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>
25. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99(3):559-569. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.026>
26. Theofilis P, Vordoni A, Koukoulaki M, et al. Dyslipidemia in chronic kidney disease: Contemporary concepts and future therapeutic perspectives. *Am J Nephrol*. 2021;52(9):693-701. doi: <https://doi.org/10.1159/000518456>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Евлоева Мадина Иссаевна, аспирант [Madina I. Yevloyeva, MD, PhD student]; адрес: г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117036 [Dmitry Ulyanov street, 11, 117036]; eLibrary SPIN: 4887-5455, ORCID: 0000-0001-6009-9872; e-mail: madevis\_6@mail.ru

Арутюнова Маргарита Станиславовна, аспирант [Margarita S. Arutyunova, MD, PhD student]; e-mail: rituzik-uezd@mail.ru

Северина Анастасия Сергеевна, к.м.н., в.н.с. [Anastasia S. Severina MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-4933>; eLibrary SPIN: 3182-9510; e-mail: ansev1@mail.ru

Трубицына Наталья Петровна, к.м.н., в.н.с. [Natalia P. Trubitsyna MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>; e-mail: trubicina@mail.ru

Зайцева Наталья Владиславовна, к.м.н., в.н.с. [Natalia V. Zaitseva, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9235-5594>; eLibrary SPIN: 8894-8815; e-mail: nata.zaec@gmail.com

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

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

## ЦИТИРОВАТЬ:

Евлоева М.И., Арутюнова М.С., Северина А.С., Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с длительным течением сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 504-514. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13108>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Yevloyeva MI, Arutyunova MS, Severina AS, Trubitsyna NP, Zaitseva NV, Shamkhalova MS, Shestakova MV. Chronic kidney disease in patients with long-term type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):504-514. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13108>

## НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С COVID-19: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© Т.Л. Каронова, А.А. Михайлова\*, Д.И. Лагутина, О.М. Воробьева, Д.О. Григорьева, К.А. Стерхова, В.А. Малько, А.Г. Михеева, А.Т. Черникова, Л.Б. Митрофанова, Е.В. Шляхто

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

**ОБОСНОВАНИЕ.** Накапливается все больше данных о декомпенсации ранее известных нарушений углеводного обмена (НУО), а также впервые выявленной гипергликемии в остром периоде COVID-19, однако механизмы развития НУО в постковидном периоде до конца не ясны.

**ЦЕЛЬ.** Уточнить встречаемость НУО в постковидном периоде у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени, без ранее известных НУО, а также оценить экспрессию белков SARS-CoV-2 и его трансмембранных переносчиков ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) и дипептидилпептидазы-4 (DPP4) в эндокринной части поджелудочной железы у больных COVID-19 в острый период заболевания.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проанализированы клинико-anamnestические данные 187 больных в острый период COVID-19, из них в постковидном периоде обследован 141 пациент без ранее установленного диагноза сахарного диабета (СД). В постковидном периоде у всех участников оценены антропометрические данные, определены уровни гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), глюкозы плазмы крови натощак, у 106 больных определен уровень инсулина и рассчитан индекс инсулинорезистентности HOMA-IR. Для гистологического исследования отобраны фрагменты поджелудочной железы 20 пациентов с летальным исходом. Иммуногистохимическое исследование выполнено с антителами к SARS-CoV-2, ACE2, DPP4, а также проведена иммунофлуоресцентная микроскопия с двойной меткой (инсулин-SARS-CoV-2, инсулин-ACE2, инсулин-DPP4).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 9 (6,3%) из 141 больного в постковидном периоде показатели  $HbA_{1c}$  или уровня глюкозы плазмы натощак соответствовали критериям СД, у 38 (26,9%) — были выше нормальных значений (ВОЗ), а при использовании критериев ADA (Американской диабетической ассоциации) количество больных с НУО составило 84 (59,6%). Больные с НУО в постковидном периоде, по сравнению с больными с нормальным уровнем гликемии, имели больший индекс массы тела (ИМТ), индекс HOMA-IR ( $p=0,001$ ), который превышал значение 2,7 только у 40,4% человек. Больные с НУО имели более высокий уровень С-реактивного белка ( $p=0,007$ ), максимальный уровень глюкозы ( $p=0,019$ ) в остром периоде заболевания. Выявлена положительная корреляционная связь ИМТ с индексом HOMA-IR ( $p<0,001$ ;  $r=0,389$ ) в остром и постковидном ( $p<0,001$ ;  $r=0,412$ ) периодах, а также с уровнем  $HbA_{1c}$  ( $p=0,004$ ,  $r=0,242$ ).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования показали экспрессию белков SARS-CoV-2 в 1,85% [0–15,4] и 11,1% [5,3–14,8] клеток островков Лангерганса у больных, умерших во вторую и третью волны соответственно. Экспрессия ACE2, DPP4 в островках Лангерганса не превышала 0,4% [0–1,7] и 0,5% [0–0,8] клеток соответственно. Выявлена ко-локализация SARS-CoV-2, ACE2, DPP4 с инсулином.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** НУО в постковидном периоде может быть обусловлено прямым цитотоксическим действием SARS-CoV-2, глюкозотоксичностью и повышением инсулинорезистентности на фоне острого инфекционного процесса и его комплексной терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19; SARS-CoV-2; DPP4; ACE2; постковидный период; нарушения углеводного обмена; HOMA-IR

## GLUCOSE METABOLISM DISORDERS ASSOCIATED WITH COVID-19: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL STUDY

© Tatiana L. Karonova, Arina A. Mikhailova, Daria I. Lagutina, Olga M. Vorobeva, Daria O. Grigoreva, Ksenia A. Sterkhova, Valeriya A. Malko, Anna G. Mikheeva, Alyona T. Chernikova, Lubov B. Mitrofanova, Evgeny V. Shlyakhto

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND.** Glucose metabolism disorders (GMD) were detected both in acute and in post-COVID, however, its pathogenic aspects remain unclear.

**AIM.** To analyze the occurrence of GMD in post-COVID patients who have had moderate and severe COVID-19 without previously known GMD disorders, and evaluate expression of SARS-CoV-2 proteins and its entry factors in pancreas in acute COVID-19.

**METHODS.** Among 187 hospitalized patients with confirmed COVID-19 141 patients without previously diagnosed GMD underwent follow-up post-COVID visits. The examination for all patients included anthropometric measurement with calculation of BMI, level of  $HbA_{1c}$  and fasting plasma glucose, for 106 patients level of insulin and HOMA-IR index was analyzed. For histological examination, pancreas fragments of 20 patients with fatal outcome were selected. Immunohistochemical



study was performed with antibodies to SARS-CoV-2, ACE2, DPP4, as well as double-labeled immunofluorescence microscopy (insulin-SARS-CoV-2, insulin-ACE2, insulin-DPP4).

**RESULTS.** Among 141 patients in post-COVID period, 9 (6.3%) had HbA1c or fasting plasma glucose levels that met criteria for diabetes mellitus, 38 (26.9%) — exceeded normal values (WHO), and 84 (59.6%) had GMD according to criteria of the ADA. In post-COVID, patients with GMD had a higher BMI and HOMA-IR index ( $p=0.001$ ) compared to patients with normal glycemic levels. Only 40.4% of people had HOMA-IR index above 2.7. Patients with GMD had higher level of CRP ( $p=0.007$ ) and a maximum glucose level ( $p=0.019$ ) in the acute period. Positive relationship was found between BMI and HOMA index both in acute ( $p<0.001$ ;  $r=0.389$ ) and post-COVID ( $p<0.001$ ;  $r=0.412$ ) periods, as well as the level of HbA1c in acute period ( $p=0.019$ ,  $r=0.202$ ) and in post-COVID ( $p=0.004$ ,  $r=0.242$ ).

Histological and immunohistochemical studies showed the expression of SARS-CoV-2 proteins in 1.85% [0–15.4] and 11.1% [5.3–14.8] cells of the Langerhans islets in patients who died on the second and third waves, respectively. The expression of ACE2 and DPP4 in the islets of Langerhans did not exceed 0.4% [0–1.7] and 0.5% [0–0.8] of cells, respectively. Double-labeled immunofluorescence microscopy showed co-localization of SARS-CoV-2, ACE2, DPP4 with insulin.

**CONCLUSION.** Post-COVID Glucose metabolism disorders may be explained by direct cytotoxic effect of SARS-COV-2, increased glucose toxicity and insulin resistance because of the acute infection and its complex therapy.

**KEYWORDS:** COVID-19; SARS-CoV-2; DPP4; ACE2; post-COVID; glucose metabolism disorders; HOMA-IR.

## ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 представляет собой высококонтагиозное вирусное заболевание, возбудителем которого является РНК-вирус SARS-CoV-2 [1]. В дополнение к известной роли данного вируса в поражении дыхательной системы, известно и о COVID-19-ассоциированном повреждении эндокринных органов, включая островки Лангерганса поджелудочной железы (ПЖ) [2]. Однако патогенетические аспекты повреждения эндокринной части ПЖ в остром периоде COVID-19 остаются до конца неясными. Помимо описанного в литературе опосредованного цитокинового повреждения, а также нарушений, связанных с применением стероидов, рассматривается и возможное прямое цитотоксическое действие SARS-CoV-2 на эндокринный аппарат ПЖ [3, 4].

В то же время, говоря о потенциальной интернализации вирусом эндокринной части ПЖ, описана идентификация SARS-CoV-2 методами иммуногистохимии, электронной микроскопии, а также гибридизации *in situ* [4,5]. Дополнительно была показана способность SARS-CoV-2 к инфицированию  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток ПЖ, полученных из плюрипотентных стволовых клеток в ходе экспериментальных исследований [6].

Еще в 2003 г., в период вспышки тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV, была обнаружена тропность вирусов Coronaviridae к островкам Лангерганса [7]. В качестве основных входных ворот вируса рассматриваются различные мембранные белки-переносчики, среди которых ключевая роль в литературе отводится ангиотензин-превращающему ферменту 2 (ACE2). На сегодняшний день в научном сообществе нет окончательной позиции относительно экспрессии ACE2 в эндокринной части ПЖ. Так, по данным некоторых авторов, данный белок представлен как в экзокринной, так и в эндокринной части ПЖ [8], а D. Fignani и соавт. показали, что экспрессия ACE2 в большей степени характерна для  $\beta$ -клеток ПЖ, чем для остальных клеток островков Лангерганса [9]. Несмотря на отсутствие экспрессии ACE2 в эндокринной части ПЖ по данным других исследователей [10], было выдвинуто предположение, что низкая экспрессия ACE2 в  $\beta$ -клетках ПЖ не исключает их потенциального инфицирования SARS-CoV-2, так как может объясняться высокой синтетической функцией

$\beta$ -клеток [11]. Дополнительно, ACE2 также был выделен в перичитах сосудов ПЖ, что позволяет предположить локальное воспаление и ишемическое повреждение островков Лангерганса вследствие поражения микроциркуляторного русла [9]. Еще одним механизмом повреждения эндокринной части ПЖ, ассоциированным с ACE2, может быть снижение преобразования ангиотензина 2 в ангиотензин 1, что ведет к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция и, как следствие, апоптозу клетки [12].

Интерес представляет и другой мембранный рецептор, известный в качестве входных ворот для вируса, а именно дипептидилпептидаза-4 (DPP4) [13]. Учитывая роль данного рецептора в метаболических путях, регулирующих как воспаление, так и гомеостаз глюкозы, D.J. Drucker рассматривает DPP4 в качестве связующего патофизиологического звена между COVID-19 и сахарным диабетом (СД) 2 типа [14]. Дополнительно, по данным C. Steenblock и соавт., данный рецептор обнаружен как в эндокринной, так и в экзокринной части ПЖ, в том числе в ACE2-негативных клетках с идентифицированным SARS-CoV-2 [11].

С точки зрения клинических проявлений накапливается все больше данных о декомпенсации ранее известных нарушений углеводного обмена (НУО), а также впервые выявленной гипергликемии в остром периоде заболевания, вызванного как SARS-CoV, так и SARS-CoV-2 [15, 16]. Несмотря на факт, что у большинства больных нарушение метаболизма глюкозы после атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, носило обратимый характер, у части пациентов, включенных в проспективное исследование с периодом наблюдения в 12 лет, было отмечено 4-кратное повышение риска СД [16]. Пандемия COVID-19, по данным метаанализа, а также когортных исследований, также характеризуется повышенным риском развития СД в отдаленном периоде, что может рассматриваться как проявление постковидного синдрома [17–19].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнить встречаемость НУО в постковидном периоде у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени, без ранее диагностированных НУО, а также

оценить экспрессию белков SARS-CoV-2 и его трансмембранных переносчиков ACE2 и DPP4 в эндокринной части ПЖ у больных COVID-19 в острый период заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

В исследование включены больные, соответствующие критериям включения, госпитализированные для стационарного лечения в инфекционный стационар ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) по поводу COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести в период с ноября 2020 г. по август 2021 г.

### Дизайн исследования

Проведенное исследование состоит из двух частей (клинической и морфологической). Первая часть исследования представляет собой одноцентровое продольное проспективное исследование с включением больных в острый период COVID-19 средней и тяжелой степени с целью уточнения развития НУО в постковидном периоде у лиц, ранее не имевших СД и предиабета. Конечной точкой исследования являлось развитие НУО через 6–18 мес от момента перенесенного COVID-19.

Вторая часть является морфологическим исследованием с оценкой характера повреждения эндокринной части ПЖ в острый период COVID-19 у умерших больных.

### Критерии соответствия в клинической части исследования

Пациенты с диагнозом COVID-19, подтвержденным по данным мультиспиральной компьютерной томографии и методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Критерии исключения: указания в анамнезе на наличие НУО до госпитализации в инфекционный стационар с COVID-19, тяжелые соматические заболевания, а также беременность и лактация.

### Клиническая часть исследования

Из 187 больных COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар с известными анамнестическими, клиническими и лабораторными данными, в проспективное наблюдение были включены 141 пациент без указаний на наличие НУО в анамнезе на момент госпитализации. Повторное обследование больных проведено через 6–18 мес от момента госпитализации больных в инфекционный стационар.

Исходное обследование являлось стандартным для госпитализированного больного. Дополнительно после подписания информированного согласия были собраны образцы сыворотки и плазмы крови.

Обследование в динамике включало антропометрическое исследование: измерение роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) = вес (кг) / рост<sup>2</sup> (м<sup>2</sup>). За прибавку массы тела в постковидном периоде принято увеличение показателя, более или равное 5% от исходного. Для оценки состояния углеводного обмена у всех участников был определен уровень гликированного гемоглобина ( $\text{HbA}_{1c}$ ), уровень глюкозы плазмы крови натощак. Для оценки функции бета-клеток и инсулинорезистентности у 106 больных

был определен уровень инсулина плазмы крови, произведен перевод единиц измерения инсулина из пмоль/л в мкЕд/мл ( $1 \text{ пмоль}/\text{л} \times 0,138 = 1 \text{ мкЕд}/\text{л}$ ) и рассчитан индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{уровень базального инсулина (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)}] / 22,5.$$

Наличие отклонений показателей углеводного обмена от нормальных значений оценивалось в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999–2013 гг.), а также с критериями Американской диабетической ассоциации (АДА, 2020).

Уровни С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, базального инсулина измерялись на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas e411 Roche (Швейцария), референсные диапазоны: 0–5 мг/л, 133–225 Ед/л, 15–150 нг/мл, 17,8–173,0 ммоль/л соответственно.

Уровень  $\text{HbA}_{1c}$  измерялся на анализаторе для определения  $\text{HbA}_{1c}$  D-10 (BIO-RAD, Франция), референсные диапазоны (<6,0%).

Для всех пациентов была рассчитана суммарная доза глюкокортикостероидов (ГКС) за время госпитализации. Расчет эквивалентной дексаметазону дозы ГКС выполнен с помощью программного обеспечения Steroid Conversation Calculator [<https://www.mdcalc.com/calc/2040/steroid-conversion-calculator>].

### Морфологическая часть исследования

Был исследован секционный материал 197 пациентов, умерших во время госпитализации в инфекционном стационаре, с подтвержденным диагнозом COVID-19 по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Разделение на волны заболеваемости проводилось в соответствии с датами госпитализации.

Секвенирование образцов для определения штамма вируса было проведено в ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева»: 2-я волна — B.1.397 B.1.317; Alpha VOC (B.1.1.7) и AT.1 lineage; 3-я волна — B.1.617.2 lineage (Delta VOC).

При гистологическом исследовании ткани ПЖ были оценены следующие показатели: степень аутолиза, липоматоза и фиброза, наличие воспалительного инфильтрата, некроза, отложений в островках, расширенных протоков, белковых масс в протоках, размер островков и степень ядерного полиморфизма.

Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования были отобраны 20 пациентов (10 пациентов, проходивших лечение во 2-ю волну и 10 — в 3-ю). Антитела к SARS-Cov-2 spike protein (GeneTex, USA, кроличьи), DPP4 (Affinity Biosciences, Australia, кроличьи), ACE2 (Affinity Biosciences, Australia, кроличьи) и инсулину (Abcam, United Kingdom, мышьиные) были использованы для проведения ИГХ. Для оцифровки изображения и морфометрии использовалась программа Aperio ImageScope 12.3.3. Для иммунофлуоресцентной микроскопии с двойной меткой использовались сочетания антител инсулин-SARS-Cov-2 spike protein, инсулин-DPP4 и инсулин-ACE2. Для флуоресцентной микроскопии и получения микрофотографий использовался микроскоп Leica DM4000B.

**Статистический анализ**

Для статистического анализа данных морфологического исследования использовалась программа Statistica v10. Статистическая обработка результатов клинической части исследования осуществлялась с использованием программы Jamovi, version 2.3.2 (Jamovi project, 2022, Сидней, Австралия). Данные представлены медианой и интерквартильным размахом (Ме [Q1; Q3]). Для определения значимости различий между двумя независимыми группами использовался U-критерий Манна–Уитни для количественных признаков и  $\chi^2$  для качественных признаков. При проведении корреляционного анализа применялся коэффициент корреляции Спирмена. Уровень значимости был установлен на уровне  $p^2 < 0,05$ .

**Этическая экспертиза**

На момент госпитализации пациенты подписывали информированное согласие для проведения дополнительного обследования, которое было одобрено локальным этическим комитетом (Выписка № 1011-20-02С из протокола заседания ЛЭК № 0212-22 от 30.11.2020 г.).

Дополнительное соглашение для проведения проспективной части исследования одобрено этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (Выписка № 200212-22 из протокола заседания ЛЭК № 0212-22 от 26.12. 2022 г.).

Морфологическая часть исследования выполнялась из материала больных, находившихся на стационарном лечении с диагнозом COVID-19, чья госпитализация закончилась летальным исходом. На момент госпитализации все пациенты подписывали стандартное информированное согласие на обследование и лечение в стационаре.

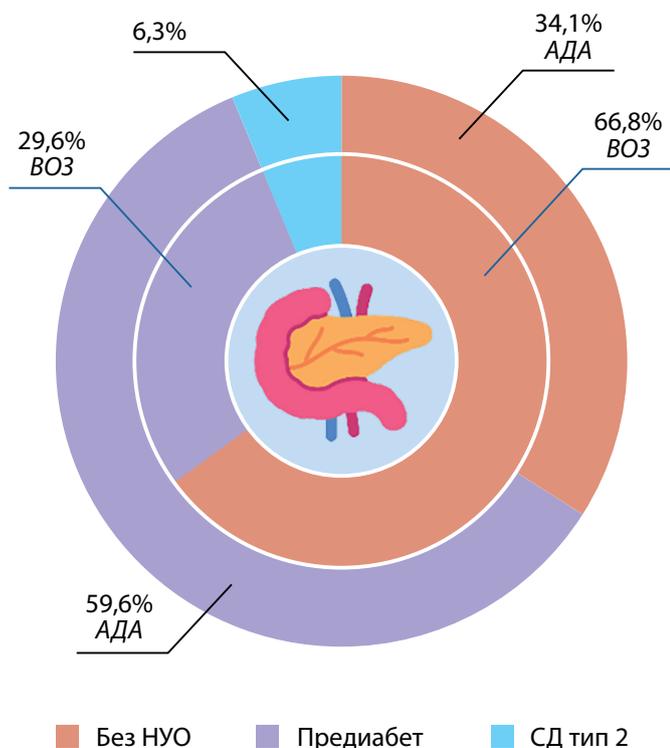
**РЕЗУЛЬТАТЫ**

У 187 больных, проходивших лечение в инфекционном стационаре по поводу COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, оценены клинические, лабораторные и инструментальные данные. Из 187 пациентов у 141 человека не было НУО в анамнезе. Исходная характеристика больных, включенных в дальнейшее проспективное исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных в остром периоде COVID-19 (n=141)

Параметры	Значения
Пол ж., n (%)	77 (54,6)
Возраст, лет	57 [49; 67]
ГБ, n (%)	83 (61,9)
ИБС, n (%)	17 (12,6)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,2 [25,4; 31,1]
Норма, n (%)	34 (24,1)
Избыточная масса тела, n (%)	57 (40,4)
Ожирение, n (%):	50 (35,5)
1-й степени	37 (74,0)
2-й степени	12 (24,0)
3-й степени	1 (2,0)
Максимальный уровень глюкозы при случайном определении во время госпитализации, ммоль/л	8,9 [6,89; 11,2]
Уровень гликемии выше 11,1 ммоль/л при случайном определении во время госпитализации, n (%)	38 (27,0)
Максимальный уровень СРБ во время госпитализации, мг/л	54,3 [25,3; 113]
Максимальный уровень ферритина во время госпитализации, нг/мл	645 [281; 1123]
Максимальный уровень ЛДГ во время госпитализации, Ед/л	317 [258; 451]
Терапия ГКС, n (%)	133 (94,3)
Суммарная доза ГКС за время госпитализации*, мг	197 [121; 325]
Терапия МАБ, n (%)	35 (27,6)
Процент поражения по КТ, %	30 [20; 45]
Степень по КТ, n (%)	
0	2 (1,4)
1	49 (34,8)
2	68 (48,2)
3	17 (12,1)
4	5 (3,5)
Койко-дни, дни	14 [12; 17]
Лечение в ОА и Р, n (%)	5 (3,7)

**Примечание:** ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ—индекс массы тела; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ГКС — глюкокортикостероиды; \* — доза ГКС представлена в перерасчете на дексаметазон; КТ — компьютерная томография; ОА и Р — отделение анестезиологии и реанимации; МАБ — препараты моноклональных антител.



**Рисунок 1.** Характеристика нарушений углеводного обмена, выявленных в постковидном периоде у пациентов, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести.

**Примечание:** ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; АДА — Американская диабетическая ассоциация; НУО — нарушения углеводного обмена; СД — сахарный диабет; розовый цвет на графике — пациенты без НУО; голубой цвет на графике — уровень глюкозы плазмы крови или уровень гликированного гемоглобина соответствуют критериям СД; фиолетовый цвет на графике — отклонение от нормальных показателей углеводного обмена.

В постковидном периоде в интервале от 6 до 18 мес после перенесенного COVID-19 (медиана визита составила 7 [6; 10] мес) был обследован 141 больной без указаний в анамнезе на НУО при поступлении в инфекционный стационар. По результатам обследования в постковидном периоде повышение уровня  $HbA_{1c}$  более 6,5% было выявлено у 7 больных (4,9%), уровень глюкозы плазмы крови натощак, равный и превышающий 7,0 ммоль/л, был обнаружен еще у 2 обследованных (1,4%). У 38 (29,6%) больных уровень гликемии и/или  $HbA_{1c}$  отклонялся от нормальных значений согласно критериям ВОЗ. Вместе с тем при использовании критериев АДА количество больных с НУО в виде предиабета было значимо больше и составило 84 (59,6%) человека. Данные о НУО в постковидном периоде представлены на рис. 1.

Результаты обследования больных в постковидном периоде представлены в табл. 2. Для сравнительного анализа в соответствии с критериями ВОЗ пациенты разделены на группы «Больные с НУО» и «Больные без НУО».

Как видно из представленных данных, больные с НУО были старше ( $p=0,024$ ), чем больные с нормальным уровнем гликемии. Также среди этих больных чаще встречалась артериальная гипертензия ( $p<0,001$ ). В постковидном периоде больные с НУО имели больший ИМТ по сравнению с больными без НУО, который соответственно составил 29,8 [26,3; 33,4] и 27,9 [25,7; 31,0] кг/м<sup>2</sup>, однако по встречаемости ожирения и избыточной массы тела больные не отличались ( $p=0,105$ ). У 60 больных (42,5%) выявлена прибавка массы тела, в том числе прибавка массы тела на 5% и более была установлена у 31 (22,0%) пациента. Однако количество лиц со значимой прибавкой массы тела не отличалось в исследуемых группах.

**Таблица 2.** Характеристика пациентов с нарушениями углеводного обмена и пациентов без них в постковидном периоде

Параметры	Пациенты с НУО (n=47)	Пациенты без НУО (n=94)	P
Пол ж, n (%)	27 (57,4)	50 (53,1)	0,215
Возраст, лет	60 [52; 65]	56 [47; 65]	0,024
ГБ, n (%)	37 (78,7)	46 (48,9)	<0,001
ИБС, n (%)	8 (17,0)	9 (9,6)	0,173
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,8 [26,3; 33,4]	27,9 [25,7; 31,0]	0,048
Норма, n (%)	6 (12,8)	22 (23,4)	
Избыточная масса тела, n (%)	18 (38,3)	42 (44,7)	
Ожирение, n (%):	23 (48,9)	30 (31,9)	0,105
1-й степени	16 (34,0)	24 (25,5)	
2-й степени	6 (12,8)	6 (6,4)	
3-й степени	1 (2,1)	0 (0)	
Прибавка массы тела более 5%, n (%)	11 (23,4)	20 (21,2)	0,774
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,2 [5,7; 6,6]	5,2 [4,9; 5,6]	<0,001
$HbA_{1c}$ , %	6,0 [5,7; 6,3]	5,6 [5,4; 5,8]	<0,001
Инсулин, мкМЕ/мл	10,9 [8,9; 15,9]	9,5 [6,1; 14,3]	0,042
НОМА-IR	2,98 [2,28; 3,91]	1,94 [1,42; 2,92]	0,001
НОМА-IR $\geq 2,7$ , n (%)	19 (40,4)	22 (23,4)	0,012

**Примечание:** ГБ — гипертоническая болезнь; НУО — нарушения углеводного обмена; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела;  $HbA_{1c}$  — гликированный гемоглобин; НОМА-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance.

При оценке лабораторных параметров были выявлены различия по уровню базального инсулина ( $p=0,042$ ) и значению индекса HOMA-IR ( $p=0,012$ ) между группами. Значения индекса HOMA-IR у больных с НУО и пациентов с нормальным уровнем гликемии представлены на рис. 2. Необходимо отметить, что среди больных с НУО у 19 человек в постковидном периоде выявлено повышение индекса HOMA-IR, более или равное 2,7, что значимо чаще встречалось по сравнению с лицами с нормальным уровнем глюкозы ( $p=0,012$ ).

С учетом выявленных в постковидном периоде НУО, дополнительно был проведен анализ течения острого периода COVID-19 для данных больных (табл. 3).

Как видно из представленных в табл. 3 данных, в остром периоде COVID-19 пациенты не различались по ИМТ ( $p=0,124$ ). В то же время, при сопоставлении данных лабораторного исследования больных в остром периоде COVID-19, у больных с НУО был выше уровень СРБ ( $p=0,007$ ), однако значения концентраций других острофазных белков были одинаковы ( $p>0,05$ ). Необходимо отметить, что больные

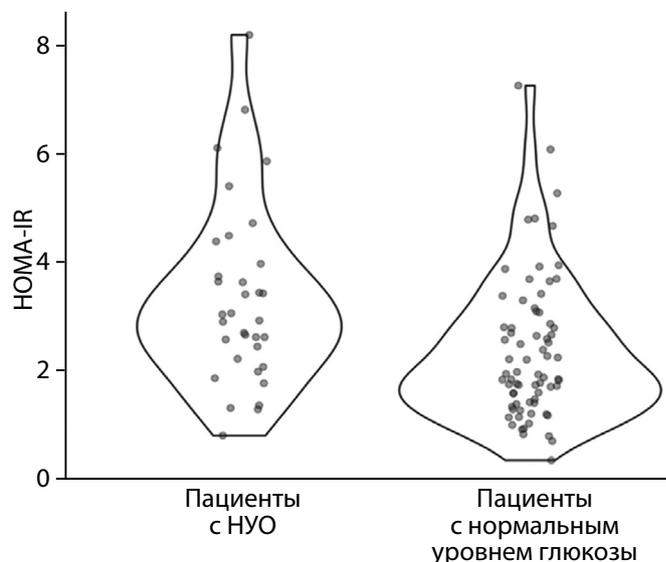


Рисунок 2. Значение индекса HOMA-IR у больных с нарушениями углеводного обмена и пациентов с нормальным уровнем глюкозы плазмы крови.

Примечание: НУО — нарушения углеводного обмена; HOMA-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance.

Таблица 3. Сравнительная характеристика острого периода COVID-19 больных с нарушениями углеводного обмена и больных без них, выявленных в постковидном периоде.

Параметры	Пациенты с НУО (n=47)	Пациенты без НУО (n=94)	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,4 [26,1; 32,7]	27,9 [24,9; 30,6]	0,124
Норма, n (%)	9 (19,1)	26 (27,6)	
Избыточная масса тела, n (%)	18 (38,3)	39 (41,5)	
Ожирение, n (%):	20 (42,6)	29 (30,9)	0,328
1-й степени	13 (27,7)	23 (24,5)	
2-й степени	6 (12,8)	6 (6,4)	
3-й степени	1 (2,1)	0 (0)	
Максимальный уровень глюкозы при случайном определении во время госпитализации, ммоль/л	10,0 [7,8; 12,9]	8,4 [6,6; 10,8]	0,019
Уровень гликемии выше 11,0 ммоль/л при случайном определении во время госпитализации, n (%)	18 (38,2)	20 (21,2)	0,032
СРБ, мг/л	92,2 [40,4; 135]	44,2 [23,2; 103]	0,007
Ферритин, нг/мл	634 [205; 874]	424 [263; 700]	0,448
ЛДГ, Ед/л	262 [209; 359]	231 [201; 289]	0,110
Получали инсулин, n (%)	13 (27,6)	20 (21,2)	0,335
Получали МАБы, n (%)	11 (23,4)	24 (25,5)	0,725
Получали ГКС, n (%)	41 (87,2)	80 (85,1)	0,606
Суммарная доза*, мг	157 [94; 277]	231 [131; 350]	0,075
Процент поражения легких по КТ, %	30 [21; 45]	32 [20; 45]	0,950
Степень по КТ, n (%)			
0	1 (2,1)	1 (1,1)	
1	17 (36,2)	32 (34,0)	0,845
2	21 (44,7)	47 (50,0)	
3	7 (14,9)	10 (10,6)	
4	1 (2,1)	4 (4,3)	
Койко-дни, дни	15 [12; 16]	14 [12; 18]	0,814

Примечание: НУО — нарушения углеводного обмена; ИМТ — индекс массы тела; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МАБы — препараты моноклональных антител; ГКС — глюкокортикостероиды; \* — доза ГКС представлена в перерасчете на дексаметазон; КТ — компьютерная томография.

были сопоставимы по степени поражения легочной ткани и длительности госпитализации, а также суммарной дозе ГКС, полученной за время госпитализации ( $p=0,075$ ).

Анализ уровня гликемии во время госпитализации позволил выявить более высокие максимальные значения концентрации глюкозы в плазме крови при случайном определении у больных с НУО по сравнению с больными с нормальным уровнем глюкозы в постковидном периоде: 10,0 [7,8; 12,9] ммоль/л и 8,4 [6,6; 10,8] ммоль/л ( $p=0,019$ ) соответственно и более частую встречаемость гликемии выше 11,1 ммоль/л при случайном определении, чем у больных без НУО ( $p=0,032$ ). При анализе терапии не было выявлено различий в дозах ГКС, получаемых больными за время госпитализации ( $p=0,075$ ).

По результатам корреляционного анализа выявлена положительная связь между значением индекса HOMA-IR и ИМТ у больных как в остром ( $p<0,001$ ;  $r=0,389$ ), так и в постковидном периоде ( $r=0,412$ ;  $p<0,001$ ). Уровень  $HbA_{1c}$  положительно коррелировал со значением ИМТ как в остром периоде COVID-19 ( $p=0,019$ ,  $r=0,202$ ), так и в постковидном периоде ( $r=0,242$ ;  $p=0,004$ ).

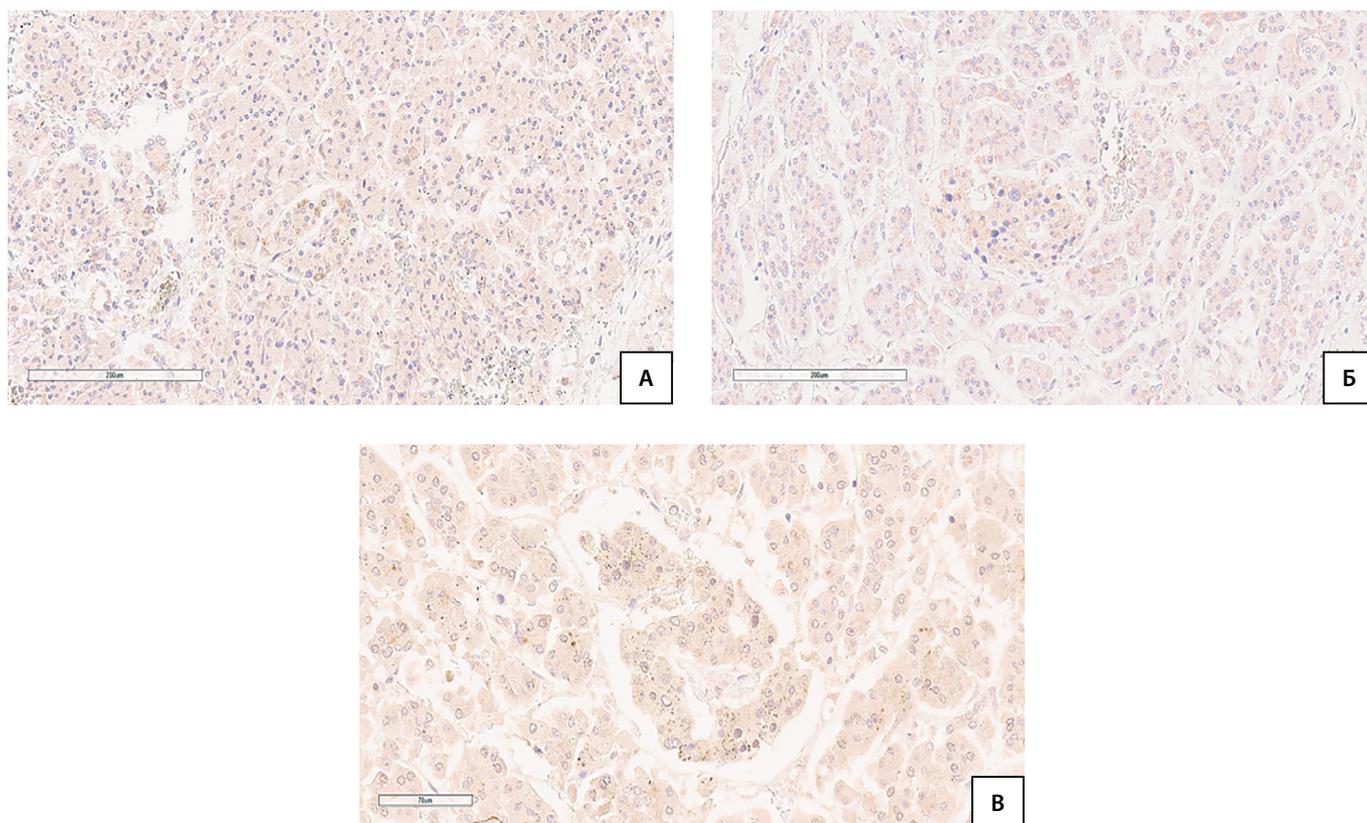
#### Результаты морфологического исследования

Медиана возраста умерших больных составила 73 [65; 82] года, среди исследуемой группы 86 были мужчинами (43,7%). При гистологическом исследовании ткани ПЖ у 43 пациентов выявлены признаки хронического панкреатита, вне обострения.

Получены отличия по частоте некроза ПЖ у пациентов, умерших во 2-ю и 3-ю волну госпитализации: фокусы некроза были выявлены у 6 из 129 пациентов 2-й волны (4,7%) и 8 из 81 пациента 3 волны (9,9%). Белковое содержание в протоках ПЖ было обнаружено у 16 из 129 пациентов 2-й волны (12,4%) и 17 из 81 пациента 3-й волны (21%). Расширенные протоки выявлены у 23 из 129 пациентов 2-й волны (17,8%) и 16 из 81 пациента 3-й волны (19,8%).

Выявлена положительная корреляционная связь между возрастом пациента и степенью липоматоза, фиброза, суммарного показателя липоматоза и фиброза, а также степени хронического повреждения. Таким образом, липоматоз являлся не столько специфическим показателем альтерации ПЖ, сколько показателем дегенеративно-дистрофического процесса, прогрессирующего с возрастом.

При ИГХ-исследовании ткани ПЖ выявлено окрашивание клеток островков Лангерганса антителами к SARS-CoV-2 spike protein, DPP4 и ACE2. Доля к SARS-CoV-2 spike protein позитивных клеток островков Лангерганса пациентов 2-й волны составила 1,85 [0–15,4]%, 3-й волны — 11,1 [5,3–14,8]%. Доля ACE2 позитивных клеток островков Лангерганса пациентов 2-й волны: 0,4 [0–1,7]%, 3-й волны — 0%. Доля DPP4 позитивных клеток островков Лангерганса пациентов 2-й волны: 0,5 [0–0,8]%, 3-й волны — 0 [0–0,4] (рис. 3). При сравнении значений не выявлено значимых различий в экспрессии SARS-CoV-2 spike protein, DPP4 и ACE2 между пациентами 2-й и 3-й волн. Экспрессия SARS-CoV-2 spike protein, DPP4 и ACE2 в экзокринной части ПЖ в среднем не превышала 1% клеток.



**Рисунок 3.** А) Цитоплазматическое окрашивание клеток эндокринной части поджелудочной железы SARS-CoV-2 spike protein; Б) цитоплазматическое мелкогранулярное окрашивание эндокринной части поджелудочной железы ACE2; В) цитоплазматическое мелкогранулярное окрашивание эндокринной части поджелудочной железы DPP4

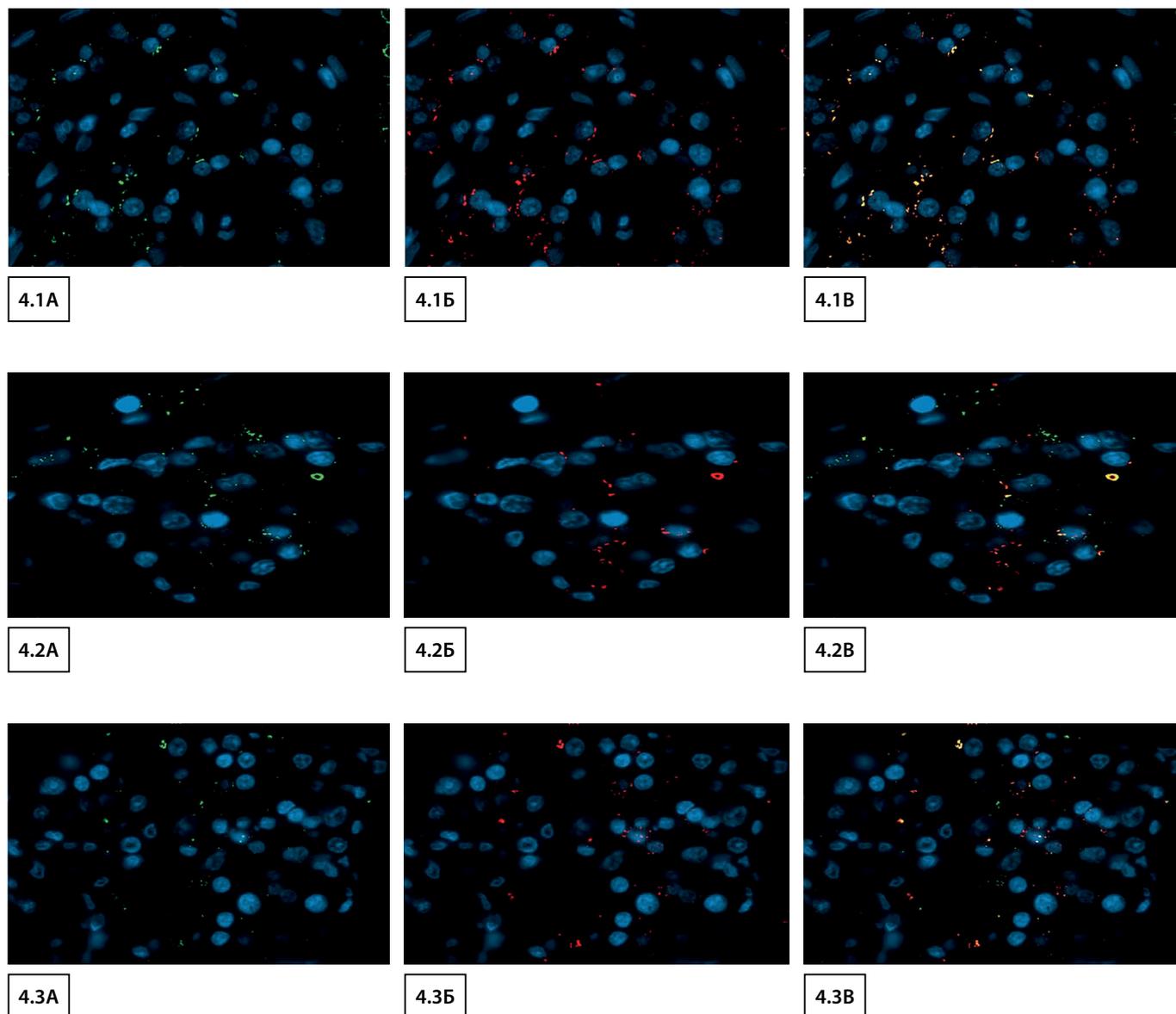


Рисунок 4. Флуоресцентная микроскопия с двойной меткой, увеличение  $\times 680$ :

- 4.1 Экспрессия SARS-CoV-2 spike protein в эндокринной части поджелудочной железы: А) зеленый сигнал — распределение антитела SARS-CoV-2 spike protein; Б) красный сигнал — распределение антитела к инсулину; В) желтый сигнал — ко-локализация SARS-CoV-2 и инсулина.
- 4.2. Экспрессия DPP4 в эндокринной части поджелудочной железы: А) зеленый сигнал — распределение антитела ACE2; Б) красный сигнал — распределение антитела к инсулину; В) желтый сигнал — ко-локализация ACE2 и инсулина.
- 4.3. Экспрессия SARS-CoV-2 spike protein, DPP4 и ACE2 в эндокринной части поджелудочной железы: А) зеленый сигнал — распределение антитела DPP4; Б) красный сигнал — распределение антитела к инсулину; В) желтый сигнал — ко-локализация DPP4 и инсулина.

Дополнительно, произведено иммунофлуоресцентное исследование с двойной меткой, результаты которого позволили выявить ко-локализацию инсулина-SARS-CoV-2 spike protein, инсулина-DPP4 и инсулина-ACE2 (рис. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день накоплено и систематизировано большое количество данных, отражающих повышение риска и встречаемости НУО в постковидном периоде. Так, по данным метаанализа Т. Zhang и соавт., включившего 40 млн участников и 200 000 случаев выявленного СД, отмечен повышенный в 1,62 [1,45–1,80] раза относительный риск развития СД после перенесенного COVID-19 в разные временные сроки [18]. Аналогичные результаты были получены

в ретроспективном когортном анализе, проведенном в Германии и включившем данные 35 865 пациентов в постковидном периоде с медианой наблюдения 119 дней. Было выявлено, что у лиц с перенесенным COVID-19 наблюдалась повышенная заболеваемость СД 2 типа по сравнению с пациентами, перенесшими другие ОРВИ верхних дыхательных путей (15,8 против 12,3 на 1000 человеко-лет) [19]. Интересными представляются и данные проспективного исследования В.У. Keerthi и соавт.: из ста пациентов без ранее известного СД в анамнезе в остром периоде COVID-19 у 42% были выявлены НУО, а в группе без НУО у 10,3% спустя 3 мес после выписки из стационара развился предиабет, а у 13,8% больных — СД 2 типа [20].

Говоря о результатах отечественных исследований, при проспективном наблюдении пациентов развитие

СД через 52±2 недели после выписки из инфекционного стационара зарегистрировано у 7,24% всех обследованных больных без СД в анамнезе [21].

В настоящем проспективном исследовании при наблюдении в динамике спустя 6–18 мес после выписки у лиц без известных на момент госпитализации НУО отмечены случаи впервые выявленного СД 2 типа (6,3%), а также высокая встречаемость отклонений показателей углеводного обмена от нормальных значений как по критериям АДА (59,6%), так и по критериям ВОЗ (26,9%). Учитывая патогенез СД 2 типа, логично предположить, что для больных с НУО должна быть характерна инсулинорезистентность. Однако, несмотря на более высокий уровень базального инсулина и значение индекса HOMA-IR у пациентов с НУО, лишь у 40,4% из них индекс HOMA-IR превышал 2,7, а у остальных 60% показатель находился в пределах нормальных значений. Учитывая тот факт, что у больных с последующим появлением НУО степень тяжести COVID-19, длительность госпитализации и даже суммарная доза ГКС не отличались от данных показателей у лиц с нормальным уровнем глюкозы, целесообразен поиск дополнительных механизмов развития гипергликемии.

В связи с этим, был проанализирован морфологический материал пациентов, умерших в острый период COVID-19. Полученные нами результаты свидетельствуют об экспрессии SARS-CoV-2 spike protein в эндокринной части ПЖ и подтверждаются мировыми данными. Так, SARS-CoV-2 был идентифицирован в островках Лангерганса не только ИГХ-методом, но и с помощью методов RT-PCR, электронной микроскопии и гибридизации *in situ* [4, 5, 22]. В то же время на сегодняшний день нет окончательной позиции относительно экспрессии ACE2 и DPP4 и других составляющих рецепторного аппарата, способствующих интернализации эндокринной части ПЖ вирусом [8–11, 23]. Согласно полученным нами данным, экспрессия трансмембранных переносчиков ACE2 и DPP4 в островках Лангерганса была представлена минимально. В то же время, выявленная ко-локализация SARS-CoV-2 spike protein и его белков-переносчиков с инсулином позволяет предположить интернализацию именно эндокринного аппарата ПЖ вирусом.

Важно отметить, что все больше внимания уделяется роли и других рецепторов, выступающих в роли кофакторов для ACE-2 зависимого механизма проникновения вируса в клетку, а именно трансмембранной протеазы серина 2 типа (TMPRSS2), трансферриновым рецепторам (TRFC и нейропину 1 (NRP1)). Данные трансмембранные рецепторы экспрессируются в β-клетках, по данным ряда авторов [11, 24], что может объяснять тропность SARS-CoV-2 к эндокринному аппарату ПЖ.

Ассоциированное прямое цитотоксическое повреждение β-клеток, возможно, сказывается на их секреторной функции и обеспечивает отсутствие выраженной гиперинсулинемии в постковидном периоде.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают ранее опубликованные зарубежными авторами, свидетельствующие об экспрессии белков вируса SARS-CoV-2 в ПЖ, и апоптозе β-клеток, ассоциированном с прямым поражением эндокринного

аппарата [7, 8, 9]. Дополнительно к вышесказанному, иммунологические сдвиги и гиперцитокинемия, характерные для острого периода COVID-19, могут представлять собой дополнительные важные факторы, приводящие к развитию инсулинорезистентности, гиперстимуляции β-клеток с последующей их дисфункцией [25, 26]. Однако механизмы повреждения островков Лангерганса при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, остаются до конца не изученными и требуют проведения дальнейших исследований.

#### Ограничения исследования

Одним из ограничений исследования можно считать отсутствие данных об уровне HbA<sub>1c</sub> в острый период COVID-19, а также концентрации инсулина в сыворотке крови до начала и на фоне терапии ГКС. Дополнительно, в данном исследовании в постковидном периоде не проводился пероральный глюкозотолерантный тест, использование которого могло повлиять на показатели встречаемости НУО.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе проведенного исследования данные указывают на высокую встречаемость НУО в отдаленном периоде COVID-19, патогенез которых, вероятно, имеет многофакторный характер и требует детального изучения. В частности, развитие нарушенный метаболизма глюкозы может быть обусловлено как прямым цитотоксическим действием SARS-CoV-2, так и иммунопосредованной гиперстимуляцией β-клеток с развитием в последующем их дисфункции. Дополнительно, нельзя исключить и вклад терапии ГКС в развитие инсулинорезистентности и глюкозотоксичности, что диктует необходимость проведения дальнейших проспективных исследований с целью усовершенствования подходов комплексной терапии COVID-19.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Каронова Т.Л. — разработка концепции исследования, финальное редактирование текста; Митрофанова Л.Б. — разработка концепции исследования, анализ морфологического материала, редактирование текста; Михайлова А.А., Лагутина Д.И., — сбор литературного материала, сбор и анализ научного материала, написание текста; Воробьева О.М. — сбор и обработка научного материала, написание текста; Воробьева О.М. — сбор и обработка гистологического материала, морфометрия, статистический анализ написание текста; Григорьева Д.О., Стерхова К.А. — морфометрия; Малько В.А., Михеева А.Г. — сбор научного материала, написание текста; Шляхто Е.В. — разработка концепции исследования.

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

- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Clarke SA, Abbara A, Dhillo WS. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology.* 2022;163(1):bqab203. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bqab203>
- Mirza SA, Sheikh AAE, Barbera M, et al. COVID-19 and the endocrine system: A review of the current information and misinformation. *Infect Dis Rep.* 2022;14(2):184-197. doi: <https://doi.org/10.3390/idr14020023>
- Millette K, Cuala J, Wang P, et al. SARS-CoV2 infects pancreatic beta cells in vivo and induces cellular and subcellular disruptions that reflect beta cell dysfunction. Preprint. *Res Sq.* 2021;rs.3.rs-592374. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-592374/v1>
- Coate KC, Cha J, Shrestha S, et al. SARS-CoV-2 Cell entry factors ACE2 and TMPRSS2 are expressed in the microvasculature and ducts of human pancreas but are not enriched in  $\beta$  cells. *Cell Metab.* 2020;32(6):1028-1040.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.006>
- Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell Stem Cell.* 2020;27(1):125-136.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.06.015>
- Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-199. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
- Liu F, Long X, Zhang B, et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(9):2128-2130.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>
- Fignani D, Licata G, Brusco N, et al. SARS-CoV-2 receptor angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) is expressed in human pancreatic  $\beta$ -Cells and in the human pancreas microvasculature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;(11). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.596898>
- Coate KC, Cha J, Shrestha S, et al. SARS-CoV-2 cell entry factors ACE2 and TMPRSS2 are expressed in the microvasculature and ducts of human pancreas but are not enriched in  $\beta$  cells. *Cell Metab.* 2020;32(6):1028-1040.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.006>
- Steenblock C, Richter S, Berger I, et al. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nat Commun.* 2021;12(1):3534. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23886-3>
- Cure E, Cumar M. COVID-19 may affect the endocrine pancreas by activating Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>exchanger 2 and increasing lactate levels. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1167-1168. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01307-4>
- Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003;40(3):209-294. doi: <https://doi.org/10.1080/713609354>
- Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa011. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa011>
- Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-onset diabetes in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(8):789-790. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2018688>
- Rey-Reñones C, Martínez-Torres S, Martín-Luján FM, et al. Type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A narrative review. *Biomedicines.* 2022;10(9):2089. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092089>
- Govender N, Khaliq OP, Moodley J, Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(4):629-634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.04.004>
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-232. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- Zhang T, Mei Q, Zhang Z, et al. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2022;20(1):444. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02656-y>
- Rathmann W, Kuss O, Kostev K. Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19. *Diabetologia.* 2022;65(6):949-954. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05670-0>
- Shestakova M, Kononenko I, Kalmykova Z, et al. Glycated hemoglobin level dynamics in COVID-19 survivors: 12 months follow-up study after discharge from hospital. *PLoS One.* 2022;17(11):e0275381. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275381>
- Millette K, Cuala J, Wang P, Marks C, et al. SARS-CoV2 infects pancreatic beta cells in vivo and induces cellular and subcellular disruptions that reflect beta cell dysfunction. Preprint. *Res Sq.* 2021;rs.3.rs-592374. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-592374/v1>
- Geravandi S, Mahmoudi-Aznaveh A, Azizi Z, et al. SARS-CoV-2 and pancreas: a potential pathological interaction? *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(11):842-845. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.07.004>
- Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic  $\beta$  cells and elicits  $\beta$  cell impairment. *Cell Metab.* 2021;33(8):1565-1576.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.013>
- Keerthi BY, Sushmita G, Khan EA, et al. New onset diabetes mellitus in post-COVID-19 patients. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(10):5961-5968. doi: [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_316](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_316)
- Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab.* 2021;3(6):774-785. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00407-6>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Михайлова Арина Алексеевна**, клинический ординатор [Arina A. Mikhailova, clinical resident]; адрес: Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2 [address: 2 Akkuratova street, 197341 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6066-3525>; eLibrary SPIN: 8835-5931; e-mail: armikhaylova@yandex.ru

**Каронова Татьяна Леонидовна**, д.м.н., гл.н.с., профессор [Tatiana L. Karonova, PhD, chief researcher, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; Scopus Author ID: 55812730000; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

**Лагутина Дарья Ивановна**, клинический ординатор [Daria I. Lagutina, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6198-5278>; eLibrary SPIN: 7481-3915; e-mail: daria.lagutina.i@yandex.ru

**Воробьева Ольга Михайловна**, к.м.н., ассистент [Olga M. Vorobeva, PhD, Assistant]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1349-7349>; Scopus Author ID: 57205331117; eLibrary SPIN: 3327-7617; e-mail: olgarasp@yandex.ru

**Малько Валерия Алексеевна**, аспирант [Valeriya A. Malko, PhD student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>; Scopus Author ID: 57280835300; eLibrary SPIN: 3205-1512; e-mail: malko\_va@almazovcentre.ru.

**Михеева Анна Геннадьевна**, аспирант [Anna G. Mikheeva, PhD student]; <https://orcid.org/0000-0002-1478-6580>; eLibrary SPIN: 9080-1407; e-mail: Mikheeva\_AG@almazovcentre.ru

**Григорьева Дарья Олеговна**, ординатор [Daria O. Grigoreva, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7381-3286>; e-mail: meed1k@mail.ru

**Стерхова Ксения Анатольевна**, ординатор [Ksenia A. Sterkhova, clinical resident];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0623-0040>; e-mail: [ks.sterhova@gmail.com](mailto:ks.sterhova@gmail.com)

**Черникова Алёна Тимуровна**, младший научный сотрудник [Alyona T. Chernikova, junior researcher];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4878-6909>; eLibrary SPIN: 6051-7214; e-mail: [arabicaa@gmail.com](mailto:arabicaa@gmail.com)

**Митрофанова Любовь Борисовна**, д.м.н., доцент, гл.н.с. [Lubov B. Mitrofanova, PhD, chief researcher, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0735-7822>; Scopus Author ID: 6603104513; eLibrary SPIN: 638012; e-mail: [lubamitr@yandex.ru](mailto:lubamitr@yandex.ru)

**Шляхто Евгений Владимирович**, д.м.н., академик РАН [Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, Academician of the RAS];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>; Researcher ID: A-6939-2014; Scopus Author ID: 16317213100;

eLibrary SPIN: 6679-7621; e-mail: [e.shlyakhto@almazovcentre.ru](mailto:e.shlyakhto@almazovcentre.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Каронова Т.Л., Михайлова А.А., Лагутина Д.И., Воробьева О.М., Григорьева Д.О., Стерхова К.А., Малько В.А., Михеева А.Г., Черникова А.Т., Митрофанова Л.Б., Шляхто Е.В. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19: клинико-морфологическое исследование // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 515-525. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13041>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Karonova TL, Mikhailova AA, Lagutina DI, Vorobeva OM, Grigoreva DO, Sterkhova KA, Malko VA, Mikheeva AG, Chernikova AT, Mitrofanova LB, Shlyakhto EV. Glucose metabolism disorders associated with COVID-19: clinical and morphological study. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):515-525. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13041>

## ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© Ф.О. Ушанова<sup>1</sup>, Т.Ю. Демидова<sup>1</sup>, Т.Н. Короткова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Распространенность гестационного сахарного диабета (ГСД) стремительно растет, вместе с чем меняется типичный портрет беременной с данным заболеванием. Частое выявление ГСД на ранних сроках беременности обуславливает высокий интерес к изучению новых механизмов его развития.

**ЦЕЛЬ.** Оценка состояния инкретинового ответа, основанного на анализе секреции глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1), глюкагона, инсулина и С-пептида, у беременных с разным сроком развития ГСД.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Одноцентровое проспективное сравнительное неконтролируемое исследование, включавшее беременных с ГСД, разделенных на 2 группы в зависимости от срока развития заболевания: 1-я группа — беременные, которым диагноз установлен на сроке <24 нед гестации (n=65), 2-я группа — на сроке ≥24 нед гестации (n=26). Всем пациентам проводился комплекс диагностических мероприятий, включавший нагрузочный тест с определением ГПП-1, глюкагона, инсулина, С-пептида до и после смешанного завтрака, оценку инсулинорезистентности. Части беременных с ГСД произведен мониторинг глюкозы с применением системы FreeStyle Libre Flash (Abbott Diabetes Care Ltd., UK).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Общая численность исследуемых — 91 пациентка. Средний возраст составил 32,05±5,6 (ДИ 95% 30,9; 33,2) года. Беременные обеих групп были сопоставимы по возрасту, массе тела и уровню гликемии на момент установки диагноза. Базальный уровень инсулина крови в общей группе составил 7,2 [4,9; 12,1] мкМЕ/мл, С-пептида — 1,5 [1,2; 2,2] нг/мл, глюкагона — 70,1 [56,2; 100,0] пг/мл, ГПП-1 — 1,16 [0,94; 1,22] нг/мл. У 31% женщин показатель НОМА-IR составил ≥2,7. Базальный уровень глюкагона был достоверно выше в группе раннего развития ГСД: 70,9 [57,7; 109,2] пг/мл против 61,7 [46,6; 87] пг/мл, p=0,04. В обеих группах беременных снижение секреции глюкагона не было статистически значимым, у большинства отмечался парадоксальный прирост секреции глюкагона. При оценке динамики ГПП-1 достоверный прирост показателя выявлен только в 1-й группе: Δ ГПП-1 0,15 [-0,07; 0,96], p<0,01. Во 2-й — динамика показателя оказалась статистически не значимой (p=0,2). Выявлена отрицательная корреляция прироста ГПП-1 с MAGe (r=-0,4, p<0,05), индексом лабильности гликемии LI (r=-0,4, p<0,05) и J-индексом (r=0,4, p<0,05).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлено сохранение физиологической секреции инсулина и С-пептида в виде удовлетворительного прироста показателей после пищевой нагрузки. Выявлено нарушение постпрандиального подавления секреции глюкагона. Прирост ГПП-1 в ответ на пищевую нагрузку был нарушен в случае развития ГСД на сроке беременности ≥24 нед.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гестационный сахарный диабет; беременность; инсулинорезистентность; ГПП-1; глюкагон; инсулин; вариабельность гликемии; инкретины

## FEATURES OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE ENTEROPANCREATIC HORMONAL SYSTEM IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

© Fatima O. Ushanova<sup>1\*</sup>, Tatiana Y. Demidova<sup>1</sup>, Tatiana N. Korotkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** The prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) is growing rapidly, along with which the typical portrait of a pregnant woman with this disease is changing. Frequent detection of GDM in the early stages of pregnancy causes a high interest in the study of new mechanisms of its development.

**AIM:** Evaluation of the state of the incretin response based on the analysis of the secretion of GLP-1, glucagon, insulin and c-peptide in pregnant women with different periods of GDM development.

**MATERIALS AND METHODS:** A single-center prospective comparative uncontrolled study that included pregnant women with GSD, divided into 2 groups depending on the duration of the disease: group 1 — pregnant women who were diagnosed at <24 weeks of gestation (n=65), group 2 — at ≥24 weeks of gestation (n=26). All patients underwent a set of diagnostic measures, including a stress test with the determination of GLP-1, glucagon, insulin, c-peptide before and after a mixed breakfast, and an assessment of insulin resistance. Glucose monitoring was performed for pregnant women with GSD using the FreeStyle Libre Flash system (Abbott Diabetes Care Ltd., UK).



**RESULTS:** The total number of subjects was 91. The average age was  $32.05 \pm 5.6$  (95% CI 30.9; 33.2) years. Pregnant women of both groups were comparable in age, body weight and glycemic level at the time of diagnosis. The basal blood insulin level in the general group was  $7.2 [4.9; 12.1]$   $\mu\text{me/ml}$ , C-peptide —  $1.5 [1.17; 2.24]$   $\text{ng/m}$ , glucagon —  $70.1 [56.2; 100]$   $\text{pg/ml}$ , GLP-1 —  $1.16 [0.94; 1.22]$   $\text{ng/ml}$ . In 31% For women, the HOMA-IR index was  $\geq 2.7$ . The basal level of glucagon was significantly higher in the group of early development of GSD:  $70.9 [57.7; 109.2]$   $\text{pg/ml}$  versus  $61.7 [46.6; 87]$   $\text{pg/ml}$ ,  $p=0.04$ . In both groups of pregnant women, the decrease in glucagon secretion was not statistically significant, most had a paradoxical increase in glucagon secretion. When assessing the dynamics of GPP-1, a significant increase in the indicator was detected only in the 1st group:  $\Delta$  GPP-1  $0.15 [-0.07; 0.96]$ ,  $p < 0.01$ . In the second, the dynamics of the indicator was not statistically significant ( $p=0.211$ ). Negative correlation of the increase in GLP-1 with MAGE ( $r=-0.34$ ,  $p < 0.05$ ), glycemic lability index LI ( $r=-0.4$ ,  $p < 0.05$ ) and J-index ( $r=0.44$ ,  $p < 0.05$ ) was revealed.

**CONCLUSION:** The preservation of the physiological secretion of insulin and c-peptide in the form of a satisfactory increase in indicators after a food load was established. A violation of postprandial suppression of glucagon secretion was revealed. The increase in GPP-1 in response to food loading was disrupted in the case of the development of GSD during pregnancy  $\geq 24$  weeks.

**KEYWORDS:** gestational diabetes mellitus; pregnancy; insulin resistance; GLP-1; glucagon; insulin; glycemic variability; incretins

## ОБОСНОВАНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД) [1].

Предполагается, что ГСД поражает до 13% беременных женщин во всем мире, причем, по многочисленным данным, его распространенность продолжает стремительно расти. Согласно данным Международной диабетической федерации (IDF), от матерей с различными формами нарушений углеводного обмена, более 80% из которых составлял ГСД, за 2021 г. родилось более 21 млн детей [2]. При этом показатели распространенности в разных странах варьируют, так как используются разные подходы к выявлению и диагностике данного заболевания. Это связано с тем, что до настоящего времени в международном профессиональном сообществе не приняты единые критерии определения ГСД и принципы проведения скрининговых мероприятий, что, несомненно, сказывается на отсутствии общей эпидемиологической характеристики данной проблемы и представления о клиническом портрете беременной с ГСД. Однако по мере внедрения новых, более строгих критериев диагностики в ряде стран четко прослеживается увеличивающаяся тенденция к выявляемости заболевания с 2–4 до 7–22% [3, 4].

Гипергликемия во время беременности представляет потенциальную опасность для состояния матери и ребенка, а отсутствие строгого контроля при ГСД может быть связано с серьезными последствиями, в том числе отдаленными [5]. Так, метаболические сдвиги при ГСД могут играть роль в развитии многоводия, материнского травматизма при родах крупным плодом, преэклампсии, увеличении частоты кесарева сечения, слабости родовой деятельности и других осложнений [6]. В последующем у женщин с ГСД повышается вероятность развития кардиометаболических расстройств, таких как СД 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [7–10]. А к перинатальным рискам некомпенсированного ГСД относят в первую очередь диабетическую фетопатию, основным проявлением которой является макросомия, а также респираторный дистресс-синдром (РДС), неонатальную гипогликемию, полицитемию, гипербилируби-

немию и другие [11–14]. Помимо этого, дети, перенесшие хроническую гипергликемию во внутриутробном периоде, подвержены повышенному риску развития СД2, ССЗ, а также ожирения и других состояний, сопровождающихся инсулинорезистентностью (ИР), в более позднем возрасте [15].

Существующая на сегодняшний день проблема управления ГСД и предотвращения развития его осложнений в определенной степени связана с недостаточным пониманием механизмов развития заболевания, особенно развивающегося на ранних сроках беременности. Известно, что любая беременность сама по себе является «диабетогенным» состоянием, обусловленным изменением углеводного метаболизма с нарастанием ИР на фоне повышения выработки плацентой гормонов с контринсулярной активностью и компенсаторной гиперинсулинемии [16]. Предполагается, что в таких условиях для поддержания нормогликемии происходит увеличение его секреции клетками поджелудочной железы (ПЖЖ) на 200–250% [17]. То есть беременность может являться мощным физиологическим стимулом для экспансии  $\beta$ -клеток ПЖЖ, способным компенсировать относительный дефицит инсулина, что подтверждалось в некоторых экспериментальных работах. Так, в исследовании S. Rieck и соавт. изучение механизмов, потенциально способствующих увеличению секреции инсулина в популяции беременных крыс, показало, что в этот период увеличивается пролиферация клеток ПЖЖ в 3–4 раза и достигает пика примерно через две трети срока беременности. Данный процесс сопровождается гипертрофией, гиперплазией, неогенезом и снижением апоптоза  $\beta$ -клеток [18].

Однако в ряде случаев резервные возможности ПЖЖ оказываются ограниченными, что проявляется в неспособности  $\beta$ -клеток компенсировать повышенные потребности организма в инсулине и развитие гипергликемии. Среди возможных механизмов недостаточности  $\beta$ -клеток ПЖЖ могут выступать некоторые дефекты инсулинового аппарата, генетические нарушения образования, секреции или действия инсулина. Также, принимая во внимание патофизиологическое сходство ГСД с СД2, в качестве одной из возможных причин развития гестационных нарушений углеводного обмена обсуждается неадекватный ответ в системе инкретиновых гормонов, вырабатыва-

ющихся в кишечнике. Инкретиновые пептиды, такие как глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), играют важную роль в гомеостазе глюкозы, поскольку они усиливают глюкозозависимую стимуляцию инсулина и подавляют секрецию глюкагона, снижают резистентность к инсулину, а также ингибируют апоптоз и потенциально стимулируют пролиферацию  $\beta$ -клеток. Рецепторы ГПП-1 экспрессируются в множестве тканей-мишеней организма, что обуславливает широкий диапазон плейотропных эффектов данных молекул [19]. Так, инкретиновые эффекты обеспечивают положительное влияние на кардиоваскулярную систему, центральную нервную систему, нефропротекцию, способствуют снижению аппетита и чувства голода и т.д. Нарушение секреции ГПП-1 и инкретинового ответа в целом предположительно может приводить к недостаточной реактивности клеток ПЖЖ, начиная с самых ранних сроков беременности. В связи с крайней малочисленностью работ, посвященных оценке состояния инкретиновой системы при беременности, судить о возможном вкладе данных нарушений в развитие ГСД и его осложнений не представляется возможным. Изучение состояния энтеропанкреатической гормональной оси в данной группе женщин позволит расширить существующее представление о механизмах развития углеводных нарушений на разных сроках гестации.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка состояния инкретинового ответа, основанного на анализе секреции ГПП-1, глюкагона, инсулина и С-пептида, у беременных с разным сроком развития ГСД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Работа выполнена в структурных подразделениях Государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ГБУЗ) города Москвы «Городская клиническая больница (ГКБ) им. В.П. Демидова Департамента здравоохранения города Москвы»: женских консультациях (10 женских консультаций на территории ЮВАО г. Москвы) и роддоме № 8 (с 2023 г. структурные подразделения ГБУЗ «ГКБ №15 им. О.М. Филатова ДЗМ»).

*Время исследования.* Сбор данных пациентов для последующего анализа проводился в период с марта 2021 г. по декабрь 2021 г.

### Исследуемые популяции

В исследование вошли беременные с установленным диагнозом ГСД. С целью изучения особенностей развития ГСД на разных сроках гестации все пациентки были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили беременные, которым диагноз был установлен в рамках 1-й диагностической фазы скрининга, согласно действующим в нашей стране клиническим рекомендациям, на сроке <24 нед гестации (n=65); во 2-ю группу вошли беременные, у которых ГСД был выявлен в рамках 2-й диагностической фазы, на сроке  $\geq 24$  нед гестации (n=26).

*Критерии включения:* самостоятельно наступившая беременность; возраст женщины 18–45 лет; установленный диагноз «гестационный сахарный диабет» в соответствии с действующими клиническими рекомендациями; одноплодная беременность; подписанная форма информированного согласия.

*Критерии исключения:* сахарный диабет, диагностированный до беременности; манифестный сахарный диабет, выявленный во время текущей беременности; многоплодная беременность; тяжелая сопутствующая патология.

*Критерии прекращения участия в исследовании:* отказ от продолжения участия в исследовании; прерывание беременности на сроке менее 20 нед гестации.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Исследуемая группа была сформирована методом случайной выборки.

### Дизайн исследования

Выполнено одноцентровое динамическое проспективное сравнительное неконтролируемое исследование.

### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводился спектр диагностических мероприятий, включавший общеклиническое обследование (сбор анамнеза по основной и сопутствующей патологии, оценка антропометрических данных (масса тела, рост, ИМТ при постановке на учет по беременности, гестационная прибавка массы тела за период беременности), анализ первичной медицинской документации (амбулаторные карты беременных)).

Для оценки состояния инкретинового ответа и секреторной способности L-клеток кишечника и  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток островкового аппарата ПЖЖ всем включенным в исследование беременным с ГСД (n=91) проводился нагрузочный тест с определением ГПП-1, глюкагона, инсулина, С-пептида до и после смешанного завтрака (соотношение белки/жиры/углеводы (г)/ккал = 17,86/15,45/42,32 (г)/382,0 ккал).

Всем пациенткам (n=91) проводилась оценка ИР  $\beta$ -клеток ПЖЖ и периферических тканей путем определения индексов НОМА- $\beta$  (homeostasis model assessment  $\beta$ ) и НОМА-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance). Модель оценки функции  $\beta$ -клеток (НОМА- $\beta$ ) представляет собой показатель секреторных возможностей инсулина, рассчитанный на основании концентрации глюкозы в плазме натощак и инсулина. Нормальная функциональная активность  $\beta$ -клеток ПЖЖ принята за 100%. А показатель НОМА-IR, в свою очередь, представляет собой математическую гомеостатическую модель для оценки резистентности тканей к инсулину. Условно нормальная чувствительность периферических тканей к инсулину определялась при значениях НОМА-IR < 2,7 [20].

Части пациенток с ГСД из общей группы (n=50) с целью оценки гликемических профилей и анализа вариабельности гликемии, с последующим анализом взаимосвязи с гормональным профилем, выполнено мониторингирование гликемии с использованием системы для флэш-мониторинга.

### Методы

Забор венозной крови натощак и после нагрузки на глюкагон и ГПП-1 проводился в вакуумную пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой; на инсулин и С-пептид — в пробирку с разделительным гелем и активатором свертывания. В соответствии с опубликованными данными пик секреции глюкагона и ГПП-1 при проведении тестов с нагрузкой наблюдается через 30–40 мин после приема глюкозы, а инсулина — через 120 мин [21, 22]. Исходя из этого, повторная оценка ГПП-1 и глюкагона в исследовании производилась через 30 мин после приема смешанного завтрака; инсулина и С-пептида — через 120 мин после пищевой нагрузки. После взятия крови пробирки были центрифугированы на 3000 оборотах в течение 15 мин, после чего отделенная плазма была заморожена при  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Уровни инсулина и С-пептида определялись иммунохемилюминесцентным анализом на автоматическом иммунохимическом анализаторе LIAISON XL (DiaSorin S.p.A., Италия). Единицы измерения для инсулина — мкМЕ/мл, для С-пептида — нг/мл. Глюкагон и ГПП-1 определялись путем иммуноферментного анализа с использованием наборов стандартного коммерческого набора BioVendor (ELISA, Швеция). Единицы измерения для глюкагона — пг/мл, для ГПП-1 — нг/мл.

Мониторирование глюкозы выполнено с применением системы FreeStyle Libre Flash (Abbott Diabetes Care Ltd., Witney, UK). По завершении работы датчика (через 14 дней) данные со сканера выгружались с помощью компьютерной программы FreeStyle Libre с формированием отчета о характере гликемических кривых и времени в целевом диапазоне, в диапазонах ниже и выше целевого, гликемической вариабельности (ГВ). Для оценки ГВ использованы значения глюкозы в разные временные точки, полученные по данным мониторинга, и рассчитаны следующие параметры: средний уровень гликемии, ммоль/л; MAGE (Mean Average of Glucose Excursions) — средняя амплитуда отклонения глюкозы, включая исключительно изменения более чем на 1 стандартное отклонение в гликемических значениях; CONGA (continuous overlapping net glycemetic action) — непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии, индекс применяется для оценки вариабельности в пределах суток — более высокие значения данного показателя отмечают при нестабильном контроле гликемии; LI — индекс лабильности гликемии, который используется для оценки риска тяжелых гипогликемий; индекс J — индикатор качества контроля гликемии; индексы риска гипогликемии и гипергликемии (LBGI, HBGI); среднее значение суточных различий гликемии, характеризующее длительность изменчивости глюкозы, — MODD; индекс прогнозирования рисков дисгликемии (как гипо-, так и гипергликемии) — ADRR.

### Статистический анализ

Накопление и систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США). Статистический анализ был выполнен с использованием программного пакета STATISTICA v.10 (разработчик — StatSoft.Inc, США). Для обработки данных, полученных с устройства для мониторинга глике-

мии, и расчета параметров вариабельности гликемии использовался электронный калькулятор EasyGV, версия 9, разработанный исследовательской группой Оксфордского университета (Великобритания) и доступный для свободного использования. Для описания количественных признаков выборки использовалось среднее значение ( $M$ ) со среднеквадратическим отклонением ( $\delta$ ) и 95% доверительным интервалом, а признаков, распределение которых отличается от нормального, — медиана с интерквартильным размахом  $Me$  [ $Q1$ ;  $Q3$ ]. Качественные данные выборки описаны с указанием абсолютной и относительной частоты —  $n$  (%). Для сравнения двух независимых групп использовались непараметрические двусторонние критерии Манна–Уитни и Фишера. Для количественного описания тесноты связи между признаками проводился корреляционный анализ по Спирмену. Для сравнения двух зависимых групп признаков использовался бинomialный критерий. Критическим уровнем значимости считали 0,05.

### Этическая экспертиза

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол заседания № 186 от 26 июня 2019 г.). Все участники перед выполнением исследования ознакомились и подписали информированное согласие на участие в процедурах исследования.

### Результаты

Общая численность беременных женщин с ГСД, включенных в исследование, составила 91. Средний возраст включенных в исследование женщин составил  $32,1 \pm 5,6$  (95% ДИ 30,9; 33,2) года. Большинство беременных при постановке на учет имели нормальный ИМТ (медиана составила 23,3 [20,7; 27,7]  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) и массу тела (63,2 [55; 74]  $\text{кг}$ ). Ожирение было отмечено лишь у 14,3% женщин, но в 36,6% случаев фиксировался избыточный вес ( $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ ). Гестационная прибавка веса в общей выборке не превышала общепопуляционные рекомендованные цифры, медиана значений в общей группе составила 11,0 [8; 15]  $\text{кг}$ . В большинстве случаев диагноз ГСД выставлялся в I (53%) или II (40%) триместре беременности на основании превышения пороговых значений гликемии натощак, медиана срока гестации на момент установки диагноза составила 12 [8; 24] нед. Медиана уровня глюкозы венозной плазмы натощак на момент постановки диагноза ГСД составила 5,3 [5,2; 5,7] ммоль/л,  $\text{HbA}_{1c}$  — 5,3 [5,1; 6,0]%. У 55% женщин текущая беременность была повторной, в 45% случаев ГСД развивался у первобеременных.

Обе группы беременных с разным сроком развития заболевания (группа 1 — менее 24 нед гестации ( $n=65$ ); группа 2 —  $\geq 24$  нед гестации ( $n=26$ )) были сопоставимы по возрасту, массе тела и уровню гликемии на момент установления диагноза. Сравнительная характеристика групп представлена в табл. 1.

В анализируемой выборке не выявлено выраженной ИР, медиана значений НОМА-IR составила 1,7 [1,2; 2,9]. Только у 31% беременных выявлено значение НОМА-IR, равное или превышающее показатель 2,7. Медиана значений НОМА- $\beta$  составила в общей группе 77,9 [57,8; 126,6]%. А при сравнительном анализе

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп беременных с разным сроком развития гестационного сахарного диабета

Параметр	Группа 1	Группа 2	Значение p, U-test
	Me [Q1; Q3]		
Возраст, лет	33,0 [28; 37]	32 [29; 34,8]	0,576
Вес исходный, кг	64 [57; 74,2]	61 [54,9; 66,8]	0,127
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,1 [20,8; 28,1]	22,3 [20,8; 24,6]	0,161
Гестационная прибавка веса, кг	10,0 [8,0; 14,8]	11,0 [9,5; 16,5]	0,322
Глюкоза венозной плазмы натощак, ммоль/л	5,3 [5,2; 5,7]	5,3 [5,1; 5,65]	0,226
HbA <sub>1c</sub> , %	5,4 [5,1; 6,0]	5,1 [4,93; 5,3]	0,083

Примечание. HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела.

параметров ИР у женщин с разным сроком развития ГСД достоверной разницы в группах не выявлено как по уровню НОМА-IR (1,8 [1,2; 2,8] в группе раннего развития ГСД против 1,5 [1,1; 3,0] в группе более позднего выявления (p=0,4)), так и по значениям НОМА-β (82,4 [58,2; 126,6]% и 71 [53,9; 117,2] соответственно, p=0,5) (рис. 1).

Всем включенным в исследование беременным выполнена оценка инкретинового ответа в ходе нагрузочного пищевого теста. Полученные данные гормонального анализа представлены в табл. 2.

В результате сравнительного анализа гормонального профиля в группах получено, что базальный уровень гормонов у беременных с разным сроком развития ГСД в основном был сопоставим, за исключением исходного уровня глюкагона. Уровень глюкагона, характеризующий состояние α-клеток ПЖЖ, в группе раннего развития ГСД достоверно превышал таковой во 2-й группе: 70,9 [57,7; 109,2] пг/мл против 61,7 [46,6; 87] пг/мл соответственно (p=0,04, U-test), однако через 30 мин после нагрузки показатели практически сравнялись в обеих

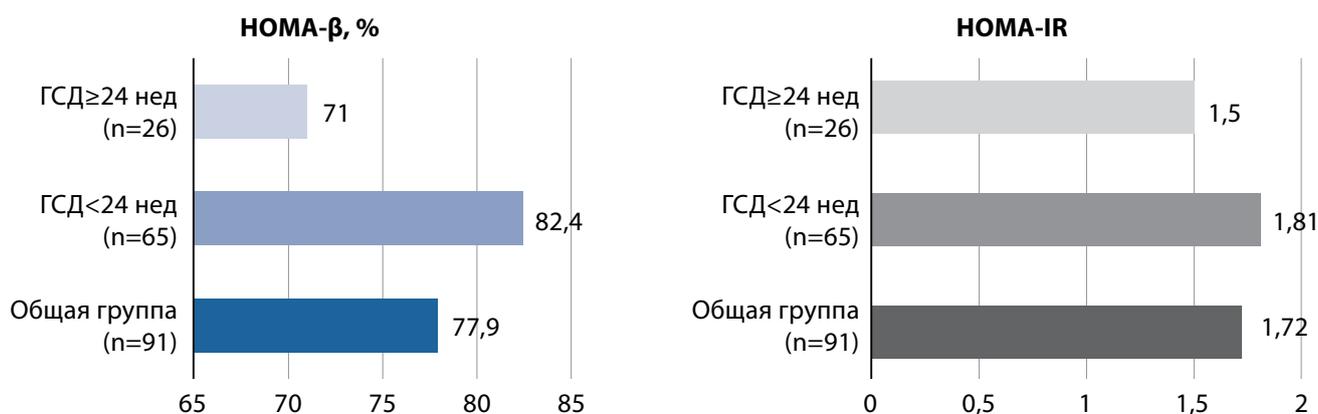


Рисунок 1. Характеристика параметров инсулинорезистентности в зависимости от срока манифестации гестационного сахарного диабета.

Примечание. ГСД — гестационный сахарный диабет

Таблица 2. Средние значения гормональных показателей общей группы беременных женщин с гестационным сахарным диабетом

Гормональные показатели до и после стимуляции	Значение параметра, n=91
	Me [Q1; Q3]
<b>С-пептид, нг/мл</b>	
Базальный (0 мин)	1,5 [1,2; 2,2]
Стимулированный (через 120 мин)	3,9 [2,97; 5,6]
<b>Инсулин, мкМЕ/мл</b>	
Базальный (0 мин)	7,2 [4,9; 12,1]
Стимулированный (через 120 мин)	19,90 [13,5; 33,7]
<b>Глюкагон, пг/мл</b>	
Базальный (0 мин)	70,1 [56,2; 100]
Стимулированный (через 30 мин)	61,6 [57,9; 77]
<b>ГПП-1, нг/мл</b>	
Базальный (0 мин)	1,16 [0,94; 1,22]
Стимулированный (через 30 мин)	1,25 [1,04; 2,49]

Примечание. ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1

Таблица 3. Оценка динамики гормональных показателей на фоне нагрузочного теста в зависимости от срока развития гестационного сахарного диабета

Показатели	Δ значений Приращение Ме [Q1; Q3]	Количество беременных, у которых значение показателя		Достоверность прироста по группам (биномиальный критерий)	
		снизилось	увеличилось		
Инсулин	1-я группа	10,9 [5,7; 22,2]	3	62	<b>p&lt;0,0000001</b>
	2-я группа	9,9 [7,3; 21,7]	0	26	<b>p=0,0000002</b>
	Значение p (U-test)	0,930			
С-пептид	1-я группа	2,0 [1,16; 3,7]	2	63	<b>p&lt;0,0000001</b>
	2-я группа	2,3 [1,7; 3,97]	0	26	<b>p=0,0000001</b>
	Значение p (U-test)	0,404			
Глюкагон	1-я группа	-6,3 [-29,1; 7,3]	39	26	p=0,071
	2-я группа	2,5 [-11,8; 21]	10	16	p=0,112
	Значение p (U-test)	0,040			
ГПП-1	1-я группа	0,15 [-0,08; 0,97]	22	43	<b>p=0,009</b>
	2-я группа	0,6 [-0,1; 2,1]	10	16	p=0,211
	Значение p (U-test)	0,416			

Примечание. ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1

группах: 61,9 [58,5; 79,0] пг/мл и 60,9 [56,6; 67,7] пг/мл соответственно. Значения инсулина, С-пептида и ГПП-1 оказались сопоставимы в группах как натощак, так и на фоне пищевой нагрузки.

Для оценки особенностей динамики секреции гормонов энтероинсулярной оси на фоне пищевой нагрузки в зависимости от срока развития ГСД проведено сравнение показателей прироста гормональных показателей в группах (табл. 3).

Полученные данные демонстрируют статистически значимый прирост уровня инсулина и С-пептида в обеих группах. При этом степень прироста в сравниваемых группах оказалась сопоставимой (p=0,930) (рис. 2).

При анализе динамики секреции ГПП-1 установлено, что достоверным приростом оказался в 1-й группе: Δ ГПП-1 0,15 [-0,07; 0,96], p<0,01. А во 2-й группе прирост оказался недостоверным (p=0,211), хотя само значение Δ ГПП-1 было выше 0,56 [-0,1; 2,1]), что, по-видимому,

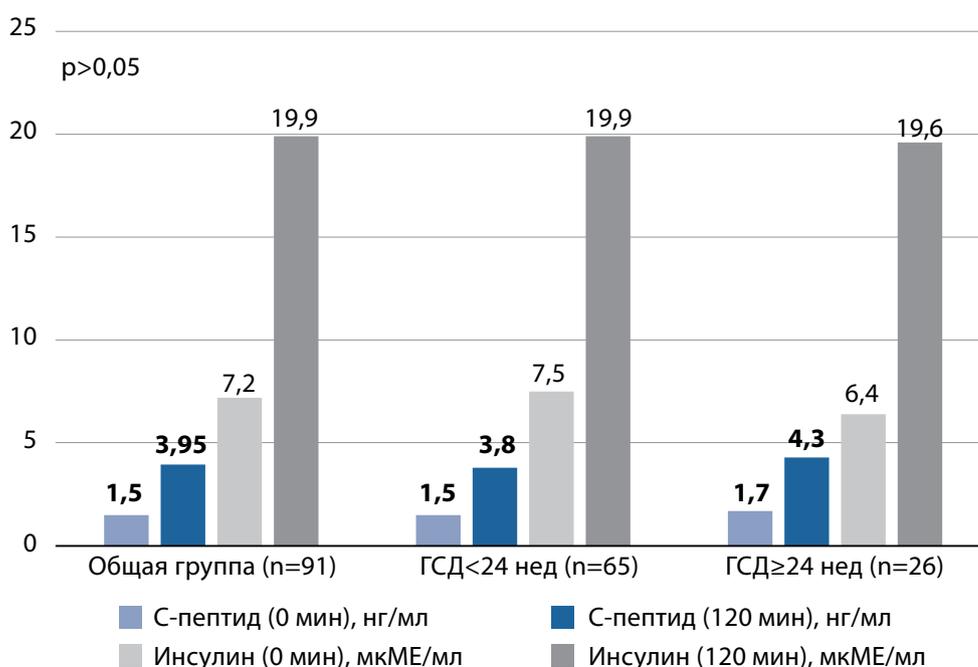
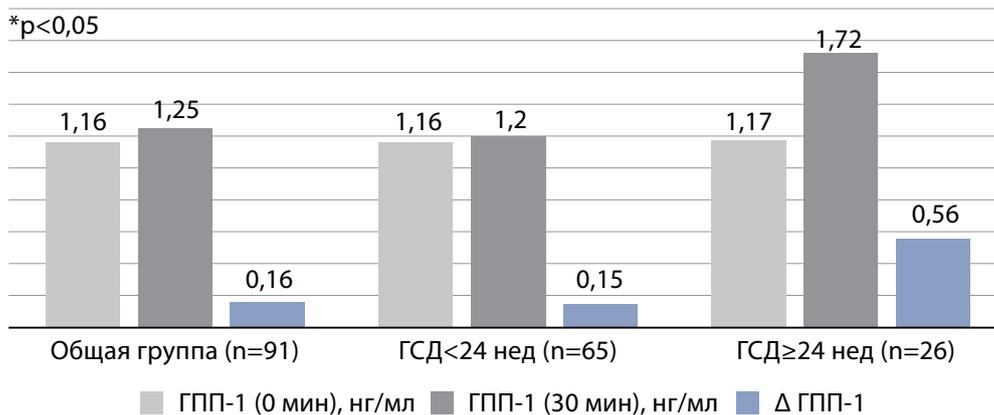


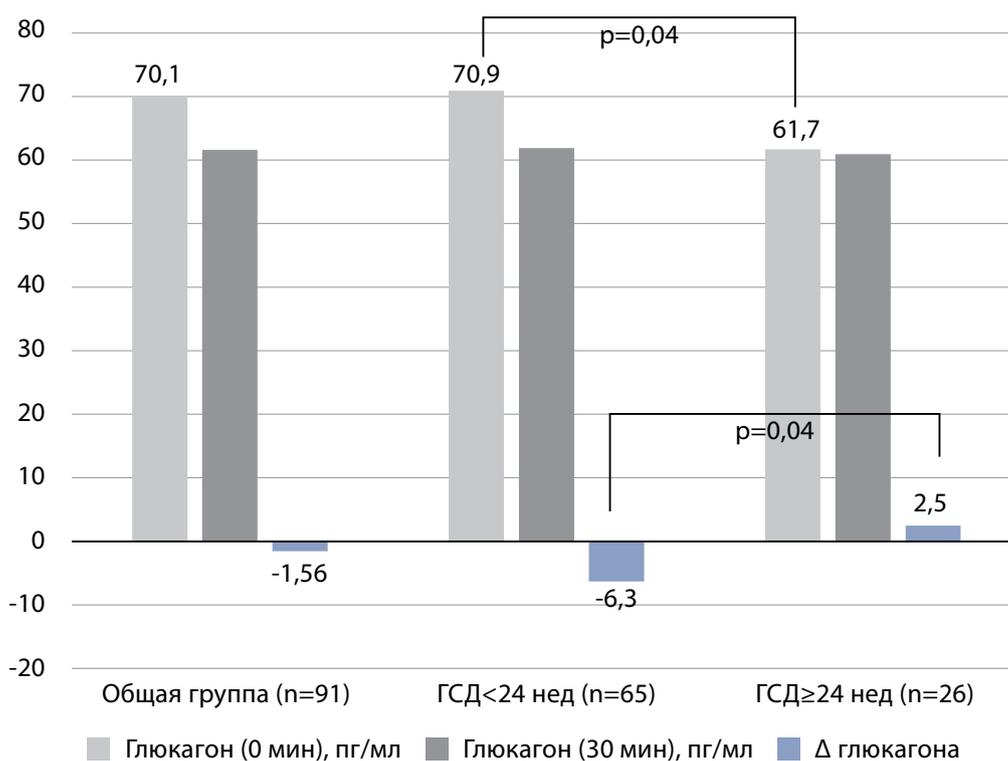
Рисунок 2. Сравнительная оценка секреции инсулина и С-пептида на фоне пищевой нагрузки у беременных с разным сроком развития гестационного сахарного диабета.

Примечание. ГСД — гестационный сахарный диабет



**Рисунок 3.** Сравнительная оценка динамики секреции глюкагоноподобного пептида 1 типа на фоне пищевой нагрузки у беременных с разным сроком развития гестационного сахарного диабета.

**Приращение.** ГСД — гестационный сахарный диабет, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1



**Рисунок 4.** Сравнительная оценка динамики секреции глюкагона на фоне пищевой нагрузки у беременных с разным сроком развития гестационного сахарного диабета.

**Примечание.** ГСД — гестационный сахарный диабет

обусловлено неадекватным ответом L-клеток кишечника почти у половины из них (рис. 3). У 40% женщин данной группы выявлено парадоксальное снижение ГПП-1 в ответ на пищевую нагрузку. Аналогичная тенденция к неадекватной инкретиновой реакции отмечалась и в 1-й группе, но в меньшинстве случаев (22 из 65).

По уровню глюкагона получена статистически значимая разница в группах не только по исходному значению, как было упомянуто выше, но и по динамике его секреции (рис. 4).

При этом в обеих группах беременных снижение секреции глюкагона не было статистически значимым. Более того, у значимой части женщин также отмечалось парадоксальное увеличение секреции глюкагона: почти у половины беременных в 1-й группе (26 из 65) и у большинства женщин 2-й группы (16 из 25).

#### Взаимосвязь гормонов энтероинсулярной оси и гликемической вариабельности

Согласно результатам суточного мониторинга гликемии с использованием устройства Freestyle libre, беременные с ГСД проводили около 16% [11; 31] времени ниже целевого диапазона. Время, проведенное в зоне выше целевого диапазона, было минимальным — медиана составила 1% [0; 4,0]. Медиана значений длительности нахождения в целевом диапазоне в общей группе составила 86% [68; 87]. Однако в связи с неприемлемостью использования общепринятых методов оценки амбулаторного гликемического профиля, разработанных для пациентов с СД, у беременных с ГСД на основании полученных показателей мониторинга гликемии выполнен расчет параметров гликемической вариабельности (ГВ) с оценкой наиболее

Таблица 4. Сравнительный анализ параметров вариабельности гликемии в зависимости от срока манифестации гестационного сахарного диабета

Коэффициент ГВ	1-я группа n=31	2-я группа n=7	Значение p, U-test
	Me [Q1; Q3]		
Средний уровень гликемии, ммоль/л	4,6 [4,3; 4,7]	4,5 [4,3; 4,7]	0,617
MAGE	2,4 [1,96; 2,7]	1,95 [1,7; 2,1]	0,004
LI	1,2 [0,9; 1,9]	1,2 [0,8; 1,5]	0,532
HBGI	5,3 [4,3; 7,3]	4,8 [3,8; 6,3]	0,414
LBGI	5,3 [4,4; 7,3]	4,8 [3,8; 6,3]	0,414
J-index	9,5 [8,5; 11,6]	9,6 [9,2; 9,4]	0,926
MODD	0,8 [0,8; 1,1]	0,9 [0,7; 0,97]	0,908
ADRR	1,0 [0,5; 3,2]	0,9 [0,5; 3,4]	0,911
CONGA	3,9 [3,7; 3,9]	3,9 [3,7; 4,2]	0,7

Примечание. ГВ — гликемическая вариабельность

часто используемых индексов. Проведен сравнительный анализ параметров ГВ у беременных в зависимости от срока манифестации ГСД. Статистически значимая разница в группах получена по показателю MAGE: 2,4 [1,96; 2,7] в 1-й группе против 1,95 [1,7; 2,1] во 2-й группе,  $p=0,004$ . По другим параметрам ГВ статистически значимой разницы между группами не выявлено (табл. 4).

В результате анализа взаимосвязи гормональных показателей инкретиновой оси с параметрами углеводного обмена и ГВ выявлено, что уровень базального инсулина положительно коррелирует с уровнем глюкозы в дебюте заболевания ( $r=0,4$ ,  $p<0,05$ ). Также выявлена положительная корреляция уровня базального инсулина с LI, который был создан специально для оценки риска тяжелых гипогликемий ( $r=0,3$ ,  $p<0,05$ ). В то же время установлена отрицательная корреляция показателя прироста ГПП-1 с такими клинически значимыми и изученными параметрами ГВ, как MAGE ( $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ ), LI ( $r=-0,4$ ,  $p<0,05$ ) и J-индекс ( $r=0,4$ ,  $p<0,05$ ), применяющийся как индикатор качества углеводного контроля.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Общепринято, что в развитии ГСД ведущую роль играет прогрессирование ИР на фоне увеличения продукции гормонов с контринсулярной активностью, усугубляющееся воздействием таких факторов риска, как ожирение, избыточный гестационный набор массы тела, малоподвижный образ жизни и другие. При этом накопившиеся за последнее десятилетие данные демонстрируют изменение классического портрета беременной женщины с ГСД. Так, зачастую диагноз устанавливается достаточно молодым женщинам без значимых факторов риска метаболических расстройств на достаточно ранних сроках беременности, еще не характеризующихся выраженной ИР. Такая тенденция свидетельствует о возможном наличии еще неизученных механизмов гестационных углеводных расстройств.

Известно, что гомеостаз глюкозы и инсулина в организме тесно взаимосвязаны, так как реакция  $\beta$ -клеток

на концентрацию глюкозы определяет секрецию инсулина, а инсулин, в свою очередь, регулирует уровень глюкозы в организме не только за счет ее утилизации в тканях, но и влияя на эндогенный глюконеогенез в печени. Соответственно, недостаточность инсулина может отражать сниженную реакцию  $\beta$ -клеток ПЖЖ на стимулирующие агенты, к которым относится не только глюкоза, но и, например, ГПП-1.

Исходя из таких предположений, в основу настоящего исследования положен поиск возможной связи между снижением инсулинпродуцирующей функции  $\beta$ -клеток ПЖЖ у беременных и нарушением продукции инкретинов как одних из важных стимулирующих агентов островковых клеток [23]. Однако полученные в работе уровни инсулина и С-пептида в анализируемой выборке соответствовали физиологическим концентрациям и демонстрировали удовлетворительный постпрандиальный прирост в ходе теста. Ожидаемой гиперинсулинемии и выраженной ИР в исследуемых группах не выявлено, что может объясняться изменением характеристики беременных с данным диагнозом в целом и частым выявлением заболевания на ранних сроках гестации. При сравнительном анализе показателей прироста в группах с разным сроком развития ГСД статистически значимой разницы не получено ни по динамике инсулина ( $p=0,9$ ), ни по динамике С-пептида ( $p=0,4$ ). Таким образом, установленные результаты не позволяют утверждать, что есть взаимосвязь срока развития ГСД с особенностями состояния  $\beta$ -клеток ПЖЖ, более того, в целом не подтверждают значимый вклад ИР в развитие заболевания в данной группе.

Известно, что в патогенезе СД2 ведущее место занимает гиперглюкагонемия. На сегодняшний день частично доступна информация об интерпретации значений глюкагона крови для общей популяции, так, согласно Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology (2018 г.) [24], нормальный уровень глюкагона для взрослых людей составляет  $\leq 60$  пг/мл, а по данным Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference [25], референсный диапазон составляет 50–100 пг/мл. В отношении беременных сведения об особенностях состояния  $\alpha$ -клеток ПЖЖ

отсутствуют, в связи с чем определение нормдиапазона для данной категории не представляется возможным. В нашем исследовании установлено, что беременные с более ранним развитием ГСД имели относительную базальную гиперглюкагонию по сравнению с группой развития заболевания на сроке  $\geq 24$  нед. Более того, уровень глюкагона незначительно коррелировал с возрастом беременных ( $r=0,219$ ,  $p<0,05$ ). Полученные результаты частично согласуются с результатами исследования Т.В. Саприной и соавт. (2016 г.), по данным которого при беременности, осложненной ГСД, фиксируется более высокий базальный и стимулированный уровень глюкагона, особенно при раннем дебюте ГСД. Но следует отметить, что в указанное исследование были включены женщины только с ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$ , что и могло определять более высокий уровень глюкагона в анализируемой когорте [23]. По нашим результатам, важной особенностью, которая потенциально может играть роль в развитии и поддержании гипергликемии у беременных, стала парадоксальная реакция  $\alpha$ -клеток на пищевую нагрузку. Немедленное подавление секреции глюкагона в  $\alpha$ -клетках ПЖЖ при поступлении глюкозы у здоровых людей имеет важное значение в биогормональной регуляции гликемии [26]. А в нашей работе подавление секреции глюкагона в ответ на пищевую нагрузку отсутствовало как в группе раннего развития ГСД, так и в группе более позднего начала заболевания, и, что более примечательно, у значительной части женщин отмечался постпрандиальный прирост уровня глюкагона вместо снижения. Соответственно, сохраняющаяся гиперглюкагонемия может играть роль в развитии как гипергликемии натощак, так и постпрандиальной гипергликемии при ГСД.

В качестве одной из вероятных причин отсутствия адекватного подавления глюкагона в ходе пищевой нагрузки может выступать дисбаланс в функционировании энтеропанкреатической гормональной оси, связанный с недостаточным ингибирующим влиянием ГПП-1 или других инкретинов на  $\alpha$ -клетки ПЖЖ. Некоторые исследования подтверждают связь снижения уровня инкретиновых пептидов, таких как ГПП-1, с развитием ГСД [27]. Более того, в одной из работ была продемонстрирована отрицательная связь между высокими значениями ГПП-1 и избыточным ростом плода [28]. По полученным нами данным, беременные с ГСД характеризуются достаточно высоким уровнем базального ГПП-1 и в то же время недостаточным его приростом после пищевой нагрузки у женщин с более поздним классическим началом ГСД. Повышенный базальный уровень ГПП-1 у женщин с ГСД потенциально может быть обусловлен изменением функционального состояния L-клеток тонкого кишечника, направленным на поддержание нормогликемии у беременных, как это описано в отношении  $\beta$ -клеток ПЖЖ, а также может свидетельствовать о возможной резистентности тканей к действию инкретинов. Сходные результаты были получены в исследовании P. Nadkarni и соавт. [29], в котором продемонстрирован неадекватно повышенный базальный уровень ГПП-1 у женщин с ГСД по сравнению с контрольной группой. Согласующиеся с результатами нашего исследования данные также были продемонстрированы в работе L. Vonde и соавт., где было

отмечено снижение постпрандиального ответа ГПП-1 у беременных с ГСД [30]. Интересно, что в указанной работе подтверждена обратимость снижения постпрандиальной секреции ГПП-1 через несколько месяцев после родоразрешения. Предположительно, это может свидетельствовать о том, что снижение инкретинового ответа развивается вторично по отношению к ИР или гипергликемии и не является основным патогенетическим дефектом в развитии ГСД [30].

При оценке гликемических профилей установлено, что в группе более раннего развития ГСД наблюдалась более выраженная ГВ, однако статистически значимой разница оказалась лишь в отношении MAGE, являющегося важным клиническим и прогностическим параметром оценки углеводного обмена. А в результате корреляционного анализа обратила на себя внимание отрицательная связь прироста ГПП-1 с MAGE, LI и J-индексом. Это может указывать на то, что более выраженная постпрандиальная секреция ГПП-1 обеспечивает более стабильный гликемический профиль и снижение ГВ, что может иметь важное значение в контроле углеводного обмена и теоретически стать новой мишенью терапевтического управления ГСД в будущем. Однако целесообразно дальнейшее более глубокое изучение данного вопроса для лучшего понимания роли нарушения секреции ГПП-1 в гестационных нарушениях углеводного обмена и возможностей воздействия на данную проблему.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате выполненного исследования установлено сохранение физиологического ответа секреции инсулина и С-пептида у беременных с ГСД в виде удовлетворительного прироста показателей после пищевой нагрузки. Отсутствие подавления глюкагона и прироста ГПП-1 после углеводной нагрузки может свидетельствовать о большем вкладе гиперглюкагонию на фоне нарушенной инкретиновой секреции в развитие ГСД. Выявленные закономерности могут стать основанием для продолжения исследований в этом направлении, так как расширение понимания патофизиологических основ развития ГСД позволит изучить новые интервенционные возможности, направленные на профилактику ГСД и его осложнений.

## 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.** Ушанова Ф.О. — концепция и дизайн исследования, набор материала, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных, написание текста; Демидова Т.Ю. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Короткова Т.Н. — выполнение лабораторных исследований. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- 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. — С1. — 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>
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021* [cited 15.11.2023]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
- Fritsche L, Heni M, Eckstein SS, et al. Incretin hypersecretion in gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):e2425-e2430. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac095>
- Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, et al. A pragmatic, randomized clinical trial of gestational diabetes screening. *N Engl J Med*. 2021;384(10):895-904. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026028>
- Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020.
- Gascho CLL, Leandro DMK, Ribeiro e Silva T, Silva JC. Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2017;39(02):060-065. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598644>
- You H, Hu J, Liu Y, et al. Risk of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: A systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res*. 2021;154(1):62. doi: [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_852\\_18](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_852_18)
- Daly B, Toulis KA, Thomas N, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: A population-based cohort study. *PLOS Med*. 2018;15(1):e1002488. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002488>
- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2078-2083. doi: <https://doi.org/10.2337/dc05-2482>
- Tobias DK, Stuart JJ, Li S, et al. Association of history of gestational diabetes with long-term cardiovascular disease risk in a large prospective cohort of US women. *JAMA Intern Med*. 2017;177(12):1735. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.2790>
- Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A, et al. HAPO follow-up study cooperative research group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):372-380. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1646>
- Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, et al. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia*. 2016;59(7):1403-1411. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3927-2>
- Burlina S, Dalfrà MG, Chilelli NC, Lapolla A. Gestational diabetes mellitus and future cardiovascular risk: An update. *Int J Endocrinol*. 2016;2016(12):1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/2070926>
- Retnakaran R. Hyperglycemia in pregnancy and its implications for a woman's future risk of cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;145(12):193-199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.04.008>
- Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal glycemia and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):381-392. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-2021>
- Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014;31(3):273-281. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12381>
- Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:S112-S119. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-s202>
- Rieck S, White P, Schug J, et al. The transcriptional response of the islet to pregnancy in mice. *Mol Endocrinol*. 2009;23(10):1702-1712. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2009-0144>
- Deacon CF, Ahrén B. Physiology of incretins in health and disease. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(3):293-306. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2011.8.293>
- Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian metabolic syndrome study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72(2):219-220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.10.017>
- Herrmann C, Göke R, Richter G, et al. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion*. 1995;56(2):117-126. doi: <https://doi.org/10.1159/000201231>
- Tura A, Muscelli E, Gastaldelli A, et al. Altered pattern of the incretin effect as assessed by modelling in individuals with glucose tolerance ranging from normal to diabetic. *Diabetologia*. 2014;57(6):1199-1203. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3219-7>
- Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Гончаревич О.К., и др. Состояние энтеропанкреатической гормональной системы при гестационном сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 150-157. [Saprina TV, Timokhina ES, Goncharevich OK, et al. The associations of incretin hormone concentration with gestational diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):150-157. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004134-37>
- Gardner DG, Shoback D. *Greenspan's basic & clinical endocrinology. 10th ed*. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
- Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. *Mosby's diagnostic & laboratory test reference. 14th ed*. St. Louis, Mo: Elsevier; 2019.
- Forbes S, Godsland IF, Taylor-Robinson SD, et al. A history of previous gestational diabetes mellitus is associated with adverse changes in insulin secretion and VLDL metabolism independently of increased intrahepato cellular lipid. *Diabetologia*. 2013;56(9):2021-2033. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2956-3>
- Mosavat M, Omar SZ, Jamalpour S, Tan PC. Serum Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) and Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) in association with the risk of gestational diabetes: A prospective case-control study. *J Diabetes Res*. 2020;2020(10):1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/9072492>
- Fritsche L, Heni M, Eckstein SS, et al. Incretin hypersecretion in gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):e2425-e2430. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac095>
- Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;(121):23-65. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800101-1.00002-8>
- Bonde L, Vilsbøll T, Nielsen T, et al. Reduced postprandial GLP-1 responses in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes, Obes Metab*. 2013;15(8):713-720. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12082>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Ушанова Фатима Омариевна, к.м.н., ассистент [Fatima O. Ushanova, MD, PhD, Assistant]; адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitianov street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5512-6899>; eLibrary SPIN: 3361-8564; e-mail: [fati\\_2526@mail.ru](mailto:fati_2526@mail.ru)

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

Короткова Татьяна Николаевна, к.м.н. [Tatiana N. Korotkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>; eLibrary SPIN: 6502-3727; e-mail: [tnatisha@gmail.com](mailto:tnatisha@gmail.com)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Короткова Т.Н. Особенности функционального состояния энтеропанкреатической гормональной системы у беременных с гестационным сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 526-536. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13049>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Ushanova FO, Demidova TY, Korotkova TN. Features of the functional state of the enteropancreatic hormonal system in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):526-536. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13049>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНИЦИИ ТЕРАПИИ АГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ



© Т.Н. Маркова<sup>1,2</sup>, М.А. Лысенко<sup>2</sup>, М.С. Стас<sup>1\*</sup>, А.А. Анчутина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 52, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Актуальной задачей системы здравоохранения остается поиск новых эффективных методов лечения и профилактики коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). По данным литературы, препараты из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) продемонстрировали ряд противовоспалительных эффектов.

**ЦЕЛЬ.** Оценить эффективность и безопасность инициации терапии арГПП-1 у пациентов с СД2, госпитализированных с COVID-19.

**МЕТОДЫ.** В исследование включены пациенты с СД2, индексом массы тела (ИМТ) >27 кг/м<sup>2</sup> и подтвержденной COVID-19. Основную группу составили пациенты, которым иницирована терапия дулаглутидом 1,5 мг в неделю (n=53), группу контроля — больные, получавшие сахароснижающую терапию без арГПП-1 (n=50). Оценивали влияние терапии на углеводный обмен, лабораторные и клинические показатели, исход COVID-19 и безопасность терапии (гипогликемические явления, побочные эффекты).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В сравниваемых группах не выявлено различий в степени снижения уровня гликемии: глюкоза плазмы натощак (ГПН) на 7-й день — 8,2 [6,0; 9,8] ммоль/л vs 8,1 [6,5; 9,8] ммоль/л (p=0,935), среднесуточная гликемия (ССГ) — 9,7 [8,3; 11,8] ммоль/л vs 11,1 [8,7; 12,8] ммоль/л (p=0,182). Терапия дулаглутидом благоприятно влияла на маркеры воспаления: С-реактивный белок (СРБ) (15,8 vs 24,4 мг/л, p=0,035), уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (261,6 vs 326,1 ЕД/л, p=0,016) и уровень лимфоцитов (1,2 vs 0,9 × 10<sup>9</sup>/л, p=0,049). Старт терапии арГПП-1 оказал положительный эффект на клинические показатели: сатурацию (96% vs 93%, p=0,05), необходимость оксигенотерапии (37,3% vs 60,4%, p=0,021) и риск тяжелого течения по шкале NEWS2 (1 балл vs 3 балла, p=0,021). Частота летального исхода в группе, получающей арГПП-1, в 3,5 раза ниже по сравнению с группой контроля (5,7% vs 20,0%, p=0,038). Инициация терапии дулаглутидом у пациентов с СД2, госпитализированных с COVID-19, снижала шанс летального исхода и перевода на искусственную вентиляцию легких в 4,2 раза при сравнении с контрольной группой (ОШ=0,24, 95% ДИ 0,062–0,931). Терапия арГПП-1 у пациентов с COVID-19 и СД2 является безопасной в отношении гипогликемических явлений и побочных эффектов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Инициация терапии арГПП-1 приводит к снижению ГПН и ССГ, сопоставимому с контрольной группой. Старт терапии арГПП-1 у госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД2 снижает шанс летального исхода, благоприятно влияя на лабораторные (СРБ, ЛДГ, лимфоциты) и клинические (сатурация, необходимость оксигенотерапии) показатели.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа; COVID-19; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; арГПП-1

## EFFICACY AND SAFETY OF GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS THERAPY INITIATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES HOSPITALIZED WITH CORONAVIRUS INFECTION

© Tatiana N. Markova<sup>1,2</sup>, Mariana A. Lysenko<sup>2</sup>, Mukhamed S. Stas<sup>1\*</sup>, Anastasia A. Anchutina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

**BACKGROUND.** The search for new effective methods of treatment and prevention of COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains an urgent task for the healthcare system.

**AIM.** To evaluate the efficacy and safety of initiating of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) therapy in T2DM patients hospitalized with COVID-19.

**MATERIALS AND METHODS.** The inclusion criteria were history of T2DM, BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>, confirmed diagnosis of COVID-19. The intervention group of 53 patients started dulaglutide therapy (1,5 mg once weekly) during the first 24 hours of admission, the control group consisted of 50 patients, who proceeded with glucose-lowering therapy. We evaluated the effect of therapy on carbohydrate metabolism, laboratory and clinical parameters, the outcome of COVID-19 and the safety of therapy (hypoglycemic events, side effects).



**RESULTS.** There were no differences found in the degree of decrease in the level of glycemia in the compared groups: fasting plasma glucose (FPG) on day 7 of hospitalization—8,2 [6,0;9,8] mmol/L vs 8,1 [6,5;9,8] mmol/L ( $p=0,935$ ), mean daily glycemia (MDG) — 9,7 [8,3;11,8] mmol/L vs 11,1 [8,7;12,8] mmol/L ( $p=0,182$ ). Therapy of dulaglutide had a positive effect on inflammatory markers: CRP (15,8 vs 24,4 mg/l,  $p=0,035$ ), LDH (261,6 vs 326,1 U/l,  $p=0,016$ ) and the level of lymphocytes ( $1,2$  vs  $0,9 \times 10^9/L$ ,  $p=0,049$ ) and on clinical parameters: saturation, the need for oxygen therapy and the risk of severe course according to the NEWS2 scale. The death rate in the group receiving GLP-1RA is 3,5 times lower compared to the control group (5,7% vs 20,0%,  $p=0,038$ ). The initiation of dulaglutide therapy in patients with T2DM hospitalized with COVID-19 reduced the chance of death and transfer to mechanical ventilation by 4,2 times compared to the control group (OR = 0,24, 95% CI: 0,062–0,931). GLP-1RA therapy in patients with COVID-19 and T2DM is safe in terms of hypoglycemic events and side effects.

**CONCLUSIONS.** The initiation of GLP-1RA therapy leads to a decrease in FPG and MDG, comparable with the control group. The start of GLP-1RA therapy in hospitalized patients with COVID-19 and T2DM reduces the chance of death, favorably affecting on laboratory and clinical parameters.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus, type 2; COVID-19; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; GLP-1RA

## ОБОСНОВАНИЕ

Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, с декабря 2019 г. стала настоящим испытанием как для медицинского сообщества, так и для населения планеты в целом. Учитывая высокую распространенность заболевания (по данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 22 января 2023 г. зарегистрировано более 664 млн подтвержденных случаев и более 6,7 млн случаев смерти), система здравоохранения продолжает поиск новых методов лечения и профилактики COVID-19 [1]. Известно, что существуют определенные группы населения, подверженные более тяжелому течению COVID-19 и имеющие высокий риск госпитализации и летального исхода, к которым относятся пациенты, страдающие хроническими заболеваниями, в том числе сахарным диабетом (СД). Так, метаанализ 18 исследований показал, что общая распространенность СД среди пациентов с COVID-19 составляет 11,5%, при этом диабет был связан с высоким риском тяжелого течения COVID-19 по сравнению с пациентами без СД [2]. По данным разных авторов, СД 2 типа (СД2) увеличивает риск летального исхода у больных с COVID-19 в несколько раз по сравнению с общей популяцией [3, 4]. Н.Г. Мокрышевой и соавт. проведен анализ летальности за 2020–2022 гг. среди пациентов с СД, перенесших COVID-19. Согласно полученным данным, среди 337 991 пациентов смертность составила 17,1% (СД1 — 8,8%; СД2 — 17,5%) [5]. В когортном исследовании населения Шотландии на 1 марта 2020 г. ( $n=5\ 463\ 300$ ) 319 349 человек страдали диабетом (5,8%), 1082 человека (0,3%) из которых на 31 июля 2020 г. заболели COVID-19 со смертельным исходом или переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), тогда как среди населения без диабета смертельный исход/перевод в ОРИТ развился у 4081 (0,1%) из 5 143 951 человек [6]. Также факторами риска повышенной смертности от COVID-19 признаны мужской пол, пожилой возраст, почечная недостаточность, не европеоидная этническая принадлежность, социально-экономическое состояние, перенесенный инсульт и сердечная недостаточность [7].

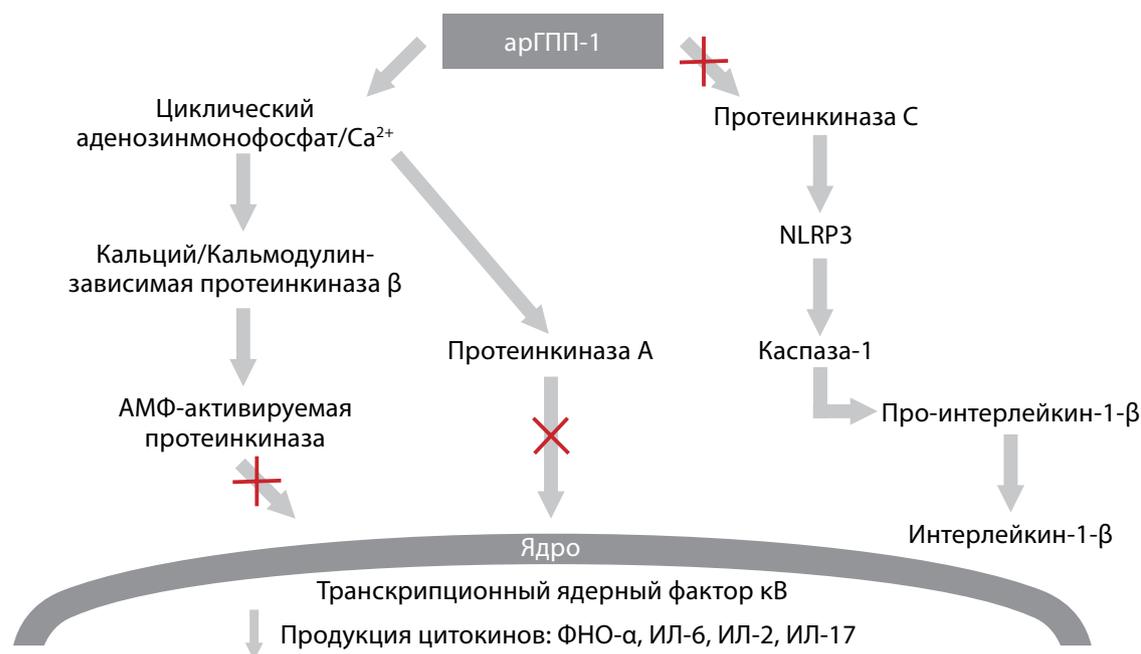
Известно, что гипергликемия является независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19 как у пациентов с СД, так и без такового, при этом выявлено как прямое, так и опосредованное влияние вируса SARS-CoV-2 на бета-клетки поджелудочной железы, что усложняет достижение целевых показателей гликемии [8]. Согласно решению совета экспертов Российской

Ассоциации Эндокринологов по выбору антигипергликемической терапии в зависимости от тяжести течения COVID-19, при среднетяжелом течении заболевания возможно использование с осторожностью всех гипогликемических препаратов неинсулинового ряда (кроме тиазолидиндионов), а при тяжелом и крайне тяжелом течении рекомендован переход на инсулинотерапию [9].

Результаты различных исследований продемонстрировали ряд эффектов агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), которые могли бы повлиять на течение и исходы COVID-19. Так, обнаружен антиапоптотический и противовоспалительный эффекты, которые могут реализоваться через различные внутриклеточные сигнальные пути. Одним из путей является подавление арГПП-1 апоптоза бета-клеток поджелудочной железы путем активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), протеинкиназы С типа дзета (PRKCSZ) и протеинкиназы В (PKB), приводящей к ингибированию транскрипционного ядерного фактора кВ и активации каспаз (каспаза 8 и каспаза 1), участвующих в продукции таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1-β и фактор некроза опухоли α (ФНО-α) (рис. 1) [10–12]. При этом подавление транскрипционного ядерного фактора кВ, протеинкиназы С типа α и никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (НАДФ-оксидазы) оказывает антиоксидантный эффект в эндотелиальных клетках сосудов, что ингибирует воспаление и окислительные реакции [13]. В метаанализе 40 рандомизированных клинических исследований J.J.H. Bray и соавт. (2021) отмечают значительное снижение уровней С-реактивного белка (СРБ), ФНО-α и малонового диальдегида (маркер оксидативного стресса) у пациентов с СД2 (без COVID-19), получающих арГПП-1 по сравнению с прочей сахароснижающей терапией и плацебо [14].

Известно, что вирус SARS-CoV-2 оказывает непосредственное действие на дыхательную систему, вызывая пневмонию и уменьшая уровень сурфактанта, что в итоге может привести к развитию острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома [16]. Имеются данные о благоприятном влиянии арГПП-1 на альвеолоциты 2 типа: так, инкретины могут воздействовать на протеинкиназу А и протеинкиназу С, стимулирующие продукцию фосфатидилхолина, что увеличивает секрецию сурфактанта в легочной ткани [17].

На сегодня достаточно работ, оценивших влияние догоспитального применения арГПП-1 на риск госпитализации, перевода в ОРИТ, использования инвазивной



**Рисунок 1.** Противовоспалительный и антиапоптотический эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Адаптировано из «Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control» Lee YS, Jun HS [15].

**Примечание.** NLRP3 — инфламмосома, нуклеотид-связывающий домен-рецептор и белок-адаптер с доменом 3, ФНО-α — фактор некроза опухоли α, ИЛ — интерлейкин. АрГПП-1, связываясь с рецептором ГПП-1, блокирует протеинкиназу С или активацию транскрипционного ядерного фактора κВ и последующую экспрессию NLRP3, ИЛ1-β, ФНО-α, ИЛ-6.

искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и смертности от COVID-19, однако данные о влиянии инициации терапии арГПП-1 при верификации COVID-19 отсутствуют. В связи с этим целью нашего исследования является оценка эффективности и безопасности инициации арГПП-1 как компонента патогенетической и гипогликемизирующей терапии у госпитализированных пациентов с СД2 и COVID-19.

## ЦЕЛЬ

Оценить эффективность и безопасность (влияние на компенсацию углеводного обмена, лабораторные показатели, клиническое течение и исход) инициации терапии арГПП-1 у пациентов с СД2, госпитализированных по поводу COVID-19.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

С июля 2021 г. по февраль 2022 г. на базе ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №52» проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование госпитализированных пациентов с подтвержденной COVID-19 (методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и по данным компьютерной томографии) среднетяжелого и тяжелого течения, в возрасте от 18 до 85 лет (n=103), имеющих в анамнезе СД2 (рис. 2). Выборка формировалась сплошным отбором.

### Критерии соответствия

Критерии включения: ПЦР-положительный результат исследования мазка из носо- и ротоглотки на вирус SARS-CoV-2, возраст от 18 до 85 лет, наличие в анамнезе СД2, наличие признаков вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной клет-

ки (КТ ОГК), индекс массы тела (ИМТ) более 27,0 кг/м<sup>2</sup>, отмена препаратов (ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (идПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (инГЛТ-2)) в связи с повышенным риском диабетического кетоацидоза. Критерии исключения: возраст менее 18 лет, беременность, медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе (в том числе в семейном), множественная эндокринная неоплазия 2 типа, почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), печеночная недостаточность тяжелой степени, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации)), острый панкреатит, желудочно-кишечные расстройства в виде тяжелой диареи и рвоты.

### Условия проведения

Исследование проведено на базе ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗМ, перепрофилированной для оказания помощи пациентам с COVID-19, включены пациенты из эндокринологического, терапевтического и кардиологического отделений.

### Продолжительность исследования

Период наблюдения — 01.07.2021–28.02.2022 гг. Пациенты находились под наблюдением в период госпитализации. В исследуемых группах оценивались изучаемые параметры при поступлении и далее в двух контрольных точках: на 3-и и 7-е сутки.

### Описание медицинского вмешательства

Сбор клинико-анамнестических и лабораторных данных проводился при анализе электронных историй болезни. Изучались следующие параметры/признаки.

1. Демографические и антропометрические: пол, возраст, ИМТ.

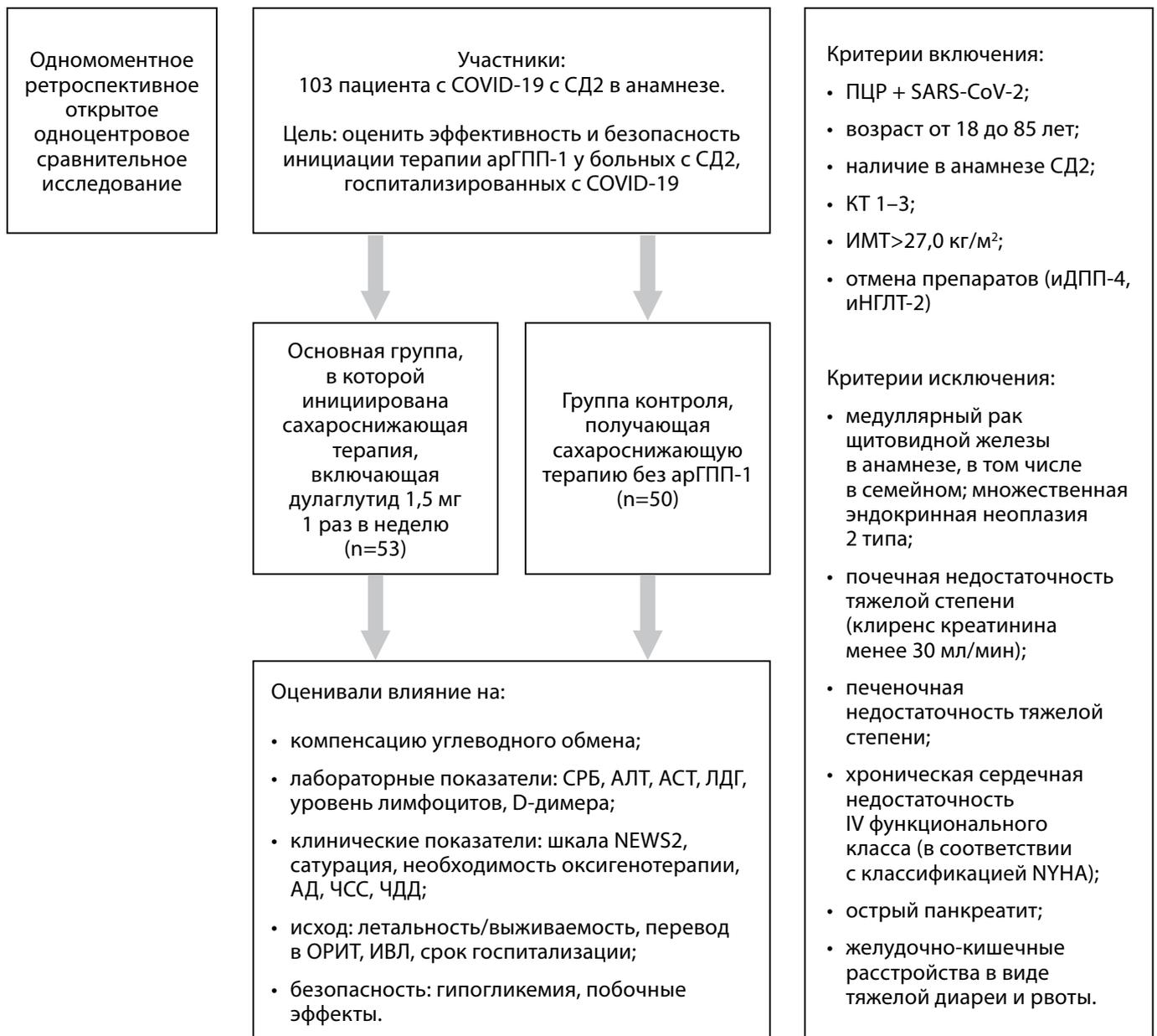


Рисунок 2. Дизайн исследования.

**Примечание:** АрГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, СРБ — С-реактивный белок, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, NEWS — шкала оценки тяжести состояния пациента, АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ПЦР — полимеразная цепная реакция, КТ 1–3 — степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии, идППП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

2. Характеризующие коморбидность: наличие в анамнезе цереброваскулярного заболевания, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, болезни периферических артерий, деменции, хронического заболевания легких, болезней соединительной ткани, язвенной болезни, поражения печени, сахарного диабета, гемиплегии, злокачественных опухолей, лейкемии, лимфомы, синдрома приобретенного иммунодефицита. С целью расчета выраженности сопутствующих заболеваний с помощью таблицы-калькулятора рассчитывался индекс коморбидности Charlson (CCI) [18]. Коморбидность разделили на умеренную — до 5 баллов, высокую — 6–7 баллов, очень высокую — 8 баллов и выше.
3. Тяжесть состояния по шкале NEWS2 (National Early Warning Score) при поступлении, включающей следующие показатели: частота дыхательных движений (ЧДД) за 1 минуту, уровень сатурации, потребность в оксигенации, систолическое артериальное давление (САД), частота сердечных сокращений (ЧСС) в минуту, температура тела, нарушение сознания. Сумма баллов по шкале NEWS2 от 1 до 4 соответствовала низкому риску, 5–6 баллов — среднему риску, выше 7 баллов — высокому риску.
4. Лабораторные показатели: при поступлении и в контрольных точках оценивали уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН), гликемический профиль, среднесуточную гликемию (ССГ, вычисляемую по сумме уровней

гликемии в течение дня, разделенной на количество измерений глюкозы), СРБ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лимфоцитов и D-димера.

5. Инструментальная диагностика: степень поражения легких по данным КТ ОГК при поступлении и на 7-й день госпитализации. Объем поражения легких до 25% соответствовал КТ 1 степени, от 25 до 50% — КТ 2 степени, от 50 до 75% — КТ 3 степени, более 75% — КТ 4 степени.

Все пациенты получали лечение согласно актуальным временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19.

#### Основной исход исследования

В качестве конечных точек исследования принимались: влияние на изучаемые лабораторные, клинические показатели и исходы (летальность/выживаемость, перевод в ОРИТ, использование ИВЛ).

#### Анализ в подгруппах

В статистический анализ включены 103 пациента, госпитализированных с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения. Пациенты разделены на две группы в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии. Первая группа (основная): 53 пациента, которым была инициирована гипогликемическая терапия, включающая арГПП-1, в течение первых 24 ч госпитализации (дулаглутид по 1,5 мг подкожно 1 раз в неделю). Вторая (контрольная) группа: 50 человек — группа контроля, получившая сахароснижающую терапию без арГПП-1.

Показаниями для назначения арГПП-1 являлись нецелевые показатели гликемии при поступлении, наличие избыточной массы тела/ожирения и отсутствие противопоказаний. Терапия арГПП-1 назначалась в дополнение к исходной сахароснижающей терапии, скорректированной с учетом тяжести состояния пациентов, госпитализированных в эндокринологическое отделение.

#### Методы регистрации исходов

Определение ГПН осуществлялось глюкозооксидазным методом, измерения для гликемического профиля проводились с помощью глюкометра OneTouch Verio Pro+. Содержание СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, лимфоцитов и D-димера определяли по стандартной методике.

Тяжесть заболевания и степень поражения легочной ткани по данным КТ ОГК оценивались согласно актуальным временным методическим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике COVID-19.

#### Этическая экспертиза

Согласно протоколу № 03/0322 заседания комитета по этике ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ от 30 марта 2022 г., проведение исследования одобрено. Все пациенты подписали информированное согласие для участия в исследовании.

#### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Данные из медицинских истории болезни были занесены в электронную базу данных Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США). Обработка статистических данных выполнялась с помощью программ

IBM SPSS Statistics, 26 версия (SPSS: An IBM Company, США). Проводился анализ на определение нормальности распределения количественных данных, при нормальном распределении количественные показатели представлены в виде средних величин и стандартного отклонения [ $M \pm SD$ ], при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me [Q1; Q3]$ , качественные — как процент (абс.). Различия количественных показателей при нормальном распределении представлены с помощью вычисления t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении — с помощью вычисления U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей — с использованием критерия Хи-квадрат для таблиц вида  $2 \times 2$  или точного критерия Фишера при количестве наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы  $< 5$ . Для связанных совокупностей при сравнении 3 этапов использовался критерий Фридмана с post-hoc анализом (поправка на множественность сравнений, критерий Данна). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Объекты (участники) исследования

Количество пациентов, соответствующих критериям включения, составило 103 человека. Возраст — от 18 до 85 лет, средний возраст  $62,3 \pm 8,6$  года, женщины — 56,3%, мужчины — 43,7%. В основной группе мужчин — 41,5% (22 пациента), женщин — 58,5% (31 пациентка), медиана возраста составила 61 [56; 68] год; в контрольной группе мужчин — 46% (23 пациента), женщин — 54% (27 пациенток), медиана возраста составила 65 [59; 69] лет. Диагноз COVID-19-инфекции подтверждали наличием вируса SARS-CoV-2 по результатам ПЦР-теста и типичных изменений в легких по данным КТ ОГК. Все пациенты имели верифицированный СД2 (медиана продолжительности заболевания 8,5 [3; 14] лет). В общей когорте пациентов 96 человек (91,2%) страдали ожирением ( $ИМТ \geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). Медиана ИМТ составила 35,5 кг/м<sup>2</sup> [31,5; 40,0]. По данным КТ ОГК у 45,6% (47) пациентов определялась легкая степень поражения легочной ткани (КТ1), у 48,6% (50) пациентов — умеренная степень (КТ2), у 5,8% (6) пациентов — среднетяжелая степень (КТ3). Общая когорта наблюдения характеризовалась умеренным уровнем коморбидности, медиана СС1 составила 5,0 [4,0; 6,0] балла. Исходно 81,5% (84) пациентов получали таблетированную гипогликемическую терапию, 11,7% (12) пациентов — комбинированную терапию, состоящую из пероральных сахароснижающих препаратов и инсулинотерапии, 6,8% (7) — только инсулинотерапию.

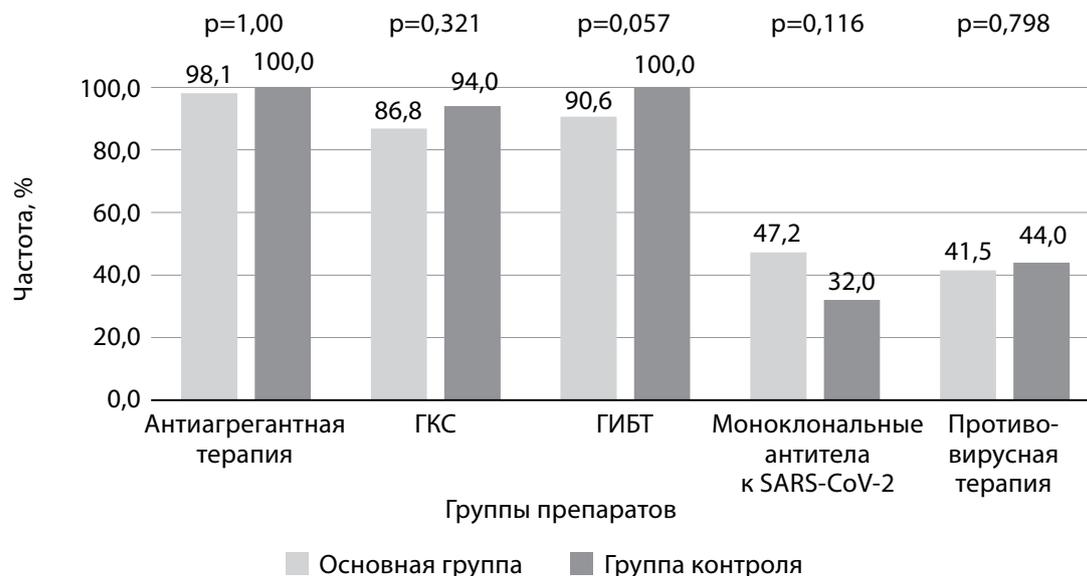
Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности СД2, ИМТ, СС1, тяжести состояния и показателям провоспалительного статуса при поступлении, догоспитальной гипогликемической терапии, стартовой патогенетической и этиологической терапии. Характеристики групп на момент поступления представлены в табл. 1.

Также группы не отличались по стартовой патогенетической и этиологической терапии. Данные представлены на рис. 3.

Таблица 1. Сравнение показателей/параметров групп при поступлении

Показатель/параметр	Основная группа (n=53)	Группа контроля (n=50)	p-value
<b>Анамнестические</b>			
Возраст, лет, M±SD	61,2±9,7	63,6±7,2	p <sup>t-test</sup> =0,150
Длительность диабета, лет, Me [Q1; Q3]	8 [2; 13]	10 [4; 15]	p <sup>*</sup> =0,464
Мужской пол, абс. (%)	22/41,5	23/46,0	p <sup>x2</sup> =0,646
Женский пол, абс. (%)	31/58,5	27/54	p <sup>x2</sup> =0,646
ИМТ≥27 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	5/9,4	4/8,0	p <sup>φ</sup> =1,000
ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	48/90,6	46/92,0	p <sup>φ</sup> =1,000
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	36,4 [33,9; 41,9]	35,1 [32,7; 37,2]	p <sup>*</sup> =0,06
Таблетированные препараты, абс. (%)	42/79,2	42/84,0	p <sup>φ</sup> =0,132
Метформин, абс. (%)	39/73,6	37/74,0	p <sup>x2</sup> =0,962
Препараты сульфонилмочевины, абс. (%)	15/28,3	13/26,0	p <sup>x2</sup> =0,793
иДПП-4, абс. (%)	7/13,2	12/24,0	p <sup>φ</sup> =0,206
иНГЛТ-2, абс. (%)	14/26,4	6/12	p <sup>φ</sup> =0,083
Комбинированная терапия, абс. (%)	9/17,0	3/6,0	p <sup>φ</sup> =0,124
Инсулинотерапия, абс. (%)	2/3,8	5/10,0	p <sup>φ</sup> =0,261
Наличие ГБ, абс. (%)	51/96,2	44/88	p <sup>φ</sup> =0,153
<b>Лабораторные</b>			
Гликемия при поступлении, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	10,3 [7,06; 14,06]	8,6 [6,48; 13,6]	p <sup>*</sup> =0,296
СРБ, мг/л, Me [Q1; Q3]	38,3 [18,7; 85,3]	56,8 [30,1; 103,96]	p <sup>*</sup> =0,128
АЛТ, ЕД/л, Me [Q1; Q3]	28,2 [20,4; 43,1]	31,2 [19,7; 46,6]	p <sup>*</sup> =0,989
АСТ, ЕД/л, Me [Q1; Q3]	31,7 [24,3; 42,2]	35,1 [24,9; 49,9]	p <sup>*</sup> =0,273
ЛДГ, ЕД/л, Me [Q1; Q3]	280,2 [222,9; 337,5]	273,7 [238,7; 337,7]	p <sup>*</sup> =0,357
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л, Me [Q1; Q3]	1,2 [0,9; 1,6]	1,2 [0,8; 1,6]	p <sup>*</sup> =0,561
D-димер, нг/мл, Me [Q1; Q3]	191 [129; 320]	184 [115; 293,5]	p <sup>*</sup> =0,261
<b>Клинические</b>			
Сатурация, %, Me [Q1; Q3]	95 [92; 97]	95 [92; 96]	p <sup>*</sup> =0,559
САД, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	130 [120; 140]	130 [120; 140]	p <sup>*</sup> =0,792
ДАД, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	80 [70; 87]	80 [70; 80]	p <sup>*</sup> =0,187
ЧСС, уд/мин., Me [Q1; Q3]	82 [77; 90]	83 [78; 92]	p <sup>*</sup> =0,434
ЧДД, движений/мин, Me [Q1; Q3]	18 [17; 19]	18 [17; 19]	p <sup>*</sup> =0,447
CCI, балл, Me [Q1; Q3]	5 [3; 6]	5 [4; 6]	p <sup>*</sup> =0,262
NEWS2, балл, Me [Q1; Q3]	1 [1; 3]	2 [1; 3]	p <sup>*</sup> =0,438
КТ1, абс. (%)	25/47,2	22/44,0	p <sup>x2</sup> =0,949
КТ2, абс. (%)	25/47,2	25/50	p <sup>x2</sup> =0,949
КТ3, абс. (%)	3/5,7	3/6,0	p <sup>x2</sup> =0,949

**Примечание.** Результаты представлены как медиана (ИКР — интерквартильный размах), среднее ± стандартное отклонение или частоты, абс (%); p<sup>t-test</sup> — t-критерий Стьюдента, p<sup>\*</sup> — U-критерий Манна-Уитни; p<sup>x2</sup> — χ<sup>2</sup> Пирсона с поправкой Йейтса, p<sup>φ</sup> — точный критерий Фишера. ИМТ — индекс массы тела, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ГБ — гипертоническая болезнь, СРБ — С-реактивный белок, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений, CCI — индекс коморбидности Charlson, NEWS2 — шкала оценки тяжести состояния пациента, КТ1 (2, 3) — объем поражения легких по данным компьютерной томографии 1 степени (2 степени, 3 степени).



**Рисунок 3.** Сравнение стартовой терапии между исследуемыми группами.  
**Примечание.** ГКС — глюкокортикостероиды, ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.

Ввиду применения стандартных доз генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) сравнивалась частота применения данной терапии, а не дозовый режим.

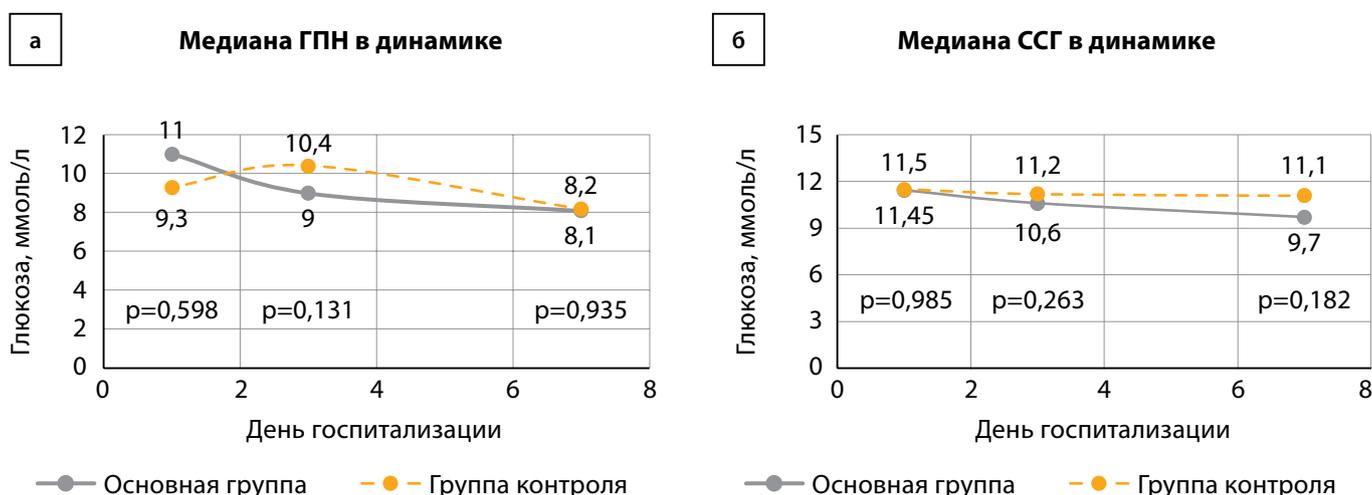
**Основные результаты исследования**

В группах в динамике лечения наблюдалось достоверное внутригрупповое снижение уровня гликемии: в основной группе медиана ГПН на 7-й день снизилась в 1,3 раза (11,0 vs 8,2 ммоль/л,  $p=0,013$ ), отмечалось снижение уровня ССГ в 1,2 раза (11,45 vs 9,7 ммоль/л,  $p=0,022$ ). Сопоставимое снижение уровня глюкозы выявлено и в группе контроля: медиана ГПН на 7-й день снижалась в 1,2 раза (9,3 vs 8,1 ммоль/л,  $p=0,003$ ), однако не достигнуто статистически значимое внутригрупповое снижение уровня ССГ в динамике. Группы были сопоставимы по компенсации углеводного обмена: в 1-й день медиана ГПН в основной группе составляла 11,0 ммоль/л [7,4; 14,1] и 9,3 ммоль/л [7,4; 13,3] в группе контроля ( $p=0,598$ ), на 3-й день — 9,0 ммоль/л [7,0; 10,7] vs 10,4 ммоль/л [7,7; 13,0] ( $p=0,131$ ), на 7-й день —

8,2 ммоль/л [6,0; 9,8] vs 8,1 ммоль/л [6,5; 9,8] соответственно ( $p=0,935$ ) (рис. 4а). Также в 1-й день ССГ в основной группе составляла 11,45 ммоль/л [8,7; 15,2] и 11,5 ммоль/л [9,1; 15,1] в контрольной группе ( $p=0,985$ ), на 3-й день — 10,6 ммоль/л [9,1; 12,8] vs 11,2 ммоль/л [9,2; 14,3] ( $p=0,263$ ), на 7-й день — 9,7 ммоль/л [8,3; 11,8] vs 11,1 ммоль/л [8,7; 12,8] соответственно ( $p=0,182$ ) (рис. 4б).

В основной группе в ходе госпитализации 79,2% ( $n=42$ ) пациентов получали инсулинотерапию, в группе контроля — 90,0% ( $n=45$ ,  $p=0,176$ ), при этом различий в дозе инсулина, рассчитанной на массу тела (0,52 Ед/кг vs 0,55 Ед/кг,  $p=0,583$ ), в суточной потребности базисной и болюсной инсулинотерапии в исследуемых группах не выявлено (35 Ед vs 41,0 Ед,  $p=0,402$  и 24 Ед vs 24 Ед,  $p=0,935$  соответственно). Таким образом, вне зависимости от инициации терапии дулаглитидом, в исследуемых группах достигнута компенсация углеводного обмена.

Проведен сравнительный анализ динамики основных лабораторных показателей между группами



**Рисунок 4.** Сравнение уровня глюкозы плазмы натощак и среднесуточной гликемии в группах в динамике.

и внутри каждой группы на 3-й и 7-й дни госпитализации (табл. 2).

На 3-й день госпитализации в основной группе уровень СРБ был значимо ниже, чем в группе контроля (15,8 vs 24,4 мг/л,  $p=0,025$ ), при этом на 7-й день статистически значимого различия не выявлено (2,39 vs 3,41 мг/л,  $p=0,192$ ). При оценке внутригрупповой динамики СРБ методом сравнения связанных совокупностей (критерий Фридмана) в обеих группах отмечалось достоверное снижение показателя на всех этапах наблюдения ( $p<0,001$ ). На 3 и 7-й дни не выявлено различий по уровню АЛТ и АСТ, однако отмечается незначительное повышение активности АЛТ в динамике в обеих группах ( $p<0,001$ ).

По концентрации ЛДГ группы были сопоставимы на 3-й день госпитализации (259,6 vs 296,4 ЕД/л,  $p=0,178$ ), на 7-й день госпитализации выявлено достоверное различие — в основной группе ЛДГ ниже, чем в контрольной

группе (261,6 vs 326,1 ЕД/л,  $p=0,016$ ), в контрольной группе отмечается достоверный рост показателя с 273,7 до 326,1 ЕД/л ( $p=0,034$ ).

Содержание лимфоцитов в крови на 3-й день госпитализации было выше в основной группе (1,2 vs  $0,9 \times 10^9$ /л,  $p=0,049$ ), на 7-й день показатели оказались сопоставимы (1,5 vs  $1,3 \times 10^9$ /л,  $p=0,731$ ). В обеих группах в динамике отмечается рост уровня лимфоцитов: в основной группе с 1,2 до  $1,5 \times 10^9$ /л ( $p=0,001$ ), в группе контроля с 1,2 до  $1,3 \times 10^9$ /л ( $p=0,02$ ).

Различий по уровню D-димера на 3-й и 7-й дни не наблюдалось, но в контрольной группе выявлено достоверное повышение с 184 до 460 нг/мл ( $p=0,015$ ), тогда как в основной группе статистически значимого изменения показателя не наблюдается.

Динамика клинических показателей между исследуемыми группами представлена в табл. 3.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей

Показатели	Основная группа, n=53	Группа контроля, n=50	p*
СРБ на 3-й день, мг/л	15,8 [8,82; 24,7]	22,4 [12,8; 41,7]	0,035*
СРБ на 7-й день, мг/л	2,39 [1,17; 4,53]	3,41 [1,63; 5,97]	0,192
АЛТ на 3-й день, ЕД/л	34,0 [20,6; 45,0]	31,1 [19,2; 40,8]	0,642
АЛТ на 7-й день, ЕД/л	50,4 [37,0; 83,1]	61,3 [37,6; 97,1]	0,609
АСТ на 3-й день, ЕД/л	27,3 [23,4; 36,2]	30,2 [22,6; 36,8]	0,917
АСТ на 7-й день, ЕД/л	28,3 [17,3; 36,3]	32,8 [25,6; 46,0]	0,076
ЛДГ на 3-й день, ЕД/л	260 [219; 343]	296,4 [253; 341]	0,178
ЛДГ на 7-й день, ЕД/л	262 [221; 333]	326 [260; 451]	0,016*
Лимфоциты на 3-й день, $10^9$ /л	1,2 [0,7; 1,6]	0,9 [0,7; 1,2]	0,049*
Лимфоциты на 7-й день, $10^9$ /л	1,45 [0,8; 1,8]	1,3 [0,8; 1,7]	0,731
D-димер на 3-й день, нг/мл	275 [166; 390]	290 [180; 450]	0,289
D-димер на 7-й день, нг/мл	275 [210; 495]	450 [246; 771]	0,063

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). p\* — U-критерий Манна-Уитни. СРБ — С-реактивный белок, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Таблица 3. Динамика клинических показателей

Показатели	Основная группа, n=53	Группа контроля, n=50	p*
Сатурация, 3-й день, %	95 [91; 96]	93 [90; 96]	0,444
Сатурация, 7-й день, %	96 [92; 97]	93 [88,5; 97]	0,05*
САД, 3-й день, мм рт. ст.	125 [115; 132]	125 [120; 135]	0,533
САД, 7-й день, мм рт. ст.	125 [120; 130]	124 [120; 137]	0,247
ДАД, 3-й день, мм рт. ст.	76 [70; 80]	75 [70; 80]	0,803
ДАД, 7-й день, мм рт. ст.	80 [70; 80]	74,5 [70; 80]	0,726
ЧСС, 3-й день, уд/мин	77 [73; 86]	76 [72; 83]	0,617
ЧСС, 7-й день, уд/мин	75 [68; 79]	73 [64,5; 80]	0,533
ЧДД, 3-й день, движений/мин	18 [17; 18]	18 [17; 19]	0,019*
ЧДД, 7-й день, движений/мин	18 [17; 18]	18 [17; 19]	0,357
NEWS2, 3-й день, балл	2 [0; 3]	3 [1; 4]	0,086
NEWS2, 7-й день, балл	1 [0; 2]	3 [0; 4]	0,021*

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). p\* — U-критерий Манна-Уитни. САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений, NEWS2 — шкала оценки тяжести состояния пациента.

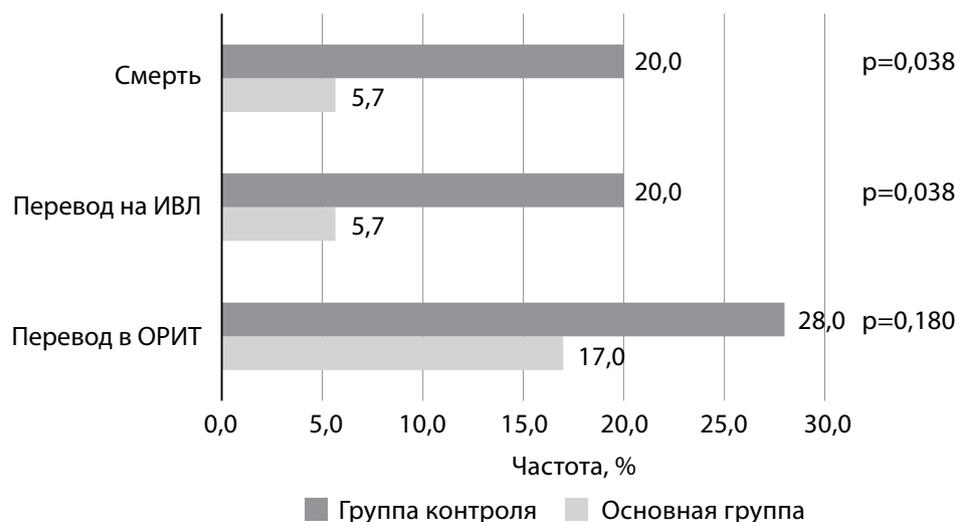


Рисунок 5. Основные исходы COVID-19.

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Уровень сатурации на 7-й день госпитализации был выше в основной группе (96% vs 93%,  $p=0,05$ ). У пациентов, получающих арГПП-1, при оценке внутригрупповой динамики отмечалось повышение сатурации с 95% до 96% ( $p=0,004$ ), при этом большая динамика прослеживается с 3 по 7-й день госпитализации ( $p=0,008$ ), в то время как в контрольной группе статистически достоверного изменения показателя в динамике не наблюдалось. В группе контроля на 3 и 7-й дни наблюдалась высокая частота необходимости кислородной поддержки по сравнению с основной группой, 3-й день — 59,2% vs 37,7% ( $p=0,03$ ), на 7-й день — 60,4% vs 37,3% ( $p=0,021$ ). Группы были сопоставимы на 1 и 7-й дни по уровню САД, ЧСС и ЧДД (табл. 3). Обращает внимание то, что на 7-й день количество баллов по шкале NEWS2 в группе контроля было достоверно выше (3 балла), чем в основной группе (1 балл,  $p=0,021$ ).

В основной группе 17,0% пациентов были переведены в ОРИТ, в группе контроля — 28% ( $p=0,18$ ). Все пациенты, переведенные на ИВЛ, заканчивали летальным исходом: у больных, получающих дулаглутид, — 5,7%, в контрольной группе — 20,0%, смертность в контрольной группе была в 3,5 раза выше по сравнению с основной ( $p=0,038$ ) (рис. 5). Не выявлено различий длительности госпитализации (10 койко-дней в основной группе vs 11 койко-дней в группе контроля,  $p=0,258$ ).

В исследовании оценивали необходимость повторного введения ГИБП в связи с прогрессированием COVID-19. У пациентов, получающих дулаглутид, выявлена тенденция к более низкой потребности в повторном введении ГИБП (64,2% vs 80,0%,  $p=0,074$ ). Терапия не влияла на максимальную суточную дозу дексаметазона (16 мг/сут vs 22 мг/сут,  $p=0,664$ ).

#### Нежелательные явления

В обеих группах не наблюдались гипогликемические явления. В группах наблюдались диспептические явления вне зависимости от получаемой терапии, в основной группе у 11 пациентов (20,8%), в группе контроля — у 18 пациентов (36,0%,  $p=0,086$ ). По структуре жалобы разделились на запоры — 6 (11,3%) vs 8 (16,0,  $p=0,572$ ), метеоризм — 2 (3,77%) vs 0 (0%,  $p=0,496$ ), диарею — 2 (3,77%) vs 11 (22,0%,  $p=0,007$ ), тошноту — 1 (1,89%) vs 3 (6%,  $p=0,353$ ), рвоту — 0 (0%) vs 2 (4%,  $p=0,233$ ). У одного пациента из группы, по-

лучающей дулаглутид, развилась местная аллергическая реакция в виде кожных высыпаний — 1 (1,89%). Согласно данным литературы, COVID-19 характеризуется высокой распространенностью желудочно-кишечных симптомов (до 50% пациентов), поэтому интерпретация полученных результатов только как нежелательных явлений от использования арГПП-1 сомнительна [19].

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Эффективность терапии была сопоставима в группах по показателям компенсации углеводного обмена. В соответствии с полученными данными старт терапии дулаглутидом в первые 24 ч госпитализации способствовал более эффективному улучшению провоспалительного статуса, влияя на уровни СРБ, ЛДГ и лимфоцитов, в сравнении с контрольной группой, благоприятно влиял на течение заболевания, снижая необходимость в оксигенотерапии и повышая уровень сатурации в динамике.

Частота летального исхода и перевода на ИВЛ была статистически значимо выше в контрольной группе по сравнению с основной группой ( $p=0,038$ ). Инициация терапии арГПП-1 у пациентов с СД2, госпитализированных по поводу COVID-19, снижала шанс летального исхода и перевода на ИВЛ при сравнении с контрольной группой (ОШ=0,24, 95% ДИ 0,062–0,931). Связь между летальным исходом и терапией арГПП-1 была средней ( $V=0,216$ ).

### Обсуждение результатов исследования

С началом пандемии в медицинском сообществе активно обсуждались различные схемы гипогликемизирующей терапии с целью компенсации углеводного обмена у пациентов с COVID-19. Учитывая плеiotропные эффекты арГПП-1, иДПП-4 и метформина, было предположено, что они могут быть применены у пациентов с СД2 в ходе госпитализации по поводу COVID-19 [20]. Китайскими учеными выявлено, что лечение инсулином пациентов с COVID-19 и СД2 было связано со значительным увеличением смертности (27,2% против 3,5%; скорректированный ОР 5,38, 95% ДИ 2,75–10,54) [21]. В ретроспективном исследовании E. Chertok Shacham и соавт. продемонстрировано преимущество в использовании комбинированной

терапии (препараты неинсулинового ряда и инсулин) над использованием только инсулина в ходе госпитализации. Средний уровень глюкозы у пациентов, получавших только инсулин, был выше по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию ( $11,2 \pm 3,7$  ммоль/л vs  $10 \pm 3,9$  ммоль/л,  $p=0,004$ ) [22]. Также накапливаются данные о приоритетности значения инсулинорезистентности над повреждением бета-клеток поджелудочной железы в рамках нарушения гликемического контроля у пациентов с COVID-19 [23]. Поэтому применение арГПП-1 как компонента гипогликемической терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19 и СД2 оправдано.

Изучаются факторы, которые могли бы повлиять на течение и исход COVID-19, в том числе и использование различных сахароснижающих препаратов. В литературе описано влияние догоспитального применения арГПП-1 на COVID-19. В исследовании A.R. Kahkoska и соавт. (2021) сообщается, что догоспитальный прием арГПП-1 снижал шанс общей смертности (ОШ 0,56, 95% ДИ 0,39–0,82), госпитализации (ОШ 0,73, 95% ДИ 0,62–0,87), перевода на ИВЛ (ОШ 0,73, 95% ДИ 0,55–0,97) в течение 14 дней после постановки диагноза COVID-19 по сравнению с использованием иДПП-4 [24]. Близкие данные представлены и в многонациональном ретроспективном когортном исследовании (J.E. Nyland и соавт.): использование арГПП-1 ассоциировалось со снижением респираторных осложнений (15,3% против 24,9%, ОР 0,62, 95% ДИ 0,52–0,73;  $p<0,001$ ) и частоты смертности по сравнению с контрольной группой (1,9% против 3,3%, ОР 0,58, 95% ДИ 0,35–0,97,  $p=0,04$ ) [25].

В то же время французские ученые в ходе исследования предикторов выписки из стационара и смертности в рамках исследования CORONADO при построении многофакторной модели смерти в течение 28 дней не нашли связи между применением арГПП-1 и частотой летального исхода ( $p=0,21$ ), однако выявлено, что микрососудистые осложнения в анамнезе, рутинная антикоагулянтная терапия, одышка при поступлении и более высокий уровень АСТ, лейкоцитов и СРБ ассоциировались со сниженной вероятностью выписки [26]. Схожие результаты продемонстрированы и S.B. Israelsen и соавт. (2021). В данном исследовании авторы отмечают, что пациенты, получающие арГПП-1, имели скорректированный ОР госпитализации, перевода в ОРИТ и на ИВЛ, летального исхода 0,89 (95% ДИ 0,34–2,33), а больные, получающие иДПП-4, — 2,42 (95% ДИ 0,99–5,89) для 30-дневной смертности по сравнению с использованием и-НГЛТ-2. Таким образом, использование терапии на основе инкретинов у лиц с диабетом и тяжелым острым респираторным синдромом не было связано с улучшением клинических исходов [27].

Данные по безопасности и возможным рискам использования арГПП-1 при COVID-19 описаны в консенсусном

решении совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по контролю и выбору гипогликемической терапии у пациентов с СД2 и COVID-19 и включают снижение аппетита и желудочно-кишечные симптомы, однако во всех исследованиях, включенных в анализ, изучалось влияние догоспитального назначения арГПП-1, и, возможно, в период госпитализации терапия корректировалась вплоть до отмены препарата [9].

В нашем исследовании продемонстрированы возможности инициации приема арГПП-1 у госпитализированных пациентов с СД2 не только с целью компенсации углеводного обмена в ходе COVID-19, но и с целью улучшения провоспалительного статуса, клинических показателей и снижения летальности.

#### Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования являются малая выборка пациентов, небольшая длительность наблюдения за исследуемыми группами, невозможность использования плацебо в группе контроля и отсутствие рандомизации.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, инициация терапии арГПП-1 у пациентов с СД2, госпитализированных с COVID-19, позволяет эффективно и безопасно улучшать показатели углеводного обмена. Терапия дулаглутидом положительно влияла на провоспалительный статус и динамику клинических показателей, таких как сатурация, необходимость оксигенотерапии и риск тяжелого течения по шкале NEWS2. Старт терапии дулаглутидом снижал шанс летального исхода и перевода на ИВЛ в сравнении с контрольной группой.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа проведена за счет бюджетных средств учреждений.

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

**Участие авторов.** Маркова Т.Н. — научное руководство проводимым исследованием, анализ полученных данных, написание текста статьи и редактирование текста рукописи; Стас М.С. — обработка материала, статистический анализ полученных данных и написание текста статьи; Анчутина А.А. — обработка материала, статистический анализ полученных данных; Лысенко М.А. — дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization [Internet]. *Weekly epidemiological update on COVID-19* — 25 January 2023. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--25-january-2023> Accessed 10.12.2023.
- Singh AK, Gillies CL, Singh R, et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1915–1924. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14124>
- Маркова Т.Н., Пономарева А.А., Самсонова И.В., и др. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2022. — Т. 11. — №1. — С. 8–16. [Markova TN, Ponomareva AA, Samsonova IV, et al. Risk factors for fatal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus and a new coronavirus infection. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2022;11(1):8–16. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16>

4. Palaodimos L, Chamorro-Pareja N, Karamanis D, et al. Diabetes is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients. *Hormones (Athens)*. 2021;20(2):305-314. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00246-2>
5. 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. — 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>
6. McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J, et al. Public health Scotland COVID-19 health protection study group; Scottish diabetes research network epidemiology group. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(2):82-93. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30405-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30405-8)
7. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823-833. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)
8. Lee MH, Wong C, Ng CH, et al. Effects of hyperglycaemia on complications of COVID-19: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):287-289. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14184>
9. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 27-49. [Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes mellitus*. 2022;25(1):27-49. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12873>
10. de Rivero Vaccari JC, Dietrich WD, et al. The inflammasome in times of COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11(3):4239. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583373>
11. Gurung P, Kanneganti TD. Novel roles for caspase-8 in IL-1beta and inflammasome regulation. *Am J Pathol*. 2015;185(1):17-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.08.025>
12. Kandasamy M. NF-kappaB signalling as a pharmacological target in COVID-19: potential roles for IKKbeta inhibitors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2021;394(3):561-567. doi: <https://doi.org/10.1007/s00210-020-02035-5>
13. Shiraki A, Oyama J, Komoda H, et al. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF-alpha-induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2012;221(2):375-382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.039>
14. Bray JH, Foster-Davies H, Salem A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(8):1806-1822. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14399>
15. Lee Y-S, Jun H-S. Anti-inflammatory effects of GLP-1-Based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm*. 2016;2016(3):1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3094642>
16. Schousboe P, Wiese L, Heiring C, et al. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):552. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03268-9>
17. Vara E, Arias-Diaz J, Garcia C, et al. Glucagon-like peptide-1 (7-36)amide stimulates surfactant secretion in human type II pneumocytes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(4):840-846. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.4.9912132>
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40(5):373-383. doi: [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
19. Freedberg DE, Chang L. Gastrointestinal symptoms in COVID-19: the long and the short of it. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022;38(6):555-561. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000876>
20. Lim S, Bae JH, Kwon H-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(1):11-30. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
21. Yu B, Li C, Sun Y, Wang DW. Insulin treatment is associated with increased mortality in patients with COVID-19 and type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2021;33(1):65-77.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.014>
22. Chertok Shacham E, Maman N, Ishay A. Blood glucose control with different treatment regimens in type 2 diabetes patients hospitalized with COVID-19 infection: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(3):e32650. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032650>
23. Mahmudpour M, Vahdat K, Keshavarz M, Nabipour I. The COVID-19-diabetes mellitus molecular tetrahedron. *Mol Biol Rep*. 2022;49(5):4013-4024. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-021-07109-y>
24. Kahkoska AR, Abrahamsen TJ, Alexander GC, et al. Association between glucagon-like peptide 1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and COVID-19 outcomes. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1564-1572. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0065>
25. Nyland JE, Raja-Khan NT, Bettermann K, et al. Diabetes, drug treatment, and mortality in COVID-19: A multinational retrospective cohort study. *Diabetes*. 2021;70(12):2903-2916. doi: <https://doi.org/10.2337/db21-0385>
26. Wargny M, Potier L, Gourdy P, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia*. 2021;64(4):778-794. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05351-w>
27. Israelsen SB, Pottegård A, Sandholdt H, et al. Comparable COVID-19 outcomes with current use of GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors or SGLT-2 inhibitors among patients with diabetes who tested positive for SARS-CoV-2. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(6):1397-1401. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14329>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Стас Мухамед Самих**, аспирант [Mukhamed S. Stas, MD, PhD student]; адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [address: 20/1 Delegatskaya street, 127473 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9498-6039>; eLibrary SPIN: 4601-6785; e-mail: hamudestas@gmail.com

**Маркова Татьяна Николаевна**, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

**Лысенко Марьяна Анатольевна**, д.м.н., профессор [Mariana A. Lysenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-7975>; eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

**Анчутина Анастасия Алексеевна** [Anastasia A. Anchutina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6202-8821>; eLibrary SPIN: 5252-8148; e-mail: anastasia.ponomariova@yandex.ru

## ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Лысенко М.А., Стас М.С., Анчутина А.А. Эффективность и безопасность инициации терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 537-548. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13015>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Markova TN, Lysenko MA, Stas MS, Anchutina AA. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists therapy initiation in patients with type 2 diabetes hospitalized with coronavirus infection. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):537-548. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13015>

## ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© М.М. Каландия<sup>1</sup>, Е.А. Коган<sup>2</sup>, Л.В. Никанкина<sup>1</sup>, А.Ю. Токмакова<sup>1</sup>, Е.Л. Зайцева<sup>1</sup>, Г.Р. Галстян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП) — тяжелое и на сегодняшний день недостаточно изученное осложнение сахарного диабета, которое характеризуется прогрессирующим разрушением костей и суставов на фоне нейропатии и приводит к формированию деформаций стопы различной степени выраженности. Поиск предикторов данной патологии является крайне актуальным, т.к. позволит оптимизировать терапию и снизить риск ампутации конечности.

**ЦЕЛЬ.** Сравнить уровень конечных продуктов гликирования и их рецепторов в крови и костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ДНОАП и у лиц без данного осложнения с целью определения возможности использования этих параметров в качестве ранних предикторов формирования тяжелых деформаций стопы у данной категории пациентов.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В ходе госпитализации для планового хирургического лечения был выполнен забор венозной крови и образцов костной ткани больных с хронической (неактивной) стадией ДНОАП и пациентов с диабетической нейропатией без данного осложнения.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследовании приняли участие 88 пациентов с СД2 и нейропатической формой синдрома диабетической стопы. Больные были разделены на 2 группы. 1 группу (n=43) составили больные с хронической стадией ДНОАП, 2 группу (n=45) — лица с выраженной диабетической нейропатией без костно-суставных нарушений. Проведенное исследование не выявило статистически значимых различий в уровнях конечных продуктов гликирования (AGE) в сыворотке крови у пациентов с ДНОАП и без нее, однако было зафиксировано значимое повышение экспрессии рецепторов к AGE (RAGE) в костной ткани в группе пациентов с ДНОАП по сравнению с контролем. У пациентов с повышенной экспрессией RAGE в кости (пациенты с ДНОАП) было выявлено более высокое содержание AGE в крови по сравнению с группой без данного осложнения, но это различие не было значимым.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Впервые проведено исследование AGE и рецепторов к ним в сыворотке крови и костной ткани у лиц с ДНОАП и без данного осложнения. Полученные результаты позволяют предположить, что уровень AGE в периферической крови не может служить маркером формирования ДНОАП, однако требуется проведение дальнейших исследований для более детального понимания механизмов влияния AGE на развитие ДНОАП.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; нейроостеоартропатия; конечные продукты гликирования; рецепторы конечных продуктов гликирования

## HUMORAL FACTORS IN THE FORMATION OF NEUROOSTEOARTHROPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Mariya M. Kalandiyana<sup>1\*</sup>, Evgeniya A. Kogan<sup>2</sup>, Larisa V. Nikankina<sup>1</sup>, Alla Y. Tokmakova<sup>1</sup>, Ekaterina L. Zaitseva<sup>1</sup>, Gagik R. Galstyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Diabetic neuroosteoarthropathy is a severe and insufficiently studied complication of diabetes mellitus, which is characterized by progressive destruction of bones and joints against the background of neuropathy and leads to the formation of foot deformities of varying severity. The search for predictors of this pathology is extremely relevant, because will optimize therapy and reduce the risk of limb amputation.

**AIM:** To compare the levels of advanced glycation end products and their receptors in the blood and bone tissue in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic neuroosteoarthropathy and in individuals without this complication in order to determine the possibility of using these parameters as early predictors of severe foot deformities in this category of patients.

**MATERIALS AND METHODS:** During hospitalization for planned surgical treatment, venous blood and bone tissue samples were taken from patients with chronic (inactive) stage of DNOAP and patients with neuropathic foot ulcers.

**RESULTS:** The study included 88 patients with type 2 diabetes mellitus and neuropathic form of diabetic foot syndrome, who were divided into 2 groups. Group 1 consisted of patients with chronic diabetic neuroosteoarthropathy, group 2 — patients with severe diabetic neuropathy without osteoarticular disorders. The study did not show statistically significant differences in the level of AGE in the blood serum of patients with DNOAP and without this complication, however, a significant increase in AGE receptors (RAGE) in bone tissue was recorded in the group of patients with DNOAP compared with the control.



Patients with increased RAGE expression in bone had higher blood levels of AGE compared to the group without this complication, but this difference was not significant.

**CONCLUSION:** For the first time, a study of AGEs and receptors for them in the blood serum and bone tissue in individuals with DNOAP and without this complication was carried out. The obtained results suggest that the determining factor in the rate of formation and the likelihood of recurrence of DNOAP in type 2 diabetes mellitus is not the content of AGEs in the blood, but the expression of their receptors in bone tissue.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; neuroosteoarthropathy; advanced glycation end products; glycation end product receptors

## ОБОСНОВАНИЕ

Одним из тяжелых осложнений сахарного диабета (СД) является диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП, стопа Шарко), которая достаточно часто приводит к развитию грубых деформаций стопы, следствием которых могут стать трофические язвы и ампутации. Это состояние характеризуется прогрессирующей деструкцией костей и суставов на фоне неврологического дефицита [1].

В различных литературных источниках распространённость ДНОАП колеблется от 0,8 до 4% [2, 3].

Генез данного осложнения до конца не изучен. Считается, что нераспознанная травма или оперативные вмешательства на фоне выраженной неврологической дисфункции провоцируют формирование ДНОАП. Принято выделять две основные теории развития данного заболевания: невровазкулярная и нейротравматическая, однако ни одна из них не даёт полного понимания механизма развития патологических процессов при ДНОАП [4].

Имеются данные о негативном влиянии конечных продуктов гликирования (AGE) на развитие различной патологии, в том числе и поздних макро- и микрососудистых осложнений СД, однако работ, посвящённых роли AGE в генезе костно-суставных поражений, крайне мало. Для более глубокого изучения патофизиологических механизмов возникновения ДНОАП вызывает интерес оценка уровня AGE в сыворотке крови пациентов с данным осложнением и без него.

AGE образуются в результате реакции, протекающей без участия ферментов между восстановленными углеводами (рибоза, глюкоза, фруктоза и др.) и свободными аминокислотными группами белков, липидов и нуклеиновых кислот живого организма.

Образование AGE — процесс, который требует длительного времени, в связи с чем белки с длительным периодом полураспада подвержены большему их накоплению. К таким белкам относятся коллаген и эластин. У пациентов с СД нарушены механизмы внутриклеточного протеолиза, и это ведёт к ещё большему накоплению AGE в клубочках почек, сетчатке глаза и периферических нервах [5, 6].

AGE участвуют в процессах воспаления посредством взаимодействия с их рецепторами (RAGE). RAGE являются трансмембранными гликопротеидами 1 типа и экспрессируются в различных клетках живого организма (макрофагах, лимфоцитах, клетках эндотелия), обуславливая развитие воспаления. В литературе встречаются данные о наличии RAGE в остеоцитах. При избыточном накоплении AGE и их взаимодействии с рецепторами происходит чрезмерное образование активных форм кислорода, приводящее к оксидативному стрессу [7].

Защитой от активных форм кислорода в организме выступают антиоксидантные ферменты, к которым относят-

ся глутатионпероксидазы — семейство селензависимых ферментов. Одна из наиболее распространённых форм фермента — глутатионпероксидаза 1, которая встречается в цитоплазме всех тканей. Она участвует в восстановлении пероксида водорода и органических гидропероксидов, тем самым защищая белки от окислительной атаки [8].

Учитывая прогрессивный рост заболеваемости СД, а следовательно, и рост его осложнений, оценка AGE вызывает особый интерес для более глубокого изучения патофизиологических механизмов формирования, прогрессирования и рецидивирования ДНОАП.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровень AGE и рецепторов к ним у пациентов с ДНОАП и без нее, но с диабетической полинейропатией и деформациями стоп.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

#### Место проведения.

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», отделение диабетической стопы.

#### Время исследования.

Сбор материала проводился с ноября 2020 по май 2022 г.

### Исследуемые популяции

Всего в исследование были включены 88 пациентов с диагнозом СД 2 типа (СД2). Больные были разделены на 2 группы. В 1 группу (n=43) были включены пациенты с СД2 и ДНОАП, во 2 группу (n=45) — лица с СД2 без данного осложнения.

#### Критерии включения пациентов в 1 группу:

1. СД 2 типа;
2. Длительность заболевания менее 35 лет;
3. Возраст пациентов до 65 лет;
4. Наличие хронической стадии ДНОАП.

#### Критерии включения пациентов во 2 группу:

1. СД 2 типа;
2. Длительность заболевания менее 35 лет;
3. Возраст пациентов до 65 лет;
4. Отсутствие ДНОАП;
5. Наличие диабетической полинейропатии.

#### Критерии невключения.

1. СД 1 типа;
2. Наличие гиперпаратиреоза;
3. Диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек 4–5 степени;
4. Наличие острой стадии ДНОАП и остеомиелита (на основании данных анамнеза, клинической картины и результатов рентгенографии и МРТ).

### Способ формирования выборок из изучаемой популяции

Выборка формировалась путем сплошного включения наблюдений, другая — подбором пар к наблюдениям первой выборки.

### Дизайн исследования

Работа выполнена в дизайне наблюдательного одно-центрового одномоментного контролируемого нерандомизированного исследования.

### Описание медицинского вмешательства

Исследование проведено в многопрофильном специализированном эндокринологическом стационаре (отделение диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России). У больных выполнялся забор венозной крови натощак с последующим ее центрифугированием и получением сыворотки и плазмы. Исследование биообразцов крови выполнено в клинико-диагностической лаборатории того же учреждения. У всех включенных в исследование пациентов были определены AGE.

Образцы костной ткани были взяты во время плановых оперативных вмешательств по поводу деформаций стопы вследствие ДНОАП (группа 1) и хирургической обработки ран у лиц с нейропатической формой синдрома диабетической стопы (группа 2). Исследование костной ткани выполнено на кафедре патологической анатомии Сеченовского университета (зав. кафедрой профессор д.м.н. Коган Е.А.).

### Методы

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

Определение исследуемых параметров осуществляли методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием тест-систем в соответствии с инструкциями производителя. Минимальный детектируемый уровень для AGE (G-Biosciences, USA) составил 0,188 нг/мл.

Костный материал фиксировали в 10% растворе формалина. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проведено на иммуностейнере Leica BOND-MAX (Германия) по стандартному протоколу. В качестве первичных антител для ИГХ-исследования использовались кроличьи поликлональные антитела к специфичному RAGE (титр разведения 1:50, Cloud-Clone Corp., США). При выполнении ИГХ-исследования одновременно с основными реакциями ставились позитивные и негативные контрольные реакции. Исследование и фотографирование ИГХ-микропрепаратов проводилось на микроскопе Olympus BX46 кафедры патологической анатомии.

### Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программного пакета Statistica 13, разработанного компанией StatSoft (США). Для описания количественных признаков были использованы медианы, первый и третий квартили, представленные как Me [Q1; Q3], а для качественных признаков — абсолютные и относительные

частоты, выраженные в виде n/N (%). Сравнение двух независимых групп в отношении количественных признаков выполнено при помощи критерия Манна–Уитни (U-тест). Для сравнения частот бинарных признаков применен критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Корреляционный анализ количественных параметров проведен с использованием метода ранговой корреляции по Спирмену, а для оценки корреляции между порядковыми и количественными признаками был использован метод ранговой корреляции по Кендаллу. Значимость статистических гипотез проверялась при критическом уровне значимости ( $p$ ) 0,05. При выполнении множественных сравнений была использована поправка Бонферрони ( $P_0$ ), корректирующая критический уровень значимости. Все значения, находящиеся в диапазоне от критического значения до 0,05, были рассмотрены в качестве статистической тенденции.

### 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 г. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие для участия в исследовании.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика пациентов

В исследовании всего приняли участие 88 пациентов. Из них были выделены две группы. В 1 группу входили пациенты с СД2 и ДНОАП (43), 2 группа (контрольная) состояла из пациентов с СД2 и с нейропатическими язвенными дефектами стопы без ДНОАП (45).

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, длительности диабета и уровню его контроля. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

### Результаты

Всем пациентам был выполнен анализ крови на AGE. Медиана AGE в группе без ДНОАП составила 219 [197; 271], а в группе с ДНОАП — 210 [168; 264] (табл. 2).

Статистически значимых различий по уровню AGE ( $p=0,258$ ) между двумя группами обнаружено не было.

У 10 пациентов из каждой группы в ходе планового оперативного вмешательства (в 1 группе — реконструктивные операции по коррекции деформации стопы, во 2 группе — в ходе хирургической обработки хронического раневого дефекта при нейропатической форме синдрома диабетической стопы) производился забор интактного костного фрагмента для оценки экспрессии рецепторов к AGE в костной ткани ИГХ-методом.

В ходе ИГХ-исследования было зафиксировано достоверное увеличение относительного содержания RAGE в группе пациентов с ДНОАП по сравнению с группой контроля ( $p<0,05$ ) (рис. 1).

У пациентов с повышенной экспрессией RAGE в костях (пациенты с ДНОАП) было выявлено более высокое содержание AGE в крови по сравнению с группой без данного осложнения (табл. 3).

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп обследованных пациентов

Показатель	Группа 1, с ДНОАП (n=43)	Группа 2, без ДНОАП (n=45)	p, U-тест
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Возраст, лет	57 [49; 65]	63 [56; 65]	0,007
Длительность диабета, лет	15 [11; 20]	15 [9; 18]	0,392
HbA <sub>1c</sub> , %	8,3 [7,0; 9,6]	8,8 [7,3; 10,2]	0,184
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,45 [30,0; 37,5]	30,00 [28,0; 33,0]	0,023
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> кл/л	7,86 [6,40; 9,00]	7,00 [6,00; 8,15]	0,109
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> кл/л	4,42 [4,00; 4,87]	4,65 [4,06; 5,00]	0,121
Гемоглобин, г/л	124 [113; 137]	135 [122; 149]	0,003
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> кл/л	276 [221; 330]	242 [204; 301]	0,215
СОЭ, мм/час	39 [16; 60]	18 [11; 32]	0,001
pСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	77 [55; 98]	76 [59; 85]	0,488

Примечание: ДНОАП — диабетическая нейроостеоартропатия; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

\* $\chi^2$ .

Поправка Бонферрони  $P_0=0,003$ .

Таблица 2. Анализ конечных продуктов гликирования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Группа 1, с ДНОАП (n=43)	Группа 2, без ДНОАП (n=45)	p, U-тест
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
AGE, нг/мл	210 [168; 264]	219 [197; 271]	0,258

Примечание: AGE — конечные продукты гликирования; ДНОАП — диабетическая нейроостеоартропатия. Поправка Бонферрони  $P_0=0,01$ .

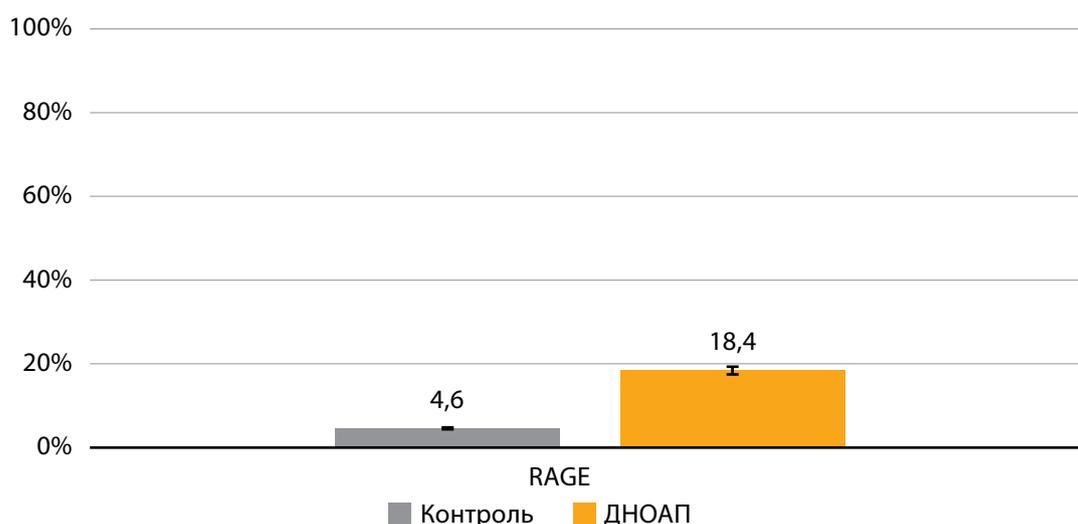


Рисунок 1. Выраженность экспрессии рецепторов к конечным продуктам гликирования в костной ткани пациентов с диабетической нейроостеоартропатией и контрольной группы.

Примечание. ДНОАП — диабетическая нейроостеоартропатия; RAGE — рецепторы к конечным продуктам гликирования

Таблица 3. Сравнение групп по уровню конечных продуктов гликирования

Показатель	Группа 1, с ДНОАП (n=10)	Группа 2, без ДНОАП (n=10)	p, U-тест
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
AGE, нг/мл	272 [218; 301]	164 [121; 201]	<0,001

Примечание. ДНОАП — диабетическая нейроостеоартропатия; AGE — конечные продукты гликирования

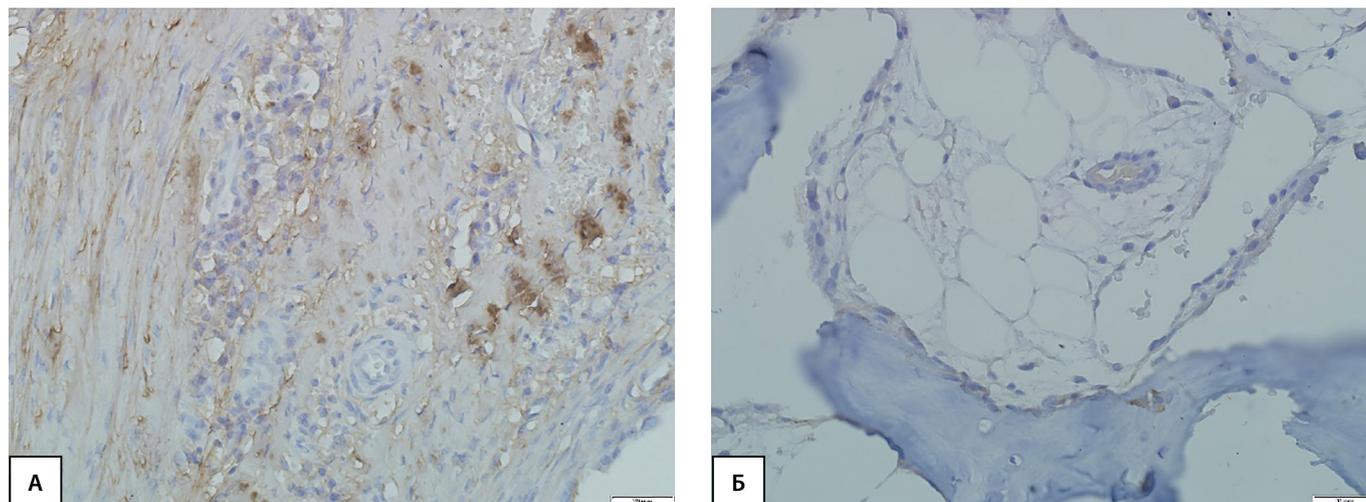


Рисунок 2. Иммуногистохимическая картина экспрессии RAGE в костях у лиц с диабетической нейроостеоартропатией (А) и группы контроля (Б).

Примечание. RAGE — рецепторы к конечным продуктам гликирования

Таблица 4. Сравнительная оценка уровня конечных продуктов гликирования в периферической крови у пациентов со значимой экспрессией рецепторов конечных продуктов гликирования в костной ткани и общей группе включенных в исследование

Показатель	Пациенты со значимой экспрессией RAGE в костной ткани (n=10) Me [Q1; Q3]	Общая группа (n=88) Me [Q1; Q3]	p, U-тест
AGE, нг/мл	210 [164; 272]	216 [190; 267]	0,669

Примечание: AGE — конечные продукты гликирования; ДНОАП — диабетическая нейроостеоартропатия.

Таблица 5. Корреляционный анализ расчетной скорости клубочковой фильтрации с конечными продуктами гликирования (n=88)

Показатели	р, метод Спирмена	r, коэффициент корреляции Спирмена	
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	AGE, нг/мл	0,001	-0,341

Примечание. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; AGE — конечные продукты гликирования. Поправка Бонферрони  $P_0=0,01$ .

На рис. 2 представлена ИГХ-картина экспрессии RAGE в костях у лиц с ДНОАП и группы контроля.

Однако при статистическом анализе их к общему числу пациентов (88 пациентов) статистически значимых различий по уровню AGE в крови обнаружено не было. (табл. 4).

Лабораторное исследование креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) выполнялось всем пациентам. Уровень AGE статистически значимо отрицательно коррелировал с рСКФ ( $r=-0.341$ ;  $p=0,001$ , метод Спирмена) (табл. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Сопоставление с другими публикациями

Исследование AGE сыворотки крови у пациентов с ДНОАП проводится впервые, в связи с чем сопоставление с другими публикациями затруднительно.

Известно, что основными факторами, приводящими к поражению нижних конечностей при СД, являются нейропатия и ангиопатия. Доказано, что длительная и стойкая гипергликемия приводит к активации многоэтапного каскада метаболических нарушений, в результате чего развиваются сосудистые осложнения. Одним из объяс-

нений патологических поражений микрососудистого русла является процесс неферментативного гликозилирования белков. Есть работы, которые подтверждают влияние AGE на развитие микрососудистых осложнений.

Так, по данным нескольких исследований, у пациентов с диабетической нефропатией отмечалось повышение уровня пентозидина, наиболее часто определяемого AGE [9, 10].

В исследовании, проведенном S. Sugiyama и соавт., была выявлена положительная корреляция пентозидина с креатинином в группе пациентов с СД, однако не было обнаружено различий в уровне пентозидина в сыворотке крови у пациентов с СД и без него [11].

В ходе нашего исследования также была зафиксирована статистически значимая отрицательная корреляция AGE с рСКФ ( $r=-0,341$ ;  $p=0,001$ , метод Спирмена). Группы пациентов значимо не отличались по возрасту, длительности СД и степени его контроля. Также у всех больных исключено наличие признаков терминальной почечной недостаточности.

Настоящее исследование не показало статистически значимых различий в уровне AGE сыворотки крови у пациентов с ДНОАП и без нее. В своей работе мы оценивали суммарное количество всех AGE, однако в работах,

выполненных зарубежными и отечественными коллегами, чаще всего оценивался один конечный продукт гликирования — пентозидин.

В исследовании P. Odetti и соавт. была выявлена положительная корреляция между уровнем пентозидина в сыворотке крови и его содержанием в кортикальном слое кости. Исследователи сделали вывод о том, что уровень пентозидина в сыворотке крови может быть предложен в качестве суррогатного маркера его содержания в кости [12].

Мы зафиксировали значимое повышение экспрессии RAGE в костях стопы у пациентов с ДНОАП по сравнению с группой контроля. У этих же лиц было обнаружено и более высокое содержание AGE в крови по сравнению с группой без данного осложнения. Однако при статистическом анализе их к общему числу пациентов статистически значимых различий по уровню AGE в крови обнаружено не было.

Исходя из вышесказанного, можно утверждать, что уровень AGE в периферической крови не может служить маркером формирования ДНОАП при СД2. Можно предположить, что повышенная экспрессия RAGE в костной ткани больных с ДНОАП может быть следствием генетической детерминированности, что требует дополнительных исследований.

#### Ограничения исследования

Небольшой объем выборки и использование данных больных, сформированных в одном отдельном учреждении, могут не в полной мере отражать ситуацию на популяционном уровне. Включение большего количества пациентов и формирование большей выборки ограничиваются относительно невысокой распространенностью ДНОАП.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведено исследование AGE и рецепторов к ним в сыворотке крови и костной ткани больных СД2 с ДНОАП и без данного осложнения. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии AGE на развитие микрососудистых осложнений диабета и диктуют необходимость проведения дальнейших исследований для более детального понимания механизмов влияния AGE на развитие ДНОАП.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава РФ НИОКТР № 121021600232-4.

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

**Участие авторов.** Токмакова А.Ю. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Коган Е.А. — проведение иммуногистохимического исследования; Никанкина Л.В. — проведение биохимического исследования крови; Каландия М.М. — сбор клинического материала, его анализ, написание статьи; Зайцева Е.Л. — сбор клинического материала, его анализ, написание статьи; Галстян Г.Р. — разработка дизайна исследования, написание статьи.

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

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- 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>
- McEwen LN, Ylitalo KR, Herman WH, Wrobel JS. Prevalence and risk factors for diabetes-related foot complications in Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *J Diabetes Complications*. 2013;27(6):588-592. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.08.003>
- Caessens M. Charcot foot in Belgium: an indication of its importance in specialised diabetic foot clinics. In: Caessens M, Debacker N, Nobels F, et al. editors. *Abstracts of the IX Meeting of the Diabetic Foot Study Group*. 2010.
- Trieb K. The Charcot foot: Pathophysiology, diagnosis and classification. *Bone Joint J*. 2016;98-B(9):1155-1159. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B9.37038>
- Wautier J-L, Schmidt AM. Protein glycation: A firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ Res*. 2004;95(3):233-238. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000137876.28454.64>
- Bidasee KR, Zhang Y, Shao CH, et al. Diabetes increases formation of advanced glycation end products on sarco(endo)plasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase. *Diabetes*. 2004;53(2):463-473. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2.463>
- Lee EJ, Park JH. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE), its ligands, and soluble RAGE: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets for human renal diseases. *Genomics Inform*. 2013;11(4):224. doi: <https://doi.org/10.5808/GI.2013.11.4.224>
- Desideri E, Ciccarone F, Ciriolo MR. Targeting glutathione metabolism: Partner in crime in anticancer therapy. *Nutrients*. 2019;11(8):1926. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11081926>
- Hricik DE, Schulak JA, Sell DR, et al. Effects of kidney or kidney-pancreas transplantation on plasma pentosidine. *Kidney Int*. 1993;43(2):398-403. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1993.58>
- Miyata T, Ueda Y, Shinzato T, et al. Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(8):1198-1206. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.V781198>
- Sugiyama S, Miyata T, Ueda Y, et al. Plasma levels of pentosidine in diabetic patients. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(9):1681-1688. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.V991681>
- Odetti P, Rossi S, Monacelli F, et al. Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1043(1):710-717. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1333.082>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Каландия Мария Малхазовна, аспирант [Mariya M. Kalandiya, PhD student]; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9422-2111>; eLibrary SPIN: 5172-6551; e-mail: marika525@mail.ru

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

**Никанкина Лариса Вячеславовна**, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>;  
eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: [larisa.nikankina@yandex.ru](mailto:larisa.nikankina@yandex.ru)

**Токмакова Алла Юрьевна**, д.м.н. [Alla Yu. Tokmakova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2474-9924>;  
eLibrary SPIN: 7479-7043; e-mail: [alla-tokmakova@yandex.ru](mailto:alla-tokmakova@yandex.ru)

**Зайцева Екатерина Леонидовна**, к.м.н. [Ekaterina L. Zaitseva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-019X>;  
eLibrary SPIN: 1075-3022; e-mail: [zai.kate@gmail.com](mailto:zai.kate@gmail.com)

**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](mailto:galstyangagik964@gmail.com)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Каландия М.М., Коган Е.А., Никанкина Л.В., Токмакова А.Ю., Зайцева Е.Л., Галстян Г.Р. Гуморальные факторы формирования нейроостеоартропатии при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 549-555. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13039>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Kalandiya MM, Kogan EA, Nikankina LV, Tokmakova AY, Zaitseva EL, Galstyan GR. Humoral factors in the formation of neuroosteoarthropathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):549-555. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13039>

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 органопротекции / максимально  
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

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

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

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

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

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

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

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



**Действуем**

# ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием  
высокотехнологичных методов медицинской  
помощи

Директор института диабета ГНЦ РФ  
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России – д.м.н., проф., акад. РАН  
Шестакова Марина Владимировна



## Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

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



## Отделение диабетической стопы

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



## Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

117036, Москва,  
ул. Дмитрия Ульянова, 11  
м. Академическая  
+7495 500-00-90  
[www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru)

**на опережение!**

# 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<sub>1c</sub>);
- **коррекция таблетированной сахароснижающей терапии** и инсулинотерапии;
- **лечение трофических язв** различной природы, в том числе при развитии синдрома диабетической стопы;
- терапия **диабетической остеоартропатии** (стопы Шарко) с наложением индивидуальной разгрузочной гипсовой повязки;
- **диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы**, включая ультразвуковое и гормональные исследования;
- **консультирование** по всему спектру **эндокринной патологии** (заболеваний гипопифиза, надпочечников, половых желез) и др.

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

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

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

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К УПРАВЛЕНИЮ ГЛИКЕМИЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ВО ВРЕМЯ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА: ВЛИЯНИЕ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ И ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ



© М.А. Коротина\*, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

**ОБОСНОВАНИЕ.** Риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) в 2 раза выше, чем у пациентов без СД. Ранее авторами была выявлена ассоциация между временем пребывания в целевом диапазоне гликемии во время стационарного лечения ОИМ у больных СД2 (hTIR — «hospital time in range») и отдаленным прогнозом. Высказана гипотеза, что дифференцированный подход к управлению гликемией позволит добиваться более высокого уровня hTIR и приведет к улучшению прогноза.

**ЦЕЛЬ.** Оценить эффективность применения дифференцированного подхода к управлению гликемией у больных СД2 во время стационарного лечения по поводу ОИМ и его влияние на отдаленный прогноз.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Включались больные СД2, госпитализированные с ОИМ с подъемом сегмента ST и подвергнутые чрескожному коронарному вмешательству; всего 161 пациент, из них 102 составили основную группу, 59 — контрольную. Вмешательство в основной группе заключалось в дифференцированном подходе к управлению гликемией на основании определения фенотипа. Больным с 1-м фенотипом в стационаре назначалась инсулинотерапия в течение всего стационарного лечения. У пациентов с 2-м фенотипом применяли инсулинотерапию с последующим переходом на таблетированные сахароснижающие препараты (ТСП). Больным с третьим фенотипом назначались ТСП. В группе контроля сахароснижающая терапия назначалась на основании текущих клинических рекомендаций.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В основной группе 22 больных (22%) соответствовали критериям 1-го фенотипа, 54 (53%) — критериям 2-го фенотипа и 26 (25%) — критериям 3-го фенотипа. Средняя гликемия в течение госпитализации в основной группе по сравнению с контрольной была статистически значимо ниже:  $9,4 \pm 1,7$  ммоль/л vs  $10,3 \pm 2,3$  ммоль/л ( $p=0,006$ ). Значение hTIR в группе вмешательства составило 58 [53; 71]% vs 46 [33; 63]% в группе контроля ( $p<0,001$ ). При достижении hTIR>55% риск наступления сердечно-сосудистой смерти в течение года после госпитализации снижался на 80%.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение дифференцированного подхода к управлению гликемией у больных СД2 приводит к улучшению гликемического контроля во время стационарного лечения по поводу ОИМ и сопровождается тенденцией к меньшей частоте наступления сердечно-сосудистой смерти в течение года после госпитализации. Достижение hTIR>55% ассоциируется с многократным снижением риска сердечно-сосудистой смерти в течение года. Около 25% больных СД2 во время стационарного лечения по поводу ОИМ не нуждаются в назначении инсулинотерапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа; острый инфаркт миокарда; гликемический контроль; дифференцированный подход

## DIFFERENTIATED APPROACH TO GLYCEMIC MANAGEMENT IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS DURING INPATIENT TREATMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: GLYCEMIC CONTROL AND LONG-TERM PROGNOSIS

© Mariia A. Korotina\*, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

**BACKGROUND:** The risk of acute myocardial infarction (AMI) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is 2 times higher than without DM. Previously an association between the time in the target range of glycemia during hospitalization of AMI in patients with T2DM (hTIR — «hospital time in range») and long-term prognosis was found. It is supposed that a differentiated approach to glycemic management will help to achieve a higher level of hTIR and will lead to an improved prognosis.

**AIM:** To evaluate the effectiveness of differentiated approach to glycemic management in patients with T2DM during inpatient treatment of AMI and impact on long-term prognosis.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included patients with T2DM who were hospitalized with AMI with ST-segment elevation and underwent percutaneous coronary intervention. A total amount of patients was 161; 102 were in the main group, 59 in the control group. There was a differentiated approach to glycemia management based on phenotype determination in the main group. Insulin therapy was prescribed to patients with the 1st phenotype during the entire inpatient treatment. Patients with the second phenotype received insulin therapy followed by switching oral antidiabetic drugs (OAD). Patients of the 3rd phenotype were prescribed only OAD. In the control group, therapy of T2DM was prescribed according to the standard hospital procedures based on current clinical recommendations.



**RESULTS:** In the main group, 22 patients (22%) were in the 1st phenotype, 54 (53%) –in the 2nd, 26 (25%) –in the 3rd. The average glycemia during hospitalization in the main group was lower than in the control group:  $9.4 \pm 1.7$  mmol/l vs  $10.3 \pm 2.3$  mmol/l ( $p=0.006$ ). The hTIR in the main group was 58 [53; 71]% vs 46 [33; 63]% in the control group ( $p<0.001$ ). It was shown that when hTIR > 55% is reached, the risk of cardiovascular death within a year after hospitalization is reduced by 80%.

**CONCLUSION:** The differentiated approach to glycemic management in patients with T2DM leads to an improvement in glycemic control during inpatient treatment of AMI and is accompanied by a tendency to a lower incidence of cardiovascular death within a year after hospitalization. Achieving hTIR > 55% is associated with a multifold reduction of the risk of cardiovascular death in a year. About 25% of patients with DM2 during inpatient treatment of AMI do not need the insulin therapy.

**KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus; acute myocardial infarction; glycemic control; differentiated approach

## ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) неуклонно возрастает во всем мире, в настоящее время в Российской Федерации, по данным Федерального регистра сахарного диабета, насчитывается 5,1 млн больных СД2 [1]. Известно, что риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больных СД2 приблизительно в два раза выше, чем у пациентов без СД [2]. Несмотря на широкое применение современных реперфузионных технологий, позволивших значительно улучшить прогноз при ОИМ в последние годы, летальность у больных СД2 остается в 1,5–2,0 раза выше по сравнению с пациентами без диабета [3].

Имеются многочисленные наблюдения, демонстрирующие ассоциацию между повышенным уровнем гликемии в течение первых суток ОИМ и неблагоприятным прогнозом [4–6], значение гипергликемии при поступлении как предиктора неблагоприятного исхода при ОИМ является общепризнанным. При этом вопрос о возможности улучшения прогноза больных ОИМ путем оптимизации гликемического контроля во время стационарного лечения остается открытым, накопленные на сегодняшний день данные достаточно противоречивы [7]. Если более раннее исследование DIGAMI (1995) продемонстрировало улучшение прогноза больных при назначении инсулинотерапии для управления гликемией при ОИМ [8], то более поздние работы DIGAMI 2 (2003) и HI-5 study (2004) преимущества инсулинотерапии не выявили [9, 10]. Следует отметить, что в исследовании DIGAMI 2 целевой уровень глюкозы (5–7 ммоль/л натощак) достигнут не был [9]. В исследовании HI-5 отмечена более низкая частота сердечной недостаточности в группе с 24-часовой инфузией инсулина в сравнении с общепринятой терапией (12,7 против 22,8%,  $p=0,04$ ) и повторного ИМ в течение 3 мес (2,4 против 6,1%,  $p=0,05$ ). Также в исследовании было отмечено снижение летальности у больных с достигнутым уровнем глюкозы на фоне инфузии 8 ммоль/л в сравнении с группой >8 ммоль/л (2 и 11% через 6 мес,  $p=0,02$ ) [10]. В исследовании NICE-SUGAR (2009) [11] изучался оптимальный уровень гликемии у госпитализированных больных СД в критических состояниях, включая ОИМ. Было обнаружено, что стратегия поддержания эугликемии (4,5–6,0 ммоль/л) сопровождалась многократным повышением риска гипогликемии (6,8% против 0,5%,  $p<0,001$ ) и ухудшением прогноза по сравнению с более мягким режимом контроля гликемии с целевым уровнем <10,0 ммоль/л. Следует отметить, что протокол сахароснижающей терапии, использованный в ис-

следовании NICE-SUGAR, позже был подвергнут критике — в частности, при достижении целевых значений гликемии на фоне непрерывной внутривенной инфузии инсулина контроль уровня гликемии не проводился ежечасно, а также пациентам в течение первых суток не проводилась инфузия глюкозы, что могло привести к повышению частоты гипогликемий [12]. Тем не менее в настоящее время достигнут консенсус о допустимом диапазоне гликемии (6,1–10,0 ммоль/л) у больных СД2 при остром коронарном синдроме [13, 14]. Признается, что острый коронарный синдром не является обязательным показанием для перевода на инсулинотерапию, и предусматривается возможность применения таблетированных сахароснижающих препаратов (ТСП) [12], но строгие критерии для выбора способа гликемического контроля в клинических рекомендациях отсутствуют.

В предшествующей работе авторов [15] на основании ретроспективного исследования была продемонстрирована ассоциация между временем пребывания в целевом диапазоне гликемии во время стационарного лечения по поводу ОИМ у больных СД2 (hTIR — «hospital time in range») и отдаленным прогнозом. В частности, было определено, что у больных с hTIR>55% отмечалась значимо более низкая частота наступления смерти в течение 12 мес, ОР 0,38 (95% ДИ 0,19–0,74,  $p=0,005$ ). Были изучены факторы, определяющие достижение целевого hTIR. Также было предположено, что клиническая неоднородность больных с данной сочетанной патологией, связанная с многообразием клинических вариантов СД2, ОИМ и наличием их осложнений, обуславливает необходимость дифференцированного подхода к управлению гликемией [13]. Высказана гипотеза, что дифференцированный подход к управлению гликемией позволит добиваться более высокого уровня hTIR и приведет к улучшению прогноза при длительном наблюдении.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения дифференцированного подхода к управлению гликемией у больных СД2 во время стационарного лечения ОИМ и его влияние на отдаленный прогноз.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Региональный сосудистый центр ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода».

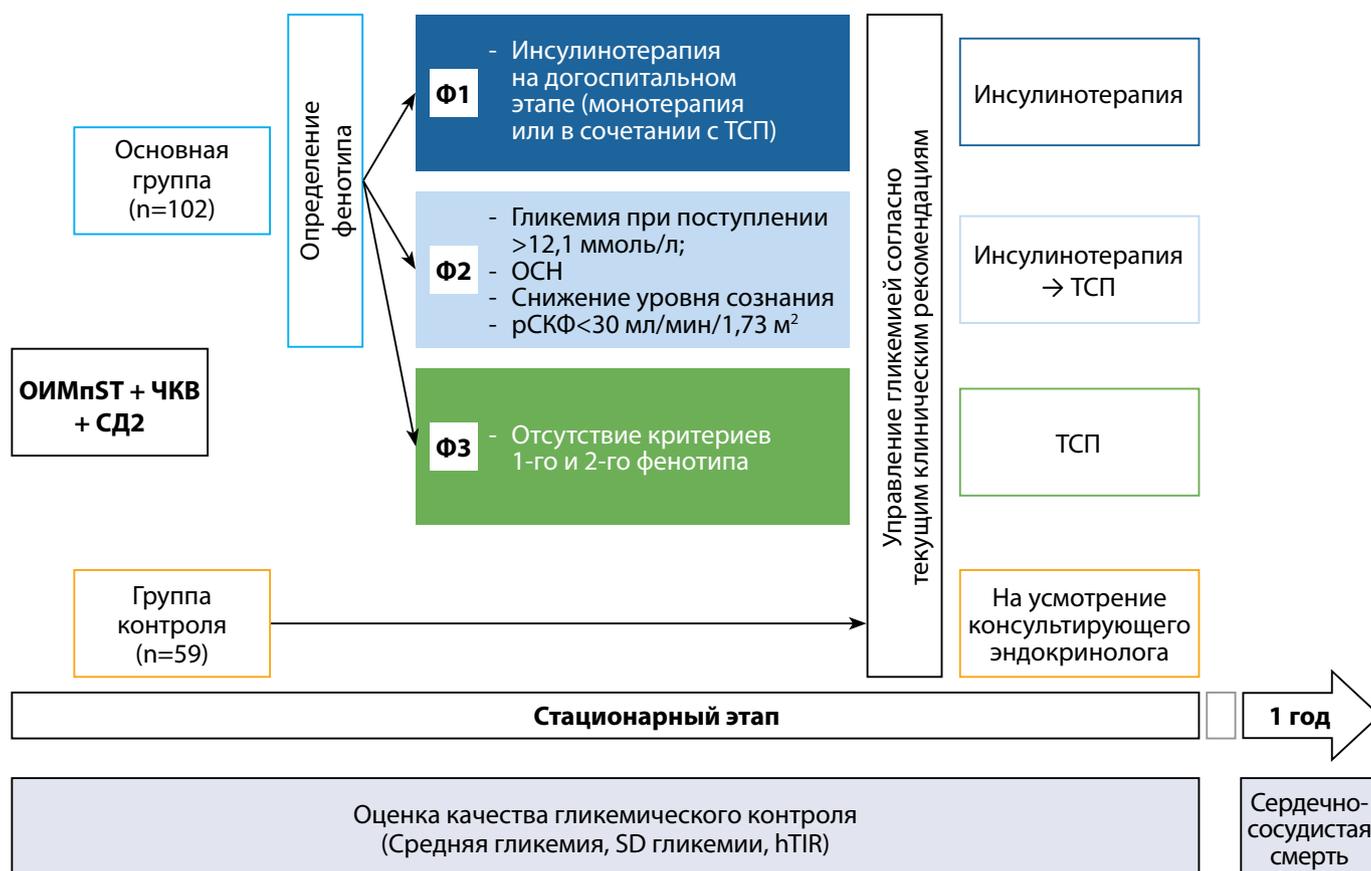


Рисунок 1. Дизайн исследования.

**Примечание.** ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, СД2 — сахарный диабет 2 типа, Ф — фенотип, ОСН — острая сердечная недостаточность, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТСП — таблетированные сахароснижающие препараты, SD — стандартное отклонение, hTIR — время пребывания в целевом диапазоне гликемии во время стационарного лечения.

**Время исследования.** Больные включались в исследование в течение 8 мес 2021 г. Отдаленный исход оценивался через 12 мес после госпитализации.

#### Исследуемые популяции

Включались больные СД2, последовательно госпитализированные с ОИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутые чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Диагнозы СД2 и ОИМ устанавливались на основании текущих клинических рекомендаций [12, 14]. Всего в исследование включен 161 пациент.

**Критерии исключения:** летальный исход в течение первых суток госпитализации.

#### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В исследовании применялся сплошной способ формирования выборки.

#### Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное интервенционное рандомизированное исследование.

#### Описание медицинского вмешательства

Пациенты включались в исследование после выполнения ЧКВ, медиана и интерквартильный интервал времени включения составили 15 [9; 15] ч от момента поступления. До включения в исследование контроль гликемии проводился в соответствии с текущими рекомендациями дежурными реаниматологами. Больных

распределяли в основную группу и группу контроля в соотношении 2:1. Рандомизацию проводили с помощью online-программы, генерирующей случайные числа (<https://xn--80akjcielidvhr6cf.xn--p1ai/>). Если выпадающее число не делилось без остатка на 3, то пациент включался в основную группу, при выпадении числа, делящегося без остатка на 3, больного относили к группе контроля. Включение в исследование ограничивалось 8 мес, по истечении этого срока включение пациентов было прекращено. Вмешательство в основной группе заключалось в дифференцированном подходе к управлению гликемией на основании определения фенотипа (рис. 1).

#### Критерии распределения пациентов основной группы по фенотипам

Первый фенотип составили пациенты, получавшие до госпитализации регулярное сахароснижающее лечение инсулинами как в виде монотерапии, так и в сочетании с ТСП. Ко второму фенотипу относили пациентов, имеющих один из следующих признаков или их сочетание: 1) первое значение гликемии >12,1 ммоль/л, 2) острая сердечная недостаточность (острая левожелудочковая недостаточность, кардиогенный шок), 3) расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м², 4) нарушение сознания, 5) кетоацидоз. Третий фенотип составили пациенты, не имеющие критериев 1 и 2-го фенотипов.

Сахароснижающую терапию в основной группе проводили по следующим правилам: у больных с первым фенотипом применяли инсулинотерапию в течение всего

стационарного лечения. У пациентов со вторым фенотипом применяли инсулинотерапию с возможным переходом на ТСП после разрешения переходящих факторов, ограничивающих применение ТСП. Больным с третьим фенотипом назначались ТСП, инсулин не применялся.

#### *Практика инсулинотерапии*

При назначении инсулинотерапии больным первого и второго фенотипов использовали следующее правило: при первом значении гликемии выше 17,0 ммоль/л назначалась непрерывная внутривенная инфузия инсулина короткого действия с расчетом скорости введения по динамике гликемии (частота контроля — 1 раз в час) с последующим переходом в базис-болюсную терапию. Базис-болюсная терапия проводилась с использованием двух инъекций в сутки инсулина NPH и инсулина короткого действия перед каждым основным приемом пищи с расчетом общей суточной дозы инсулина, исходя из точной дозы инсулина до госпитализации (при первом фенотипе), длительности заболевания СД2 и массы тела (при втором фенотипе), и расчетом добавочной дозы инсулина короткого действия, исходя из текущего уровня гликемии. Продолжительность периода инсулинотерапии у больных второго фенотипа формально не ограничивалась.

#### *Практика назначения ТСП*

Решение о возобновлении приема ТСП у больных со вторым фенотипом принималось после разрешения переходящих факторов, ограничивающих их применение: купирования острой сердечной недостаточности, появления возможности приема пищи, при отсутствии кетонов в моче, повышения рСКФ до уровня, допускающего применение ТСП, при отсутствии признаков острого повреждения почек и печени. Больным с третьим фенотипом ТСП (за исключением метформина, ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и тиазолидиндионов) могли назначаться уже в течение первых суток пребывания в стационаре. При выборе ТСП и их дозы ориентировались на терапию, которую пациент использовал до госпитализации, с учетом ограничений к конкретным препаратам по текущему уровню рСКФ. Метформин и иНГЛТ-2 назначались не ранее, чем через 48 ч после введения рентгеноконтрастных препаратов с учетом результатов повторного исследования рСКФ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), кетонов в моче.

В группе контроля сахароснижающая терапия проводилась на основании текущих клинических рекомендаций [13] и «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [14] — при стойкой гликемии более 10 ммоль/л показана инсулинотерапия, наличие ОИМ не является обязательным показанием для перевода на инсулинотерапию; показания для назначения инсулинотерапии в целом были такими же, как у больных без острого коронарного синдрома. Использование метформина и иНГЛТ-2 в соответствии со стандартными операционными процедурами стационара было возможно за пределами 48 ч после введения йодсодержащих контрастных препаратов.

Согласно критериям включения, все пациенты в исследовании имели ОИМ с подъемом сегмента ST и подвергались ЧКВ, медикаментозное лечение ОИМ проводилось в соответствии с текущими клиническими рекоменда-

циями [16]. Медиана продолжительности госпитализации составила 10 [8; 12] дней. Оценка отдаленных исходов проводилась через 12 мес после выписки из стационара.

#### **Методы**

Биохимические анализы крови (глюкоза венозной плазмы, креатинин, АЛТ) выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе OLYMPUS AU 400 (OLYMPUS, Япония). рСКФ определялась с помощью расчетного метода по формуле исследования Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) исследовался на аппарате Architect i2000 (Abbott, США). Определение уровня гликированного гемоглобина проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе OLYMPUS AU 400 (OLYMPUS, Япония).

Для проведения контроля гликемии использовались глюкометры Accu-Check Active и Accu-Check Go (Roche Diagnostics, Швейцария). Гликемия при поступлении измерялась вне зависимости от последнего приема пищи, далее исследовалась натощак и перед основными приемами пищи. Гликемический контроль оценивался по показателям средней гликемии, стандартному отклонению (SD), количеству случаев гипогликемии (уровень глюкозы <3,9 ммоль/л). Целевым диапазоном гликемии во время стационарного лечения по поводу ОИМ считали 6,1–10,0 ммоль/л. Критерием эффективности гликемического контроля считали значение доли измерений гликемии в пределах целевого диапазона во время госпитализации — hTIR>55%.

#### **Статистический анализ**

Статистическая обработка проводилась в программе Statistica (StatSoft Inc. США, версия 10.0). Количественные данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), медиан и интерквартильных интервалов ( $Me [Q1; Q3]$ ). Характер распределения выборки определяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Для оценки статистической значимости различий количественных данных использовался тест Манна–Уитни, долей – хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона. Для изучения выживаемости — модель пропорциональных рисков Кокса.

#### **Этическая экспертиза**

Исследование было одобрено на заседании подкомиссии по рассмотрению диссертационных работ Комитета по этике ФГБОУ ВО «Приволжский медицинский исследовательский университет» Минздрава России, протокол №3/Д-2021 от 09.04.2021 г. Все пациенты подписали информированное согласие для участия в исследовании.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Всего в исследование включен 161 пациент, из них 102 составили основную группу и 59 — группу контроля. В основной группе 22 больных (22%) соответствовали критериям 1-го фенотипа, 54 (53%) — критериям 2-го фенотипа и 26 (25%) — критериям 3-го фенотипа. При условном разделении пациентов контрольной группы

на фенотипы 11 (19%) соответствовали 1-му фенотипу, 28 (47%) — 2-му, 20 (34%) — 3-му ( $p=0,521$ , хи-квадрат Пирсона). Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в табл. 1.

Гликемия при поступлении в стационар в основной и контрольной группах значимо не отличалась:  $13,8 \pm 5,2$  vs  $13,4 \pm 4,6$  ммоль/л ( $p=0,629$ , t-тест). Однако средняя гли-

кемия в течение всей госпитализации в основной группе по сравнению с контрольной оказалась статистически значимо ниже:  $9,4 \pm 1,7$  ммоль/л vs  $10,3 \pm 2,3$  ммоль/л ( $p=0,006$ , t-тест). Значение hTIR в группе вмешательства составило 58 [53; 71]% vs 46 [33; 63]% в группе контроля ( $p<0,001$ , Манна–Уитни). В основной группе hTIR > 55% достигли 68 пациентов (67%) vs 21 (35%) в группе кон-

Таблица 1. Клиническая характеристика основной и контрольной групп пациентов исследуемой когорты

Параметр	Основная (n=102)	Контроль (n=59)	p	
Возраст, годы	65±9	68±9	0,080*	
Мужчины/женщины, n (%)	48 (47) / 54 (53)	25 (42) / 34 (58)	0,565**	
Срок госпитализации от момента начала симптомов, n (%)	<2 ч	13 (13)	6 (10)	0,267**
	2–12 ч	64 (63)	29 (49)	
	12–24 ч	16 (15)	14 (24)	
	>24 ч	9 (9)	10 (17)	
Инфаркт-связанная артерия, n (%)	ПНА	41 (40)	30 (51)	0,306**
	ОА	16 (16)	4 (7)	
	ПКА	41 (40)	23 (39)	
Острая сердечная недостаточность, n (%)	ОЛЖН	9 (9)	7 (12)	0,534**
	Кардиогенный шок	10 (10)	1 (2)	0,049**
Фибрилляция предсердий, n (%)	12 (12)	4 (7)	0,308**	
Предшествующий инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	18 (18)	8 (14)	0,497**	
Длительность СД2, годы	7 [1; 10]	7 [0,1; 13]	0,876***	
Впервые выявленный СД2, n (%)	16 (16)	9 (15)	0,239**	
HbA <sub>1c</sub> , %	8,1±1,8	8,2±1,8	0,868*	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,7 [27,7; 35,4]	29,9 [27; 33,7]	0,328***	
Предшествующая сахароснижающая терапия, n (%)	Инсулин	22 (22)	11 (19)	0,735**
	Метформин	54 (53)	35 (59)	0,334**
	Препараты СМ	45 (45)	22 (37)	0,821**
	иДПП-4	8 (8)	6 (10)	0,410**
	иНГЛТ-2	5 (5)	5 (0)	0,229**
Сахароснижающая терапия в течение госпитализации, n (%)	Инсулин	76 (75)	45 (76)	0,700**
	Метформин	73 (72)	26 (44)	<0,001**
	Препараты СМ	55 (54)	22 (37)	0,042**
	иНГЛТ-2	44 (43)	7 (12)	<0,001**
ФВ, %	45,5±7,9	46±8,4	0,714*	
Уровень креатинина при поступлении, мкмоль/л	100,1±49,9	92,4±24,2	0,267*	
рСКФ при поступлении, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	69,2±24	69,3±23,3	0,97*	
Уровень креатинина через 48 ч после ангиографии, мкмоль/л	103,7±48,7	106,1±39,6	0,757*	
рСКФ через 48 ч после ангиографии, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66±22,1	62±21,2	0,255*	
Максимальное значение тропонина I, пг/мл	32000 [14520; 50000]	41295 [12456; 50000]	0,550***	
NT-proBNP, пг/мл	460 [120; 888]	206 [64; 551]	0,323***	
АЛТ, Ед/л	27,3 [20,5; 41,3]	29,4 [22,3; 42]	0,596***	

**Примечание.** ПНА — передняя нисходящая артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность, СД2 — сахарный диабет 2 типа, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, ИМТ — индекс массы тела, СМ — сульфонилмочевина, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ФВ — фракция выброса, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, NT-proBNP — натрийуретический пептид, АЛТ — аланинаминотрансфераза (\* — t-тест, \*\* — хи-квадрат Пирсона, \*\*\* — Манна–Уитни).

**Таблица 2.** Параметры гликемического контроля в основной и контрольной группах за время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда

Параметр	Основная группа (n=102)	Контрольная группа (n=59)	p
Количество измерений гликемии на 1 пациента за время стационарного лечения	24 [16; 32]	18 [13; 23]	0,001***
Первое значение гликемии при поступлении, ммоль/л	13,8±5,2	13,4±4,6	0,629*
Средняя гликемия во время госпитализации, ммоль/л	9,4±1,7	10,3±2,3	0,006*
Вариабельность гликемии в течение госпитализации (SD), ммоль/л	2,99±1,2	3,1±1,3	0,692*
Доля измерений гликемии в диапазоне 6,1–10,0 ммоль/л во время госпитализации («hTIR»), %	58 [53; 71]	46 [33; 63]	<0,001***
Количество пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии <3,9 ммоль/л, n (%)	9 (9)	7 (12)	0,534**

**Примечание.** SD — standard deviation/стандартное отклонение, hTIR — «hospital time in range», время в целевом диапазоне в течение госпитализации (\* — t-тест, \*\* — хи-квадрат Пирсона, \*\*\* — Манна-Уитни).

**Таблица 3.** Результаты многофакторного регрессионного анализа. Риск наступления сердечно-сосудистой смерти больных сахарным диабетом 2 типа в течение 12 месяцев после острого инфаркта миокарда (модель пропорциональных рисков Кокса, p <0,001)

Параметр	ОР	95% ДИ	p
Кардиогенный шок (да/нет)	5,8	1,8–18,0	0,002
ОЛЖН (да/нет)	4,6	1,3–16,5	0,021
ФВ ЛЖ <40% (да/нет)	1,9	0,7–5,7	0,223
hTIR > 55% (да/нет)	0,2	0,1–0,8	0,016
ОПП (да/нет)	3,5	1,1–10,9	0,031

**Примечание.** ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, hTIR — «hospital time in range», ОПП — острое повреждение почек.

троля (p <0,001, хи-квадрат Пирсона). Параметры гликемического контроля в основной и контрольной группах представлены в табл. 2.

Смерть в стационаре в исследуемой когорте наступила в 11 случаях (7%), в том числе в группе вмешательства — 6 (6%), в группе контроля — 5 (8%), p=0,530 (хи-квадрат Пирсона). В течение 12 мес после выписки зафиксировано еще 12 летальных исходов, в том числе 8 (9%) в основной группе и 4 (9%) в группе контроля. Из общего числа летальных исходов (n=23) смерть от сердечно-сосудистых причин наступила в 15 случаях, в том числе 7 в основной группе (7% от числа больных основной группы) и 8 — в группе контроля (14%), p=0,160 (хи-квадрат Пирсона). Другими причинами смерти являлись онкологические заболевания (2 случая), коронавирусная инфекция COVID-19 (4 случая), терминальная почечная недостаточность (1 случай), отек мозга (1 случай).

Из 89 пациентов, имеющих во время госпитализации hTIR>55%, сердечно-сосудистая смерть в течение 12 мес наступила в 4 (4%) случаях, из 72 пациентов с hTIR ≤55% — в 11 (15%) случаях, p=0,015 (хи-квадрат Пирсона). По результатам многофакторного анализа выживаемости в течение 12 мес после выписки из стационара, представленного в табл. 3, было показано, что при достижении hTIR>55% риск наступления сердечно-сосудистой смерти в течение года после госпитализации снижается на 80%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Влияние гликемии на исходы

В проведенном исследовании подтвердилась ассоциация между параметрами гликемического контроля во время стационарного лечения по поводу ОИМ и прогнозом в течение 1 года. Больные со смертельным исходом в течение 12 мес по сравнению с выжившими пациентами характеризовались достоверно более высокой средней гликемией 11,1±2,5 vs 9,5±1,7 ммоль/л (p <0,001, t-тест), более высокой вариабельностью гликемии (SD гликемии 3,91±1,5 vs 2,9±1,1 ммоль/л, p <0,001, t-тест) и более низким значением hTIR во время госпитализации 29 [17; 57] vs 57 [45; 71]% соответственно (p <0,001, Манна-Уитни).

В контексте обсуждения гликемии у больных ОИМ имеется вечный вопрос: гипергликемия — это маркер тяжести ОИМ или дополнительный механизм повреждения, обуславливающий неблагоприятное течение? Действительно, с одной стороны, по результатам исследования неблагоприятный исход в течение 12 мес был ассоциирован с более низким временем пребывания в целевом диапазоне гликемии во время стационарного лечения. С другой стороны, умершие в течение года пациенты закономерно характеризовались более тяжелым течением ОИМ, в частности, у этих больных имелись более высокий уровень сердечного тропонина I по сравнению с выжив-

шими: 50 000 [32 000; 50 000] vs 30 030 [11 296; 50 000] пг/мл,  $p=0,010$  (Манна–Уитни) и более низкий уровень ФВ левого желудочка: 40 [33; 43] vs 46 [41; 52]%,  $p < 0,001$  (Манна–Уитни). Выясним независимое влияние гипергликемии на исходы после ОИМ, для этого рассмотрим подгруппу из 81 пациента с уровнем тропонина I более 30 000 пг/мл, из них 13 больных со смертельным исходом от сердечно-сосудистых причин и 68 выживших. Уровень тропонина у умерших и выживших больных значимо не отличался: медиана составила 50 000 пг/мл в обеих группах,  $p=0,985$  (Манна–Уитни), т.е. можно считать, что больные с различными исходами в течение 12 мес не отличались по исходной тяжести ОИМ. Что же касается параметров гликемии, то так же, как и в общей выборке, умершие значимо отличались от выживших по средней гликемии  $11,6 \pm 2,9$  vs  $9,7 \pm 1,7$  ммоль/л,  $p=0,002$ , (t-тест), вариабельности гликемии (SD гликемии  $3,9 \pm 1,3$  vs  $3,0 \pm 1,1$  ммоль/л,  $p=0,013$ , t-тест) и времени пребывания в целевом диапазоне (hTIR 33 [17; 57] vs 55 [40; 67]%,  $p=0,040$ , Манна–Уитни). Таким образом, имеется подтверждение самостоятельного значения гипергликемии во время стационарного лечения по поводу ОИМ в отношении риска смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 12 мес, не зависящего от объема поврежденного миокарда.

#### Значение дифференцированного подхода к управлению гликемией

Применение дифференцированного подхода к управлению гликемией приводит к улучшению показателей гликемического контроля в стационаре (более низкая средняя гликемия в течение госпитализации, достоверно более высокое значение hTIR в группе вмешательства по сравнению с традиционным ведением больных в группе контроля, табл. 2). Пациенты основной и контрольной групп не имели статистически значимых отличий по возрасту, полу, длительности СД2, уровню гликированного гемоглобина (табл. 1) и распределению по фенотипам. Можно заметить, что частота использования инсулина в основной и контрольной группах не отличалась. За счет чего же достигнуто различие в показателях гликемического контроля? В группе контроля в 17% случаев пациенты получали сахароснижающую терапию, отличающуюся от правил, используемых при лечении в группе вмешательства. В частности, больным, которых можно отнести ко 2-му фенотипу, в 2 случаях не назначен инсулин при наличии формальных показаний, в 2 случаях инсулинотерапия проводилась вплоть до выписки и ТСП не назначались совсем; у пациентов, которых можно было бы отнести к 3-му фенотипу, в 6 случаях была начата инсулинотерапия. Имелась тенденция к более длительному проведению инсулинотерапии в стационаре в контрольной группе: 7 [4; 10] против 5,5 [3; 9] дня в основной группе ( $p=0,171$ , Манна–Уитни). Также следует обратить внимание, что в основной группе чаще назначались метформин и иНГЛТ-2 (табл. 1). Различие в подходах к сахароснижающей терапии в основной и контрольной группах заключалось в том, что в группе контроля решение эндокринолога о сахароснижающей терапии не регламентировалось более четко сформулированными критериями, чем те, что отражены в клинических рекомендациях и «Алгоритмах специализированной медицинской

помощи больным сахарным диабетом». В основной группе сформулирован алгоритм выбора сахароснижающего лечения на основании определения фенотипа. Причем распределение на фенотипы основывается на особенностях как СД2, так и течения ОИМ. Проведенное исследование выявило преимущество дифференцированного подхода — следование формальным правилам при назначении сахароснижающей терапии сопровождается более качественным гликемическим контролем по сравнению с терапией, не ограниченной конкретными критериями. В группе дифференцированного подхода, на фоне достижения более качественного гликемического контроля, выявлена тенденция к меньшей частоте смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин в течение 12 мес: 7% в основной группе vs 14% в группе контроля,  $p=0,160$  (хи-квадрат Пирсона).

#### Качество гликемического контроля и исходы у пациентов различных фенотипов в основной группе

Сравнительная характеристика фенотипов основной группы представлена в табл. 4.

Пациенты **3-го фенотипа** характеризовались более низкими уровнями гликемии при поступлении ( $p_{2-3} < 0,001$ , t-тест), средней гликемии в течение госпитализации ( $p_{2-3} < 0,001$ , t-тест), более низкой вариабельностью гликемии ( $p_{2-3} < 0,001$ , t-тест) и более высоким уровнем hTIR ( $p_{2-3} = 0,008$ , Манна–Уитни), а также исходно лучшим гликемическим контролем по уровню HbA<sub>1c</sub> по сравнению с пациентами 2-го фенотипа ( $p_{2-3} = 0,002$ , t-тест). У больных 3-го фенотипа не было зафиксировано ни одного случая гипогликемии. Эта группа больных имела неосложненное течение ОИМ: по сравнению с пациентами 2-го фенотипа достоверно более низкий уровень тропонина ( $p_{2-3} = 0,008$ , Манна–Уитни), более высокий уровень ФВ левого желудочка ( $p_{2-3} = 0,028$ , t-тест), рСКФ ( $p_{2-3} = 0,042$ , t-тест) по сравнению с пациентами 2-го фенотипа. Также обратим внимание на тот факт, что среди пациентов 3-го фенотипа летальных исходов зафиксировано не было. Такие пациенты не требуют рутинного перевода на инсулинотерапию в стационаре во время лечения ОИМ и имеют наиболее благоприятный прогноз.

Больным 3-го фенотипа назначались ТСП в различных комбинациях. Обратим внимание на 13 больных 3-го фенотипа, которые до госпитализации не использовали сахароснижающие препараты или получали монотерапию метформином. Таким пациентам в течение первых 48 ч не назначались сахароснижающие препараты, при этом не обнаружено клинически значимых отклонений гликемического контроля (среднее значение гликемии в это время было  $8,2 \pm 0,9$  ммоль/л, показатели гликемии не выходили за пределы целевого диапазона). По истечении 48 ч после введения рентгеноконтрастных препаратов с учетом результатов повторного исследования рСКФ, АЛТ, кетоновых тел в моче больным применение метформина возобновлялось или препарат назначался впервые в виде монотерапии либо в комбинации с иНГЛТ-2. Таким образом, в некоторых случаях больные СД2 и ОИМ в течение 48 ч могут оставаться без применения сахароснижающей терапии без ущерба для гликемического контроля.

**1-й и 2-й фенотипы** включали наиболее тяжелых пациентов с точки зрения течения как ОИМ, так и СД2

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов основной группы по фенотипам

Параметр	Фенотип 1 (n=22)	Фенотип 2 (n=54)	Фенотип 3 (n=26)
<b>Параметры гликемического контроля</b>			
Длительность СД2, годы	10 [7; 11]	5 [0; 9]	6 [1; 10]
HbA <sub>1c</sub> , %	8,4±1,9	8,5±1,8	7,0±0,7
Осложнения СД2, n (%)	17 (78)	14 (26)	8 (31)
Первое значение гликемии при поступлении, ммоль/л	13,1±4,7	16,2±5,0	9,3±1,8
Средняя гликемия во время госпитализации, ммоль/л	9,8±1,4	9,9±1,6	7,9±0,98
Вариабельность гликемии в течение госпитализации (SD), ммоль/л	3,2±0,8	3,4±1,3	1,9±0,5
Доля измерений гликемии в диапазоне 6,1–10,0 ммоль/л во время госпитализации («hTIR»), %	55 [42; 63]	57 [48; 67]	72 [60; 84]
Количество пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии <3,9 ммоль/л, n (%)	6 (27)	3 (6)	0
<b>Параметры ИМ</b>			
ФВ, %	45,6±9,2	44,2±6,8	48±8,6
Острая сердечная недостаточность (КШ, ОЛЖН), n (%)	0	17 (31)	0
рСКФ при поступлении, мл/мин	72,3±26,9	64,7±25,1	75,9±16,7
Максимальное значение тропонина I, пг/мл	28132 [4284; 50000]	45520 [21120; 50000]	17103 [4394; 41170]
<b>Исходы в течение 12 мес</b>			
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	2 (9)	5 (9)	0

**Примечание.** СД2 — сахарный диабет 2 типа, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, SD — standard deviation /стандартное отклонение, hTIR — «hospital time in range», время в целевом диапазоне в течение госпитализации, ИМ — инфаркт миокарда, ФВ — фракция выброса, КШ — кардиогенный шок, ОЛЖН — острая левожелудочковая недостаточность, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации

(табл. 4). Больные 1-го фенотипа имели статистически значимо большую длительность СД2 по сравнению с больными 2-го фенотипа: 10 [7; 11] против 5 [0; 9] лет ( $p_{1-2}=0,006$ , Манна–Уитни); в 78% случаев против 26% имеют установленные осложнения СД2 ( $p_{1-2}=0,001$ , хи-квадрат Пирсона), чаще на фоне инсулинотерапии имели гипогликемии в течение стационарного этапа лечения ( $p_{1-2}=0,021$ , хи-квадрат Пирсона). С другой стороны, все случаи острой сердечной недостаточности произошли у пациентов 2-го фенотипа: 0 против 17 (31%), ( $p_{1-2}=0,002$ , хи-квадрат Пирсона). Рассмотрим больных 2-го фенотипа. Длительность инсулинотерапии в стационаре у этих пациентов составила 5 [3; 7] дней. После прекращения инсулинотерапии и возобновления терапии ТСП наблюдались достоверные изменения параметров гликемического контроля: снижалась средняя гликемия 11,2±2,1 vs 8,2±1,4 ммоль/л ( $p<0,001$ , t-тест), снижалась вариабельность гликемии (SD 3,4±1,4 vs 1,8±0,98 ммоль/л,  $p<0,001$ , t-тест) и возрастало время пребывания в целевом диапазоне гликемии (hTIR 42 [33; 56] vs 75 [65; 86]%,  $p<0,001$ , тест Вилкоксона). Таким образом, выявляется парадокс — высокая гипергликемия является одним из поводов для назначения инсулинотерапии, но контроль гликемии после прекращения инсулинотерапии и возобновления ТСП становится более качественным. Можно сформулировать гипотезу о том, что у больных

СД2, ранее получавших ТСП, продолжительность терапии инсулинами во время стационарного лечения по поводу ОИМ должна быть минимально необходимой («чем короче, тем лучше»). После ликвидации преходящих причин, лимитирующих назначение таблетированных препаратов (купирование острой сердечной недостаточности, достижение допустимых значений рСКФ и т.п.), целесообразно в кратчайшие сроки отменять инсулинотерапию и переходить на ТСП. Эта группа пациентов требует наиболее интенсивного управления гликемией во время госпитализации и оптимизации лечения СД2 после выписки с учетом исходно недостаточной компенсации по уровню гликированного гемоглобина (8,4±1,8%). Таким образом, в 38 (70%) случаях у пациентов 2-го фенотипа после возобновления терапии ТСП к моменту выписки проведена интенсификация лечения по сравнению с исходным.

#### Ограничения исследования

В проведенном исследовании выявлена тенденция к меньшей частоте наступления сердечно-сосудистой смерти в течение 12 мес после выписки из стационара. Расчет размера выборки показывает, что для подтверждения достоверности различий выживаемости при достигнутых частотах наступления смертельного исхода (при целевой мощности исследования 0,8) требуется

включение около 300 пациентов в каждую из групп сравнения, что следует учесть при планировании проспективных исследований в дальнейшем. Таким образом, статистическая мощность исследования для выявления влияния управления гликемией на выживаемость была недостаточной.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение дифференцированного подхода к управлению гликемией у больных СД2 приводит к улучшению гликемического контроля во время стационарного лечения по поводу ОИМ и, вероятно, сопровождается тенденцией к меньшей частоте наступления сердечно-сосудистой смерти в течение года после госпитализации. Достижение времени пребывания гликемии в пределах целевого диапазона во время госпитализации по поводу ОИМ (hTIR) более 55% ассоциируется с многократным снижением риска сердечно-сосудистой смерти в течение 12 мес. Около 25% больных СД2 во время стационарного лечения по поводу ОИМ не нуждаются в назначении инсулинотерапии. У больных СД2, ранее получавших ТСП и имеющих показания к назначению инсулинов во время стационарного лечения по поводу ОИМ, продолжительность инсулинотерапии должна быть минимально необходимой. После ликвидации преходящих причин,

лимитирующих использование оральных препаратов, целесообразна отмена инсулинов с возобновлением терапии ТСП.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в соответствии с планом научной работы ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России без привлечения иных источников финансирования.

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

**Участие авторов.** Коротина М.А. — сбор и обработка научного материала, анализ данных, написание текста и подготовка иллюстраций; Починка И.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, написание и редактирование текста; Стронгин Л.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, редактирование текста.

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

**Благодарности.** Выражается благодарность всем пациентам, участвовавшим в проведенном исследовании, а также сотрудникам ГБУЗ НО «ГКБ №13», участвовавшим в обследовании и лечении пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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>
2. Milazzo V., Cosentino N., Genovese S., et al. Diabetes mellitus and acute myocardial infarction: impact on short and long-term mortality. *advances in experimental medicine and biology*. 2021;1307:153-169. doi: [https://doi.org/10.1007/5584\\_2020\\_481](https://doi.org/10.1007/5584_2020_481)
3. Стронгин Л.Г., Бушуева А.В., Починка И.Г., Ботова С.Н. Сахарный диабет и госпитальная летальность при инфаркте миокарда. Данные госпитального регистра острого коронарного синдрома // *Медицинский альманах*. — 2018. — Т. 4. — С. 174-177. [Strongin LG, Bushueva AV, Pochinka IG, Botova SN. Diabetes mellitus and hospital mortality at myocardial infarction. Data of the hospital register of acute coronary syndrome. *Med Alm*. 2018;4(5):174-177. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-4-174-177>
4. Singh K, Hibbert B, Singh B, et al. Meta-analysis of admission hyperglycaemia in acute myocardial infarction patients treated with primary angioplasty: a cause or a marker of mortality? *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1(4):220-228. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv023>
5. Cui K, Fu R, Yang J, et al. Admission blood glucose and 2-year mortality after acute myocardial infarction in patients with different glucose metabolism status: a prospective, nationwide, and multicenter registry. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.898384>
6. Shahid M., Zarif H.M.A., Farid M.S. et al. Prognostic value of hyperglycemia on admission on in-hospital outcomes in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Cureus*. 2020;12(2):e7024. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.7024>
7. Negreiros P.H., Bau A., Nadruz W. et al. Intensive treatment of hyperglycemia in the acute phase of myocardial infarction: the tenuous balance between effectiveness and safety - a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Assoc Med Bras*. 2019;65(1):24-32. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.1.24>
8. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(1):57-65. doi: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00126-k](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00126-k)
9. Malmberg K., Rydén L., Wedel H., et al. DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26(7):650-661. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi199>
10. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: Intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2006;29(4):765-770. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1894>
11. Finfer S, Chittock D, Li Y, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-1297. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625>
12. Scurlock C, Raikhelkar J, Mechanick JI. Critique of normoglycemia in intensive care evaluation: survival using glucose algorithm regulation (NICE-SUGAR) – a review of recent literature. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(2):211-214. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833571f4>
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2S. — С. 1-105. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Clinical recommendations. Type 2 diabetes mellitus in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(2S):1-105. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM202025>
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24 — №S1 — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care (10-th edition). *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>

15. Коротина М.А., Починка И.Г., Фролов А.А., и др. Гликемия у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда: влияние на прогноз // *Российский кардиологический журнал*. 2021. — Т. 26. — №3. — С. 15-21. [Korotina MA, Pochinka IG, Frolov AA, Botova SN, Strongin LG. Glycemia in patients with type 2 diabetes during inpatient treatment for acute myocardial infarction: impact on prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4239. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4239>
16. Российское кардиологическое общество. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №11. — С. 4103. [Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Коротина Мария Антоновна [Mariia A. Korotina, PhD student]**; адрес: Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1, Minin and Pozharsky square, 603950 Nizhny Novgorod, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1432-2548>; eLibrary SPIN: 6887-7170; e-mail: [masha\\_95-01@mail.ru](mailto:masha_95-01@mail.ru)

**Починка Илья Григорьевич, д.м.н., доцент [Ilya G. Pochinka, MD, PhD, Associate Professor]**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5709-0703>; Scopus Author ID: 12781487600; eLibrary SPIN: 8743-7793;  
e-mail: [pochinka4@yandex.ru](mailto:pochinka4@yandex.ru)

**Стронгин Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор [Leonid G. Strongin, MD, PhD, Professor]**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; eLibrary SPIN: 9641-8130; e-mail: [malstrong@mail.ru](mailto:malstrong@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Коротина М.А., Починка И.Г., Стронгин Л.Г. Дифференцированный подход к управлению гликемией у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения острого инфаркта миокарда: влияние на гликемический контроль и отдаленный прогноз // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 556-565. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13013>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Korotina MA, Pochinka IG, Strongin LG. Differentiated approach to glycemic management in type 2 diabetic patients during inpatient treatment of acute myocardial infarction: glycemic control and long-term prognosis. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):556-565. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13013>

## ЭВОЛЮЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ САМОКОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ



© Л.А. Суплотова\*, О.О. Алиева

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

В 1838 г. G. Rees, врач из Лондона (Guy's Hospital), впервые выделил избыток глюкозы из сыворотки крови больного сахарным диабетом (СД). Диагностика СД развивалась постепенно, следующим шагом стало понимание того, что регулярный контроль показателей глюкозы самим пациентом является неотъемлемой частью терапии СД. Ранее отправной точкой технологии самоконтроля СД было определение содержания глюкозы в моче с помощью химических реакций. Метод не имел большого клинического значения, свидетельствовал лишь о прогрессирующем заболевании. Первая тест-полоска для определения уровня глюкозы крови Dextrostix (Ames-Miles laboratories, США) была представлена в 1964 г. В 1970 г. была создана первая автоматизированная система анализа показателей глюкозы в крови, фотометрический глюкометр the Ames Reflectance Meter (ARM). Со временем технология совершенствовалась, формировались точность, наглядность, комфорт и индивидуальный подход в глюкометрии. Новой главой стало развитие дистанционных технологий и возможность удаленного мониторинга. В настоящее время доступна более продвинутая обработка данных в табличной и графической формах с расчетом 7-, 14-, 30- и 90-дневных средних показателей гликемии. Перспективным направлением является внедрение искусственного интеллекта в управление СД.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; самоконтроль гликемии; глюкометр; телемедицина

### EVOLUTION OF BLOOD GLUCOSE SELF-MONITORING TECHNOLOGY

© Lyudmila A. Suplotova\*, Oksana O. Alieva

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

In 1838 G. Rees, a doctor from London (Guy's Hospital), for the first time isolated excess glucose from the blood serum of a patient with diabetes mellitus. Diagnosis of diabetes mellitus gradually developed. The next step was the understanding that regular monitoring of glucose levels by the patient himself is an integral part of diabetes mellitus therapy. The starting point of the technology for self-monitoring of diabetes mellitus was the determination of the glucose content in urine using chemical reactions. The method had no great clinical significance, it only indicated a progressive disease. The first Dextrostix blood glucose test strip (Ames-Miles laboratories, USA) was introduced in 1964. In 1970, the first automated blood glucose analysis system, the Ames Reflectance Meter (ARM), was created. Over time, the technology has been improved, accuracy, visibility, comfort, and an individual approach to glucometry have been formed. A new chapter was the development of remote technologies and the possibility of remote monitoring. More advanced data processing is now available in tabular and graphical form, with the calculation of 7-, 14-, 30-, and 90-day average glycemic values. A promising direction is the introduction of artificial intelligence in the management of diabetes mellitus.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; blood glucose self-monitoring; glucometer; telemedicine

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

20 декабря 2006 г. на 61-й Генеральной ассамблее Организации Объединенных Наций была принята Резолюция о необходимости всех стран мира объединиться в борьбе с катастрофически нарастающей эпидемией сахарного диабета (СД) [1]. Распространенность СД по всему миру продолжает неуклонно расти и превышает ранее прогнозируемые уровни [2].

Самоконтроль гликемии признан ценным инструментом в лечении СД [3, 4]. Главной задачей является достижение и поддержание целевых показателей глюкозы крови, чтобы отсрочить или даже предотвратить развитие и прогрессирование осложнений. Стимулом для совершенствования и распространения технологии самоконтроля гликемии стали данные крупных проспективных исследо-

ваний, которые продемонстрировали важность гликемического контроля у пациентов с СД [5–9].

Ресурсом для информационного поиска являлся анализ библиографических баз данных Medline, Embase, Cochrane, журнальных, издательских и web-ресурсов за период около 50 лет. Поиск статей осуществлялся по ключевым словам (в англоязычных базах данных — с соответствующим переводом): сахарный диабет; самоконтроль гликемии; глюкометр, телемедицина. В рассмотрение включались обзорные статьи, метаанализы, клинические исследования, международные консенсусы, клинические рекомендации. Для повышения специфичности и чувствительности поиска использовались логические операторы (AND OR). Найденные по запросу статьи просматривали на предмет их соответствия выбранным критериям, и при положительном результате проводили анализ текста.

**ИСТОРИЯ ПОЯВЛЕНИЯ ПЕРВЫХ ГЛЮКОМЕТРОВ**

В 1838 г. G. Rees, врач из Лондона (Guy’s Hospital) впервые выделил избыток глюкозы из сыворотки крови больного СД. В середине 1840-х С.А. Trommer и Н. Fehling независимо друг от друга сообщили о химических методах обнаружения глюкозы в моче на основе его восстанавливающих свойств. В 1908 г. S. Benedict разработал модифицированный тест на глюкозу в моче с медным реагентом. Анализ мочи на основе реакции S. Benedict был введен для домашнего использования в 1925 г. Пробирка и необходимые реагенты выдавались врачом. Техника была сложной, метод был в лучшем случае полуколичественным. Однако это был практически первый тест для самоконтроля СД, хотя он и не имел большого клинического значения: обнаружение глюкозы в моче свидетельствовало лишь о прогрессирующем заболевании. Не было и возможности зарегистрировать гипогликемию [10–12]. Важнейшим достижением было развитие химии сухих реактивов. К концу 1940-х годов Н. Fee разработала тест мочи “dip and read” («погрузи и прочитай»), известный как **Clinistix**. Это был огромный шаг вперед в клинической лаборатории — реагенты для полной окислительной цепи реакций были нанесены на полоску фильтровальной бумаги и могли мгновенно идентифицировать глюкозу мочи [10].

Первая тест-полоска для определения уровня глюкозы в крови **Dextrostix** (Ames-Miles laboratories, США) была представлена в 1964 г. Тест был основан на глюкозооксидазной реакции. Большую каплю крови (приблизительно 50–100 мкл) наносили на пластину с реагентом, через одну минуту поверхностную кровь осторожно смывали, а цвет пластины визуально оценивали по цветовой диаграмме, чтобы получить полуколичественное значение уровня глюкозы в крови. Однако цвета было трудно визуализировать, поскольку на восприятие цвета влияли условия окружающего освещения, а различия в индивидуальной остроте зрения затрудняли получение точных показаний [10]. Эти ограничения послужили толчком к разработке автоматического электронного считывателя тест-полосок для определения уровня глюкозы со стандартизированной точностью и количественными результатами [12]. История развития глюкометров отображена на рис. 1 и 2.

**Фотометрические глюкометры**

Первый глюкометр, **ARM**, с использованием Dextrostix был выпущен в 1970 г. А. Clemens применил ключевой принцип использования отраженного от поверхности сплошной полосы света, который улавливался фотоэлементом для получения сигнала, отображаемого движущейся стрелкой по трем аналоговым шкалам, эквива-



Рисунок 1. История развития глюкометров Contour, Accu-Chek и OneTouch.

лентным 0–4, 4–10 и 10–55 ммоль/л глюкозы крови [13]. Тем не менее нанесение образца крови, метод промывки и промакивания для удаления эритроцитов, а также затрачиваемое время были критическими для точности. Стабильно более высокие результаты были обнаружены в низком диапазоне гликемии [14], заниженные результаты в более высоких диапазонах по сравнению с лабораторными методами. ARM весил 1,2 кг, в основном из-за его корпуса и свинцово-кислотных аккумуляторных батарей, стоил около 495 долларов и был доступен только для кабинетов врачей и отделений неотложной помощи [10].

В 1972 г. японская компания Kyoto-Daiichi (позже Arkgray) выпустила глюкометр **Eyestone**, который также использовал отражательную фотометрию и тест-полоски Dextrostix. Он имел адаптер переменного тока для сетевого питания, аналоговую шкалу и две стандартные полосы для калибровки. Поскольку он использовал электрическую сеть, он был легче и проще в эксплуатации, чем ARM, и немного дешевле [10]. По сравнению с ARM, Eyestone калибровался при двух различных уровнях глюкозы крови (40 и 300 мг/дл), вместо одного, что увеличивало его точность. Однако уровни глюкозы крови выше 400 мг/дл находились за пределами диапазона данного глюкометра, что ограничивало его клиническое применение, особенно

в диагностике и лечении диабетической комы. В исследованиях подчеркивалась важность обучения операторов и повторной калибровки для получения наиболее точных результатов [15].

В 1974 г. был представлен **Reflomat** (прототип AccuChek) компании Boehringer Mannheim (Германия), фотометрический глюкометр с использованием модифицированной реагентной полосы, требующей гораздо меньшего объема крови (20–30 мкл), доступный для использования самим пациентом. В ходе клинических исследований пациенты считали самоконтроль более информативным, чем анализы мочи; их активное участие в управлении своим заболеванием привело к лучшей мотивации, пониманию своего заболевания и устойчивому улучшению контроля над ним. По завершении одного из клинических исследований у 32 из 67 пациентов были профили, в которых не более одного значения уровня глюкозы в крови превышали 10 ммоль/л [16]. Была доказана польза самоконтроля гликемии для выявления проблем контроля СД, предотвращения гипогликемии и ведения беременности при СД [17].

В 1980-е годы потребительские качества глюкометров активно улучшались: они становились проще в использовании, конструкция компактнее, дизайн разнообразнее; добавлялся новый функционал, например, внутренняя память для хранения результатов измерений.



Рисунок 2. История развития российских глюкометров.

Тест-полоски также совершенствовались, требовались меньшие объемы крови, а некоторые были штрих-кодированы для автокалибровки и обеспечения качества измерений. В 1981 году Ames представил **Glucometer I**, легкий, портативный, работающий от батареи, цифровой глюкометр. Прибор использовал Dextrostix и сохранял данные калибровки, имел сигнал тревоги для высоких результатов (>22,2 ммоль/л) и низкого заряда батареи. Следующим важным шагом было создание системы управления данными **Glucofacts**, которая была связана с **Glucometer M**, а также **Glucometer GX**, наименьшим глюкометром, доступным в 1990 году, для хранения более 300 результатов гликемии с отметкой даты и времени проведенного измерения [10].

Глюкометр с метким названием **OneTouch** («одно касание») был представлен в 1987 г. и считался системой мониторинга уровня глюкозы в крови «второго поколения», поскольку в нем использовалась модифицированная процедура отбора проб. Небольшой объем крови наносился на полоску с реагентом, которая уже была вставлена в глюкометр, и отсчет времени начинался автоматически, а результаты отображались через 45 с. Полоска не требовала промывки, протирания или промакивания, уменьшалось количество действий оператора. Однако небольшое канадское исследование показало, что 30% результатов имели существенную погрешность в сравнении с лабораторным методом [18]. Значительный прогресс произошел с выпуском Lifescan (Johnson & Johnson) **OneTouch II**, фотометрического глюкометра, в котором была устранена необходимость точно определять время нанесения крови на тест-полоску и ее удаления до оценки цвета. Система была проста в эксплуатации, предварительно откалибрована и результат мог быть получен примерно за 45 с. OneTouch II был более надежным, чем его предшественники, и имел возможность хранения 250 результатов. В исследовании для оценки значения функции «памяти» было доказано улучшение мотивации пациентов и гликемического контроля: средний уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) в течение 12 мес использования глюкометра с данной функцией (6,4%), был значительно ниже, чем в течение 12 мес использования глюкометра без функции «памяти» (6,9%) ( $p=0,0004$ ) [19].

#### Электрохимические глюкометры

Первое описание электрохимического метода измерения глюкозы было сделано Clarke и Lyons в 1962 г.: в результате ферментативной реакции молекула глюкозы отдает два электрона, создающих электрический ток, а прибор измеряет силу тока, отражая результат в мг/дл. Эта концепция была использована при измерении уровня глюкозы в «настольном» глюкометре **Yellow Spring 24AM**, который поступил в продажу в 1970-е гг. [10].

Полезный инструмент оценки показателей глюкометров, error grid analysis (EGA), был разработан Clarke и соавт., что позволило унифицировать оценку точности и повысило клиническую значимость показаний глюкометра. EGA имеет 5 зон точности. Небольшое расхождение между результатом глюкометра и сравнительным лабораторным методом попадает в зоны А или В и не приводит к изменению терапии. Напротив, большие различия попадают в зоны С, D или Е с ошибочным

изменением терапевтической тактики или потенциально опасным отсутствием обнаружения гипогликемии или гипергликемии [20]. Parkes и соавт. видоизменили EGA, чтобы избежать разрывов между зонами точности [21]. Консенсусная сетка ошибок (Consensus Error Grid, CEG) остается важным инструментом для оценки точности глюкометра.

Глюкометр **ExacTech** был выпущен в 1987 г. компанией MediSense. В нем использовалась тест-полоска, содержащая глюкозооксидазу. Глюкометр был доступен в двух очень оригинальных формах: тонкой ручке или карточке размером с кредитную. Анализ сетки ошибок показал, что более 90% показаний глюкометра попали в зону А, т. е. были клинически достоверными [22]. В 1987 г., в связи с более широким использованием систем самоконтроля гликемии, Американская диабетическая ассоциация (ADA — American Diabetes Association) снизила предпочтительное отклонение глюкометра по сравнению с эталонными лабораторными методами до 15% [23].

В 1993 г. в России отцом девочки с СД 1 типа была основана научно-производственная «Компания «ЭЛТА». Через год были получены патенты на первый российский глюкометр и тест-полоски. В 1995 г. на Первом съезде эндокринологов был представлен электрохимический экспресс-измеритель **ПКГ-01 «Сателлит»** [24]. Глюкометр весом 70 г имел диапазон измерения от 2,0 до 25,0 ммоль/л, память на 40 результатов, время измерения 45 с. Объем пробы крови для одного измерения составлял не более 0,03 мл.

Количество небольших портативных глюкометров продолжало расти, и Bayer, Abbott и Roche приобрели компании-первопроходцы Ames, MediSense и Boehringer Mannheim, соответственно в период с 1995 по 1998 г. В двух основных исследованиях, связанных с СД, UKPDS и DCCT [14], мониторинг уровня глюкозы в крови уже рассматривался как неотъемлемая часть терапии СД.

В 1996 г. ADA снизила целевое отклонение между глюкометрами и лабораторным методом до 5% [23]. Это оказалось очень сложной задачей для производителей, было выявлено множество внутренних ограничений и технических трудностей, связанных с аналитической и клинической точностью измерения уровня глюкозы в цельной крови с использованием глюкометров. В 2001 г. в России «Компания «ЭЛТА» зарегистрировала глюкометр **ПКГ-02 «Сателлит»**. Диапазон измерений уже составлял от 1,8 до 35,0 ммоль/л, а время измерения — 40 с [24].

#### СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТОЧНОСТИ И КОМФОРТА ТЕХНОЛОГИИ САМОКОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ

В 2003 г. был выпущен стандарт качества ISO 15197:2003, который соответствует **ГОСТ Р ИСО 15197-2009**, принятому в Российской Федерации (РФ) в 2010 г.

Предъявлялись следующие требования к минимальной точности результатов для глюкометров: «95% отдельных результатов концентрации глюкозы должны попадать в пределы  $\pm 0,83$  ммоль/л (15 мг/дл) от результатов методики измерения изготовителя при концентрациях глюкозы менее 4,2 ммоль/л (менее 75 мг/дл) и в пределы  $\pm 20\%$  при концентрациях глюкозы более или равной 4,2 ммоль/л (более или равной 75 мг/дл)» [25, 26].

Глюкометр **Ascensia Contour** (Bayer, Германия) был выпущен в 2004 г. с тест-полосками, для заполнения которых требовалось 0,6 мкл крови. Предоставляя результаты за 15 с, он был откалиброван по плазме с широким рабочим диапазоном от 0,6 до 33,3 ммоль/л. Глюкометр соответствовал критериям точности ISO 15197:2003 и был признан подходящим для самоконтроля пациентов [27].

В 2006 г. были зарегистрированы российский глюкометр **ПКГ-02.4 «Сателлит Плюс»**, а также автоматическая ручка для скарификатора «Сателлит». Время измерения было сокращено до 20 с. Диапазон показаний был увеличен от 0,6 до 35,0 ммоль/л, а объем памяти до 60 показаний [24]. В многоцентровом клинико-лабораторном исследовании точности анализ данных 482 сравнительных измерений свидетельствовал о том, что глюкометр «Сателлит Плюс» соответствует критериям точности, предъявляемым стандартами ISO 15197:2003 и ГОСТ Р ИСО 15197–2009. Результаты исследования методом анализа сетки ошибок показали, что более 99% результатов измерений находились в зоне клинически точных значений [28]. С 2007 г. «Компания «ЭЛТА» проводит масштабные социальные акции в поддержку людей с СД в регионах России. В 2009 г. глюкометр «Сателлит» вышел за пределы России, был признан в Беларуси, Казахстане, Узбекистане, Украине [23].

Наибольшее развитие в разработке глюкометров было связано с управлением данными и тенденцией к подключению информационных систем. Глюкометры стали проще в использовании благодаря минимальным рабочим операциям, автокалибровке. Стала доступна более продвинутая обработка данных в табличной и графической формах с расчетом 7-, 14-, 30- и 90-дневных средних показателей. Появилась возможность загружать данные самоконтроля гликемии на персональные компьютеры или управлять ими через специализированное программное обеспечение.

Глюкометр **Contour Didget** (2009 г.), можно было подключить к игровой консоли (Nintendo DS), чтобы стимулировать самоконтроль гликемии у детей с СД 1 типа. **Contour USB** (2010 г.) имел функцию plug-and-play для подключения к программному обеспечению Glucofacts Deluxe с расширенными функциями отображения (например, сообщений об ошибках, гипо- и гипергликемии и связи со временем приема пищи). Согласно исследованиям, 99,3% результатов глюкометра соответствовали критериям ISO 15197:2003 [28].

**OneTouch Ultra** (2001 г.) был одним из первых глюкометров, откалиброванных по плазме крови. В многоцентровом исследовании было показано, что 99% результатов были клинически точными и соответствуют ISO 15197:2003 [29]. Японское рандомизированное контролируемое исследование восприятия пациентом различных мест прокола для самоконтроля уровня глюкозы в крови — сравнение места на кончике пальца и места на ладони с использованием глюкометра OneTouch Ultra свидетельствовало о том, что пациенты хотят использовать ладонь в качестве альтернативного места для проведения самоконтроля, но для уменьшения дискомфорта требуются дополнительные технологические достижения в этой области [30]. **OneTouch UltraSmart** обладал большой памятью, что позволяло использовать сохра-

ненные результаты измерений для формирования графиков динамики гликемии непосредственно на экране глюкометра. Также глюкометр позволял вводить данные о самочувствии, физической нагрузке, приемах пищи, приеме лекарств, в том числе инсулина. В рандомизированном контролируемом 16-недельном исследовании было показано, что ведение электронного дневника самоконтроля связано со снижением HbA<sub>1c</sub> на 0,35%, при ведении бумажного дневника самоконтроля на 0,27% ( $p=0,022$ ) [31].

Использование менее болезненных прокальвателей, альтернативных мест для забора крови и возможность повторного нанесения крови на тест-полоску с недостаточным исходным образцом, также сделали жизнь людей с СД более комфортной. MediSense **SoftSense** (2002 г.) был первым полностью автоматизированным глюкометром, использующим вакуум для получения пробы крови, позволяя брать образец из альтернативных мест [1]. В настоящее время разработаны усовершенствованные вакуумные прокальватели, например, **Genteel** (США). В сравнении с обычными не вакуумными устройствами уменьшается болевой эффект, повышается частота самоконтроля, благодаря чему снижается уровень HbA<sub>1c</sub> [32]. В рандомизированном одиночном слепом одноцентровом исследовании отмечалась тенденция к увеличению объема капли крови и выраженности боли с увеличением глубины прокола и диаметра ланцета [33]. Grady M. и соавт. установили, что уменьшение болевых ощущений было связано с комбинацией трех факторов устройства, а именно уменьшением вибрации, меньшим шумом и быстротой срабатывания механизма прокальвания. Кроме того, покрытие ланцет силиконом гарантирует прохождение через кожу с минимальным трением, что ограничивает повреждение тканей и сводит боль к минимуму [34].

Специально разработанный для людей с ослабленным зрением первый «говорящий» глюкометр **SensoCard Plus** вышел в 2008 г. Прибор проговаривал результат измерения, а также другие сообщения и меню на русском языке. Специальная форма тест-полоски позволяла ее легко использовать даже незрячему человеку. На сегодняшний день Всероссийское общество слепых обеспечивает незрячих пациентов такими глюкометрами как **Diacont Voice** с функцией голосового сопровождения, что значительно улучшает качество жизни этих пациентов.

В настоящее время индивидуальные глюкометры должны соответствовать **ГОСТ Р ИСО 15197–2015** (ISO 15197:2013) по аналитической и клинической точности. При уровне глюкозы плазмы  $\geq 5,55$  ммоль/л ( $\geq 100$  мг/дл) 95% измерений должны отклоняться от эталонного анализатора не более чем на  $\pm 15\%$ ; при концентрации глюкозы  $< 5,55$  ммоль/л ( $< 100$  мг/дл) 95% измеренных значений глюкозы должны находиться в пределах  $\pm 0,83$  ммоль/л ( $\pm 15$  мг/дл). 99% результатов должны быть в пределах зон А и В консенсусной сетки ошибок Паркс [35]. Как мы видим, требования к точности глюкометров по сравнению с действовавшим ранее в России ГОСТ Р ИСО 15197:2009 увеличены, но и уровень глюкозы для данной редакции повышен до 5,6 ммоль/л (по сравнению с 4,2 ммоль/л). Точность при повторном нанесении образца оценивалась Harrison B. и Brown D. в лабораторных и клинических исследованиях с глюкометром

Contour Next One: критерии соответствовали разделам 6.3.3 и 8.2 стандарта ISO 15197:2013 соответственно. Результаты были в пределах  $\pm 15$  мг/дл, или  $\pm 15\%$  от эталонных измерений; находились в пределах зоны А согласованной сетки ошибок Паркс. Эти данные показывают, что точность системы сохраняется при повторном нанесении образца [36].

В 2012 г. вышел глюкометр **ПКГ-03 «Сателлит Экспресс»**. Время измерения составляет 7 с, требуемый объем крови — 1 мкл [24]. Было проведено исследование оценки точности при использовании глюкометра у группы детей с СД в возрасте от 1 мес до 17 лет ( $n=105$ ). При сравнительном анализе 660 проб крови по сетке ошибок было установлено, что все отклонения значений гликемии, полученных на глюкометре Сателлит Экспресс, оказались в зонах А (99,7% — клинически верные значения) и В (0,3% — безопасные отклонения). Пределы допустимой системной погрешности измерений, соответствующих требованиям ГОСТ Р ИСО 15197–2015, составили 96,8% отклонений показаний глюкометра от референсных значений, что соответствует зонам клинически верных и безопасных отклонений [37]. Также использование глюкометра Сателлит Экспресс показало в исследовании приемлемую диагностическую точность в условиях кетоза и кетоацидоза [38].

На сегодняшний день в РФ доступны современные глюкометры Contour, Accu-Chek, OneTouch, eBsensor, а также Arkray, Diacont, SelfyCheck, Сателлит и др. Некоторые из них оснащены цветовым помощником в виде индикатора целевого диапазона гликемии (a color range indicator — CRI) или графической анимацией результатов. Целевой диапазон составляет от 3,9 до 10 ммоль/л и отображается обычно зеленым цветом или улыбающимся эмодзи; значения гликемии выше и ниже целевого диапазона — другими цветами или грустным эмодзи. Наличие CRI улучшает способность пациентов с СД интерпретировать показания, определять закономерности, побуждает предпринять больше действий и облегчает понимание контроля СД [39, 40]. Функция подсветки экрана и области введения тест-полоски может значительно облегчить проведение тестирования в условиях недостаточной освещенности и у пациентов со сниженным зрением. Наличие у ряда глюкометров выталкивателя тест-полоски, который позволяет удалять использованную полоску после проведенного теста без контакта с ней исключает контакт с биологическим материалом. Кроме того, данная функция облегчает удаление использованной тест-полоски из глюкометра для людей с нарушениями мелкой моторики.

#### Эра дистанционного мониторинга самоконтроля гликемии

Новым этапом стало появление глюкометров, передающих данные об уровне глюкозы крови в установленном на смартфон специальное мобильное приложение, откуда они могут быть переданы для дистанционного мониторинга. С 2011 г. выпускались такие системы дистанционного мониторинга самоконтроля гликемии, как iBGStar®, The Glucoonline® system, mySugr, Livongo.

Глюкометр **iBGStar®** (Sanofi, Франция) в сочетании с приложением Diabetes Manager позволял импортировать показания гликемии в смартфон, где они могли быть дополнены информацией, касающейся приема пищи,

введения инсулина, физической активности, принимаемых лекарств и другими заметками. Приложение также обеспечивало обмен данными с лечащим врачом [41]. В одноцентровом рандомизированном клиническом исследовании, проведенном Garg S.K. и соавт. [42], а также в многоцентровом открытом рандомизированном исследовании i-NewTrend [43], использование мобильного приложения Diabetes Manager в течение 6 мес наблюдения привело к значительному улучшению гликемического контроля по сравнению с контрольной группой на традиционном самоконтроле, без увеличения риска гипогликемии [41, 42].

**The Glucoonline® system**, кроме того, имела удаленный сервер с системой поддержки принятия решений (СППР), выполняющий всесторонний анализ данных и обеспечивающий оперативную обратную связь с пациентом. В итальянском проспективном рандомизированном контролируемом исследовании использование the Glucoonline® system привело к снижению  $HbA_{1c}$  на 0,38% по сравнению с исходным уровнем и более высокой доле пациентов, достигших целевого уровня  $HbA_{1c}$  менее 7,0%, по сравнению с традиционным самоконтролем гликемии [44].

Отличительной особенностью мобильного приложения **mySugr** (Accu-Chek) является возможность немедленного доступа к сертифицированным преподавателям школы СД, когда это необходимо. Также с помощью алгоритмов, которые обнаруживают проблемные профили глюкозы, выявляются и контролируются пациенты из групп риска. Эта услуга вместе с подключенным устройством и неограниченным количеством тест-полосок, доставляемых непосредственно к двери пользователя, составляет пакет mySugr Bundle, расходы на который возмещаются налогоплательщиками и системами здравоохранения как в Европейском Союзе, так и в Соединенных Штатах Америки (США). Приложение использует компоненты поведенческой психологии, развернутые в виде игровой механики, такие как задачи и прямые циклы положительной обратной связи через аватары, и в то же время охватывает все данные о СД и функции, необходимые для эффективного лечения [45].

Глюкометр **Livongo** (США) работает одновременно как шагомер, интегрируется с «умными» часами Apple, Fitbit и Samsung, позволяет делиться данными с врачом, а также интегрировать эту информацию непосредственно в электронную медицинскую карту. Взаимодействие между пациентами и сертифицированным членом команды Livongo происходит, когда значение гликемии, передаваемое через глюкометр, превышает 22,2 ммоль/л или ниже 2,8 ммоль/л, или любые другие выбранные пороговые значения. Также существуют алгоритмические персонализированные сообщения, которые отправляются через глюкометр в ответ на каждое измерение гликемии. Например, если уровень глюкозы крови ниже 2,8 ммоль/л, сообщение на глюкометре будет выглядеть так: «Ваши показания очень низкие, выпейте 4 унции сока или примите 4 таблетки глюкозы и снова проверьте уровень глюкозы крови через 15 минут» [44]. В 12-месячном рандомизированном перекрестном исследовании Amante D.J. и соавт. пациентов с плохо контролируемым СД 2 типа изменение  $HbA_{1c}$  наблюдалось в обеих группах через 6 мес, при этом дистанционный

мониторинг самоконтроля гликемии улучшал среднее значение  $HbA_{1c}$  на 1,1% (SD 1,5;  $p < 0,001$ ), а традиционный самоконтроль — на 0,8% (SD 1,5;  $p < 0,001$ ). После кроссовера у тех, кто вернулся к обычному лечению, не наблюдалось значительных изменений среднего уровня  $HbA_{1c}$  ( $p = 0,41$ ), в то время как у тех, кто перешел на дистанционный мониторинг, наблюдалось дополнительное улучшение  $HbA_{1c}$  на 0,4% (SD 1,0;  $p = 0,008$ ) [47].

Первый российский глюкометр с возможностью дистанционного мониторинга показателей самоконтроля гликемии **Сателлит Online** был представлен на II Всероссийском форуме с международным участием «Обращение медицинских изделий «NOVAMED-2022», в декабре 2022 года получил регистрационное удостоверение. Требуемый объем крови для анализа составляет 1 мкл, время измерения 7 с, объем памяти — до 900 показаний, также глюкометр оборудован технологией передачи данных по Bluetooth®. Система дистанционного мониторинга самоконтроля гликемии Сателлит Online также включает в себя мобильное приложение для смартфонов на базе операционных систем Android и iOS с одноименным названием и облачное хранилище *vdiabete.com* для сбора и обработки данных. Существует возможность добавления наблюдателей, выгрузки отчетов за 14-дневный период с расчетным временем в целевом диапазоне (dTIR — *derived time in range*), временем выше (dTAR — *derived time above range*) и ниже целевого диапазона (dTBR — *derived time below range*), отражением введенных пациентом сведений электронного дневника самоконтроля (средний уровень гликемии, количество измерений, употребленных хлебных единиц (доступен справочник продуктов питания и готовых блюд), введенного инсулина, данные о физической активности). Важным событием стала интеграция показаний самоконтроля гликемии из облачного хранилища *vdiabete.com* в электронную медицинскую карту пациента, что значительно упрощает удаленный мониторинг для врача.

В РФ реализуется проект «Персональные медицинские помощники» согласно «Стратегии цифровой трансформации отрасли «Здравоохранение» до 2024 г. и на плановый период до 2030 года», который предусматривает создание цифровой платформы для обмена и обработки информации о функциональных параметрах пациентов, полученной от медицинских приборов. Глюкометр Сателлит Online участвует в территориальном пилотном проекте по дистанционному мониторингу самоконтроля гликемии пациентов с СД в субъекте РФ с ноября 2022 г., а также в пилотном проекте по дистанционному наблюдению за показателями здоровья больных с СД в рамках Федерального проекта «Персональные медицинские помощники». Данные из приложения поступают на единую платформу, которая используется медицинскими работниками для просмотра результатов самоконтроля гликемии, сведений о получаемой терапии и питании пациентов с возможностью вывода отчетов. Планируется создание единого центра дистанционного мониторинга, который будет предусматривать автоматическое онлайн выявление событий, требующих вмешательств, круглосуточное экстренное реагирование, операторскую и техническую поддержку. Кроме того, центр обеспечит интерпретацию результатов мониторинга врачом-консультантом и формирование предварительного заключения, которое в дальнейшем

может быть предоставлено лечащему врачу данного пациента. Согласно данным систематического обзора и метаанализа использование телемедицинских технологий может быть сопоставимо по эффективности с очной консультацией врача. Кроме того, телемедицина предоставляет потенциальные преимущества в отношении доступа к медицинскому обслуживанию в сельских и отдаленных районах, а также для маломобильных пациентов, возможность экономии времени и средств [48].

### Искусственный интеллект в контроле СД

Искусственный интеллект — наука и технология создания интеллектуальных систем, то есть систем, способных выполнять функции, ранее свойственные только человеку: в их числе способность правильно интерпретировать внешние данные, извлекать уроки из таких данных и использовать полученные знания для достижения конкретных целей и задач при помощи гибкой адаптации [49]. Компания Ascensia Diabetes Care благодаря сотрудничеству с программной платформой SNAQ в 2023 году добавила автоматизированный анализ пищи к своим глюкометрам с поддержкой Bluetooth. После того как пользователь делает снимок тарелки с едой, искусственный интеллект приложения SNAQ автоматически идентифицирует продукты и рассчитывает содержание белков, жиров и углеводов. В течение дня приложение получает данные самоконтроля, отмечает на графике время приема пищи, помогая проиллюстрировать, как определенные продукты повлияли на уровень глюкозы крови.

Первые данные тестирования данной концепции получены Schönerberger K.A. и соавт. на 8 пациентах, подверженных постбариатрической гипогликемии и подключенных к непрерывному мониторингу гликемии. Использование приложения SNAQ в рамках консультирования по вопросам питания может быть многообещающей технологией, поскольку она устраняет необходимость в трудоемких и подверженных ошибкам дневниках питания, предоставляет информацию о потреблении пищи в режиме реального времени и позволяет персонализировать рекомендации [50].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регулярный самоконтроль гликемии — важный компонент терапии СД. С момента появления первых глюкометров в 1970-х годах до наших дней технология самоконтроля непрерывно развивается. Современные глюкометры соответствуют высоким стандартам аналитической и клинической точности, требуют намного меньшего объема крови и дают результат за несколько секунд, учитывают индивидуальные особенности пользователя. Совершенствуются приспособления и методика забора капли крови, в том числе из альтернативных мест. Кроме того, различные мобильные приложения и специализированные платформы позволяют людям с СД эффективнее контролировать свой уровень глюкозы в крови, питание и уровень физической нагрузки, а также предоставляют возможность осуществлять дистанционный мониторинг. Все это повышает удобство самоконтроля гликемии, расширяет доступ к информации и оказывает поддержку для людей, живущих с СД.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования

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

**Участие авторов.** Суплотова Л. А. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Алиева О.О. — сбор, обработка и анализ литературных данных, написание основного текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Резолюция ООН по сахарному диабету // *Сахарный диабет*. — 2007. — Т. 10. — №1. — С. 2-3. [Resolution on diabetes mellitus from United Nations organization. *Diabetes mellitus*. 2007;10(1):2-3. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5906>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. 2021 [cited 05.12.2023]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
3. Poolsup N, Suksomboon N, Rattanasookchit S. Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(12):775-784. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0091>
4. Skeie S, Kristensen GB, Carlsen S, Sandberg S. Self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes patients with insufficient metabolic control: focused self-monitoring of blood glucose intervention can lower glycated hemoglobin A1C. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(1):83-88. doi: <https://doi.org/10.1177/193229680900300109>
5. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
6. Gubitosi-Klug RA, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study research group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study 30-year follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39(5):686-693. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1990>
7. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(5):643-648. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x>
8. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28(2):103-117. doi: [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(95\)01064-K](https://doi.org/10.1016/0168-8227(95)01064-K)
9. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42(3):416-426. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>
10. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*. 2012;69(2):83-93. doi: <https://doi.org/10.1080/09674845.2012.12002443>
11. March CA, Libman IM, Becker DJ, Levitsky LL. From antiquity to modern times: A history of diabetes mellitus and its treatments. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(6):593-607. doi: <https://doi.org/10.1159/000526441>
12. Selea Zivojinovic A. Blood Glucose Monitoring. In: *Basics of Hypoglycemia*. IntechOpen; 2022;42:416-426. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.105605>
13. Mazzaferri EL, Skillman TG, Lanese RR, Keller MP. Use of test strips with colour meter to measure blood-glucose. *Lancet*. 1970;1(7642):331-333. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(70\)90706-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(70)90706-3)
14. Cavell B, Svenningsen N, Thulin T, Scherstén B. Rapid detection of neonatal hypoglycaemia. Evaluation of dextrostix reflectance meter system. *Arch Dis Child*. 1973;48(5):398-400. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.48.5.398>
15. Schersten B, Kuhl C, Hollender A, Ekman R. Blood glucose measurement with Dextrostix and new reflectance meter. *Br Med J*. 1974;3(5927):384-387. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5927.384>
16. Walford S, Gale EA, Allison SP, Tattersall RB. Self-monitoring of blood-glucose. Improvement of diabetic control. *Lancet*. 1978;1(8067):732-735. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)90855-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)90855-3)
17. Irsigler K, Bali-Taubald C. Self-monitored blood glucose: the essential biofeedback signal in the diabetic patient's effort to achieve normoglycemia. *Diabetes Care*. 1980;3(1):163-170. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.3.1.163>
18. Leroux ML, Desjardins PR. Ward level evaluation of the "One Touch" glucose meter. *Clin Chem*. 1988;34(9):1928-1928. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/34.9.1928a>
19. Strowig SM, Raskin P. Improved glycemic control in intensively treated type 1 diabetic patients using blood glucose meters with storage capability and computer-assisted analyses. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1694-1698. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.21.10.1694>
20. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, et al. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 1987;10(5):622-628. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.10.5.622>
21. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1143-1148. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.8.1143>
22. Ross D, Heinemann L, Chantelau EA. Short-term evaluation of an electro-chemical system (ExacTech) for blood glucose monitoring. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990;10(3):281-285. doi: [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(90\)90071-z](https://doi.org/10.1016/0168-8227(90)90071-z)
23. Tonyushkina K, Nichols JH. Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(4):971-980. doi: <https://doi.org/10.1177/193229680900300446>
24. eltaltd.ru [Интернет]. *История компании*. [eltaltd.ru [Internet]. *Istoriya kompanii*. (In Russ.)]. Доступно по: <https://eltaltd.ru/about/>. Ссылка активна на 26.05.2023.
25. International Organization for Standardization. *In vitro diagnostic test systems for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus*. Geneva: ISO; 2003.
26. ГОСТ Р ИСО 15197-2009. Системы диагностические in vitro. Требования к системам мониторинга наблюдения за концентрацией глюкозы в крови для самоконтроля при лечении СД. [State Standard R ISO 15197-2009. In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (In Russ.)].
27. Harrison B, Leazenby C, Halldorsdottir S. Accuracy of the CONTOUR® blood glucose monitoring system. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(4):1009-1013. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681100500425>
28. Ильясов И.Р., Картавенков С.А., Мищенко Б.П., Смирнов В.А. Многоцентровое клинико-лабораторное исследование точности портативного глюкометра «Сателлит Плюс» // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2012. — №8. — С. 23-25 [Ilyasov IR, Kartavenkov SA, Mishchenko BP, Smirnov VA. Mnogocentrovoye kliniko-laboratornoye issledovanie tochnosti portativnogo glukometra «Satellit Pljus». *Klin Lab Diagn*. 2012;(8):23-25 (In Russ.)].
29. The Diabetes Research In Children N. A Multicenter Study of the Accuracy of the One Touch® Ultra® Home Glucose Meter in Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5(6):933-941. doi: <https://doi.org/10.1089/152091503322640971>
30. Ito T, Kamoi K, Minagawa S, et al. Patient perceptions of different lancing sites for self-monitoring of blood glucose: a comparison of fingertip site with palm site using the OneTouch Ultra Blood Glucose Monitoring System. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(4):906-910. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681000400420>

31. Laffel LM, Hsu WC, McGill JB, et al. Continued use of an integrated meter with electronic logbook maintains improvements in glycemic control beyond a randomized, controlled trial. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9(3):254-264. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2006.0021>
32. Kesavadev J, Chandran GB, Basanth A, et al. Comparing the benefits of applying a vacuum assisted lancing device in reducing lancing pain, improving self-monitoring frequency and reducing HbA1c in people with diabetes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2023;17(3):102731. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102731>
33. Mianowska B, Mlynarski W, Szadkowska I, Szadkowska A. Evaluation of three lancing devices: What do blood volume and lancing pain depend on? *J Diabetes Sci Technol.* 2021;15(5):1076-1083. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820949930>
34. Grady M, Lamps G, Shemain A, et al. Clinical evaluation of a new, lower pain, one touch lancing device for people with diabetes: virtually pain-free testing and improved comfort compared to current lancing systems. *J Diabetes Sci Technol.* 2021;15(1):53-59. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296819856665>
35. 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>
36. Harrison B, Brown D. Accuracy of a blood glucose monitoring system that recognizes insufficient sample blood volume and allows application of more blood to the same test strip. *Expert Rev Med Devices.* 2020;17(1):75-82. doi: <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1704253>
37. Дианов О.А., Мальцев В. В., Мурина Е.С., Анфилов И.С. Оценка точности при использовании глюкометра Сателлит Экспресс для контроля гликемии у детей с сахарным диабетом // *Проблемы Эндокринологии.* — 2019. — Т. 65. — №6. — С. 436-443. [Dianov O.A., Maltsev V.V., Murina E.S., Anfilov I.S. Accuracy assessment of the blood glucose meter «Satellite Express» for glycemic control in children with diabetes. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(6):436-443. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12311>
38. Курникова И.А., Уалиханова А.У., Моргунов Л.Ю., и др. Оценка эффективности использования средств гликемического контроля в условиях неудовлетворительной компенсации сахарного диабета. *Проблемы Эндокринологии.* — 2017. — Т. 63. — №1. — С. 23-29. [Kurnikova IA, Ualihanova AU, Morgunov LY, et al. Evaluation of the efficiency of using glucose monitoring devices upon unsatisfactory diabetes compensation. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(1):23-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201763123-29>
39. Grady M, Katz LB, Levy BL. Use of blood glucose meters featuring color range indicators improves glycemic control in patients with diabetes in comparison to blood glucose meters without color (ACCENTS Study). *J Diabetes Sci Technol.* 2018;12(6):1211-1219. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296818775755>
40. Al Hayek A, Alwin Robert A, Al Dawish M. Clinical characteristics and glucose monitoring satisfaction associated with blood glucose meter featuring color range indicator in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2021;15(1):188-190. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820934883>
41. Nicolucci A, Rossi MC, Cherubini V, et al. Comparative efficacy of iBGStar™ glucose meter vs. a traditional glucose meter in type 1 diabetes. *J Diabetes Metab.* 2014;5(6): 382. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000382>
42. Garg SK, Shah VN, Akturk HK, et al. Role of mobile technology to improve diabetes care in adults with type 1 diabetes: The remote-T1D study iBGStar® in type 1 diabetes management. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):811-819. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0272-5>
43. Di Bartolo P, Nicolucci A, Cherubini V, et al. Young patients with type 1 diabetes poorly controlled and poorly compliant with self-monitoring of blood glucose: can technology help? Results of the i-NewTrend randomized clinical trial. *Acta Diabetol.* 2017;54(4):393-402. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-0963-4>
44. Di Molletta S, Patruno P, Cormio S, et al. A telemedicine-based approach with real-time transmission of blood glucose data improves metabolic control in insulin-treated diabetes: the DIAMONDS randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(9):1663-1671. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01802-w>
45. Debong F, Mayer H, Kober J. Real-world assessments of mySugr mobile health app. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(52): S235-S240. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0019>
46. Bollyky JB, Bravata D, Yang J, et al. Remote lifestyle coaching plus a connected glucose meter with certified diabetes educator support improves glucose and weight loss for people with type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2018;2018:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3961730>
47. Amante DJ, Harlan DM, Lemon SC, et al. Evaluation of a diabetes remote monitoring program facilitated by connected glucose meters for patients with poorly controlled type 2 diabetes: randomized crossover trial. *JMIR Diabetes.* 2021;6(1):e25574. doi: <https://doi.org/10.2196/25574>
48. Speyer R, Denman D, Wilkes-Gillan S, et al. Effects of telehealth by allied health professionals and nurses in rural and remote areas: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2018;50(3):225-235. doi: <https://doi.org/10.2340/16501977-2297>
49. Климонтов В.В., Бериков В.Б., Сайк О.В. Искусственный интеллект в диабетологии // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 156-166. [Klimontov VV, Berikov VB, Saik OV. Artificial intelligence in diabetology. *Diabetes mellitus.* 2021;24(2):156-166. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12665>
50. Schönenberger KA, Cossu L, Prendin F, et al. Digital solutions to diagnose and manage postbariatric hypoglycemia. *Front Nutr.* 2022;(9). doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.855223>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Суплотова Людмила Александровна**, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor];  
адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 [address: 54 Odesskaya street, 625023 Tyumen, Russia];  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: [suplotoval@mail.ru](mailto:suplotoval@mail.ru)

**Алиева Оксана Олимжоновна**, аспирант [Oksana O. Alieva, PhD student];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-3806>; eLibrary SPIN: 9487-3834; e-mail: [dr.alieva@inbox.ru](mailto:dr.alieva@inbox.ru)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Суплотова Л.А., Алиева О.О. Эволюция технологии самоконтроля гликемии // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 566-574. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13063>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Suplotova LA, Alieva OO. Evolution of blood glucose self-monitoring technology. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(6):566-574. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13063>

## ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАТЧИКОВ ДЛЯ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ



© К.Т. Момыналиев\*, М.В. Прокопьев, И.В. Иванов

Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники, Москва

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) увеличивается во всех возрастных группах. Использование технологических устройств для лечения СД, таких как системы непрерывного мониторинга глюкозы (СНМГ), расширяется и связано с улучшением контроля уровня глюкозы с целью предотвращения осложнений этого заболевания. Снижение гликемической вариабельности и поддержание оптимального гликемического контроля имеет решающее значение для лечения пациентов с СД 1 типа. Полезность устройств для мониторинга гликемии также была показана для пациентов с СД 2 типа. Технология непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) постоянно совершенствуется с точки зрения аналитических характеристик, биосовместимости, продолжительности ношения, безопасности и клинических характеристик. Однако широко распространенные минимально инвазивные СНМГ измеряют не уровень глюкозы в крови напрямую, а концентрацию глюкозы в интерстициальной жидкости (ИСЖ), поэтому изменения уровня глюкозы в ИСЖ происходят с опозданием 5–15 мин по сравнению с уровнем глюкозы в крови. Кроме того, срок жизни датчиков минимально инвазивных СНМГ относительно короткий, до 14 дней. Поэтому внедрение в клиническую практику изделий для неинвазивного измерения уровня глюкозы у людей с СД, которые преодолеют указанные выше ограничения минимально инвазивных СНМГ, позволит расширить возможности мониторинга глюкозы среди пациентов с СД. Целью данного обзора было представить технологии датчиков СНМГ, разрешенных для использования в медицинских целях в России и других странах.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; непрерывный мониторинг глюкозы; датчик; медицинское изделие; регистрация.

### OVERVIEW OF MODERN SENSORS FOR CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

© Kuvat T. Momynaliev\*, Maxim V. Prokopiev, Igor V. Ivanov

All-Russian Scientific, Research and Testing Institute for Medical Devices, Moscow, Russia

The incidence of diabetes is increasing in all age groups. The use of technological devices for the treatment of diabetes, such as continuous glucose monitoring (CGM), is expanding and is associated with improved control of blood glucose levels in order to prevent complications of this disease. Reducing glycemic variability and maintaining optimal glycemic control is critical to the management of patients with type 1 diabetes. The usefulness of glycemic monitoring devices has also been shown for patients with type 2 diabetes. CGM technology is constantly being improved in terms of analytical performance, biocompatibility, wear duration, safety and clinical performance. However, commonly used minimally invasive CGMs do not measure blood glucose directly, but instead measure the glucose concentration in the interstitial fluid (IF), so changes in IF glucose occur with a delay of 5 to 15 minutes compared to blood glucose. In addition, the lifetime of minimally invasive CGM sensors is relatively short, up to 14 days. Therefore, the introduction into clinical practice of devices for non-invasive glucose measurement in people with diabetes, which overcome the above-mentioned limitations of minimally invasive CGM, will expand the possibilities of glucose monitoring among patients with diabetes. The purpose of this review was to present the technologies of CGM system sensors approved for medical use in Russia and other countries.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; continuous glucose monitoring; sensor; medical device; registration.

### ВВЕДЕНИЕ

В мире отмечается значительный рост распространенности сахарного диабета (СД). По данным Международной диабетологической федерации, численность пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире на конец 2022 г. превысила 537 млн [1]. В Российской Федерации (РФ), по данным Федерального регистра СД, на 01.01.2023 г. состояли на диспансерном учете 4,9 млн человек (3,3% населения) из них: СД1 — 5,58% (277,1 тыс.), СД2 — 92,33%

(4,58 млн), другие типы СД — 2,08% (103 тыс.) [2]. Однако, по расчетам Российской ассоциации эндокринологов, реальная численность пациентов с СД в РФ — не менее 10 млн человек (около 7% населения) [3].

Поскольку медицинские технологии продолжают быстро развиваться, использование устройств, связанных с мониторингом уровня глюкозы и доставкой инсулина, увеличивается [4–8]. Показано, что включение таких устройств, как инсулиновые помпы и непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ), в лечение СД помогает

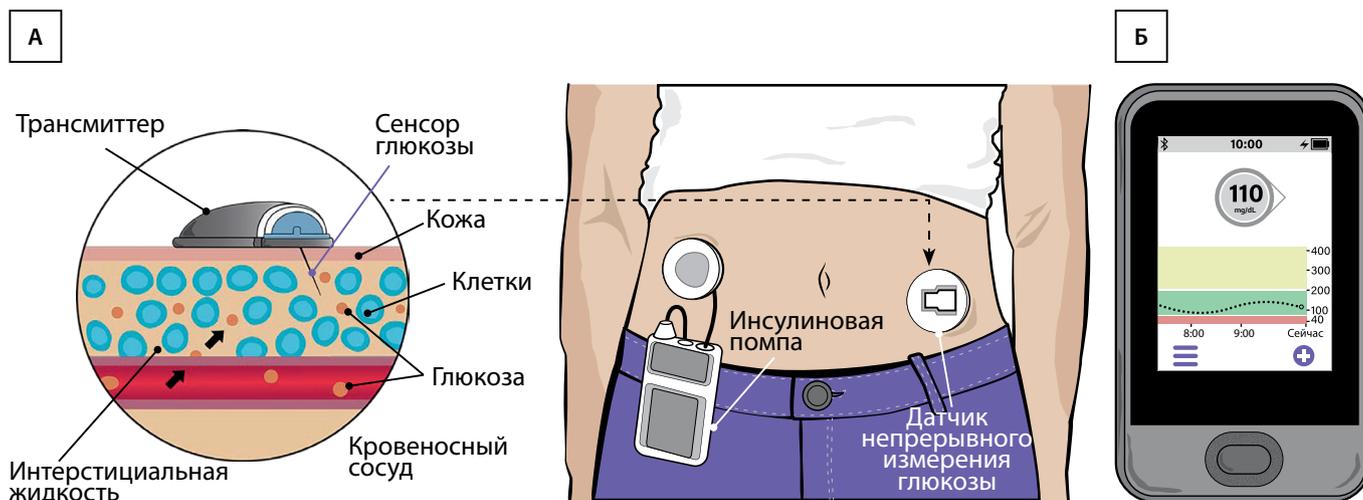


Рисунок 1. Система непрерывного мониторинга глюкозы состоит из передатчика (трансммиттера), датчика (сенсора) глюкозы (А) и приемника или дисплея (Б).

улучшить гликемический контроль [9–12]. В 2022 г. были утверждены клинические рекомендации по использованию стандартизованных показателей НМГ и их целевых значений у пациентов с СД1 и СД2 для оценки степени достижения целевого гликемического контроля с целью безопасной терапии, обеспечивающей профилактику или замедление прогрессирования осложнений СД [3, 13].

Целью нашего обзора является представление датчиков (например, электрохимические, оптические, трансдермальные) для НМГ, которые используются как медицинские изделия, то есть разрешены для медицинского применения. Отмечаем, что в государствах разрешается обращение только медицинских изделий, прошедших регистрацию в установленном порядке. Например, на территории РФ разрешается обращение медицинских изделий, прошедших государственную регистрацию в порядке, установленном Правительством РФ, и медицинских изделий, прошедших регистрацию в соответствии с международными договорами и актами, составляющими право Евразийского экономического союза\*. При подготовке обзора были использованы реестры медицинских изделий Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) и Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA, США). Также в обзор включены изделия, которые имеют маркировку CE, которая удостоверяет, что изделие соответствует основным требованиям директив ЕС.

### ОБЩЕЕ УСТРОЙСТВО СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ

Датчики НМГ состоят из 3 основных компонентов: минимально инвазивного или неинвазивного датчика уровня глюкозы, передатчика (трансммиттера) и приемника или дисплея (рис. 1). Датчик предназначен для сбора информации об уровне глюкозы

в подкожной жидкости (интерстициальной жидкости (ИСЖ)) и отправки показаний. Затем передатчик получает показания датчика и связывается с приемником для отображения собранных показаний уровня глюкозы. Датчик является основным блоком, который содержит аналитический метод для обнаружения глюкозы и отвечает за точность и срок службы систем НМГ (СНМГ).

На сегодняшний день все зарегистрированные СНМГ в России имеют датчики, вставляемые в подкожную клетчатку, то есть это минимально инвазивные датчики. Таким образом, они измеряют не уровень глюкозы в крови напрямую, а концентрацию глюкозы в ИСЖ [14]. Кровь распределяет глюкозу по всему телу, а ИСЖ поставляет глюкозу клеткам. Глюкоза в плазме крови диффундирует через эндотелий капилляров и достигает ИСЖ. Концентрация глюкозы в ИСЖ зависит от нескольких факторов, таких как скорость диффузии глюкозы в ИСЖ, скорость поглощения глюкозы клетками, кровотока в данной области и проницаемость капилляров. Изменения уровня глюкозы в крови и глюкозы в ИСЖ коррелируют, но эти изменения происходят с опозданием [15]. Сообщается, что это физиологическое время задержки варьирует от 5 до 15 минут [16, 17]. В зависимости от уровня глюкозы и тенденции изменения уровня глюкозы величина времени запаздывания может варьироваться. Измененная структура стенок капилляров у пациентов с СД также может увеличить диффузионный барьер и физиологическое время задержки. Иногда это может привести к неправильной интерпретации показаний, например, во время быстрого повышения или понижения уровня глюкозы в крови отображаемое значение, как правило, будет ниже или выше соответственно.

Чтобы учесть эту проблему, для большинства СНМГ требуется калибровка по значениям уровня глюкозы в крови с использованием крови из пальца [18]. Поэтому многие производители устройств советуют всегда подтверждать показания НМГ показаниями уровня глюкозы в крови перед любым неотложным терапевтическим решением.

\* Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

## СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ НА ОСНОВЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

Принцип электрохимического зондирования основан на механизме измерения протекания тока в результате реакции окисления на одном электроде (проводящей поверхности) и реакции восстановления на другом электроде. В электрохимических сенсорах глюкозы аналогичное окисление-восстановление осуществляется системой глюкоза/глюкозооксидаза. В химической реакции глюкозооксидаза (ГО) окисляет  $\beta$ -D-глюкозу, при этом флавинадениндинуклеотид (ФАД) принимает два электрона и восстанавливается до ФАД-Н<sub>2</sub>. Затем оба электрона с ФАД-Н<sub>2</sub> переходят на молекулярный кислород с образованием ФАД и пероксида водорода и окисляется до глюконовой кислоты. Поскольку H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> является электроактивным соединением, приложенный внешний потенциал (напряжение) вызывает окисление H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> на электроде с образованием тока [19]. Величина тока, создаваемого H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, пропорциональна концентрации глюкозы в крови, которая реагирует в первую очередь с ГО. Этот способ определения глюкозы посредством производства H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> называется сенсорами глюкозы первого поколения (рис. 2). Здесь O<sub>2</sub> действует как посредник при туннелировании электрона от ГО к поверхности электрода, а потенциал, необходимый для его восстановления, называется «окислительно-восстановительным потенциалом» посредника. Окислительно-восстановительный потенциал должен применяться относительно известной стандартной электродной системы. Поэтому все датчики НМГ оснащены Ag/AgCl в качестве электрода сравнения. Как правило, большинство устройств НМГ представляют собой «трехэлектродные» датчики, состоящие из (1) рабочего электрода, на котором глюкоза/ГО/O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> обмениваются электронами, (2) электрода, который помогает замыкать цепь (противоэлектрод) и (3) электрода сравнения Ag/AgCl. В некоторых датчиках электрод сравнения и противоэлектрод объединены в один электрод и известны как «двухэлектродные» датчики.

Все датчики I поколения сталкиваются с серьезной проблемой: ферменту требуется растворенный в образце O<sub>2</sub> для реакции с глюкозой. То есть при низкой концентрации O<sub>2</sub> реакция становится практически независимой от глюкозы. Поэтому многие коммерческие СНМГ предлагают запатентованные диффузионно-барьерные мембраны, чтобы обеспечить избыточную диффузию O<sub>2</sub> по сравнению с глюкозой, что позволяет избежать проблемы дефицита O<sub>2</sub>.

В сенсорах II поколения роль O<sub>2</sub> заменяется экзогенным окислительно-восстановительным медиатором для реакции с ферментом (рис. 2). Поскольку медиатор добавляется извне, его концентрация может быть значительно выше, чем O<sub>2</sub> (таким образом устраняется зависимость от концентрации O<sub>2</sub>) [20]. Однако проблема использования экзогенного медиатора заключается в том, что его необходимо прикреплять как к ферменту, так и к электроду. Следовательно, необходимо использовать метод иммобилизации медиатора и фермента на рабочем электроде. Этот фактор очень важен для датчиков НМГ, потому что без надлежащей иммобилизации чувствительный химический состав может со временем смыться с электрода, что приведет к отказу датчика. Предложено несколько методов иммобилизации, которые включают адсорбцию, ковалентное связывание, перекрестное связывание и захват [21]. Несмотря на это, разработка сенсора глюкозы II поколения, который можно было бы использовать *in vivo* для непрерывного мониторинга, была сложной задачей.

В сенсорах III поколения электроны могут напрямую связываться между ферментом и проводящим электродом, не требуя какого-либо посредника. Сенсоры IV поколения не зависят от ферментов и основываются на металлических наночастицах для окисления. Сенсоры III и IV поколения находятся в начальной стадии и требуют тщательного изучения, прежде чем их можно будет использовать в коммерческих целях. В настоящее время все коммерчески доступные электрохимические СНМГ являются датчиками либо I, либо II поколения.

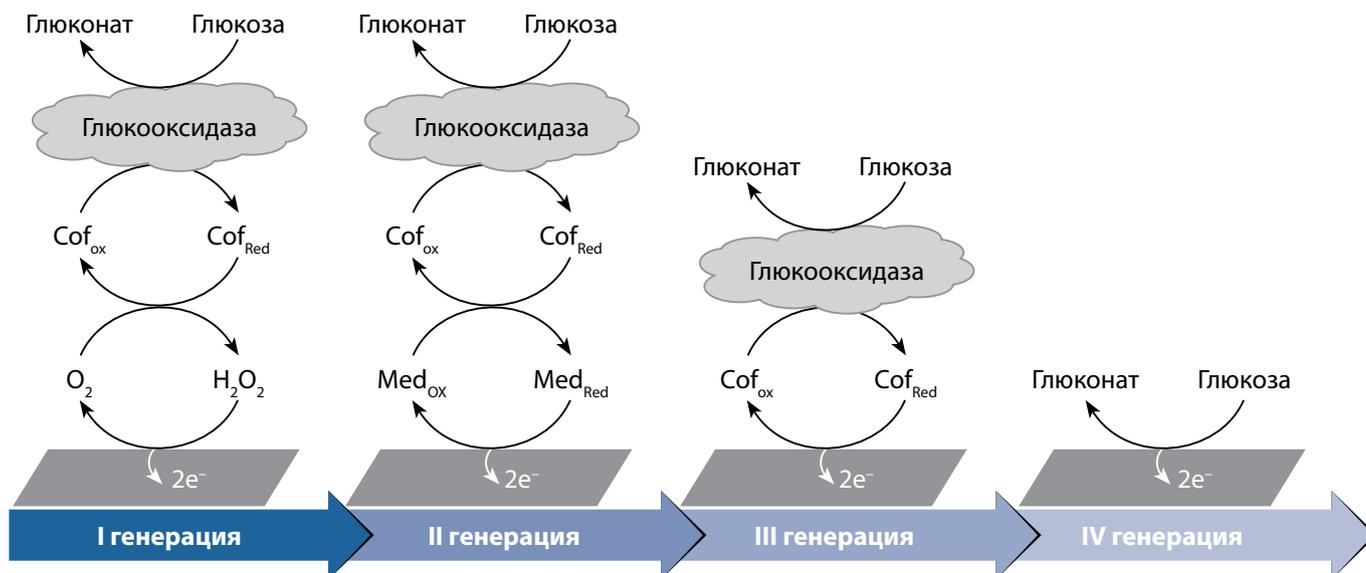


Рисунок 2. Различные поколения электрохимического датчика глюкозы.

Примечание. Med — окислительно-восстановительный медиатор, Cof — окислительно-восстановительный кофактор.

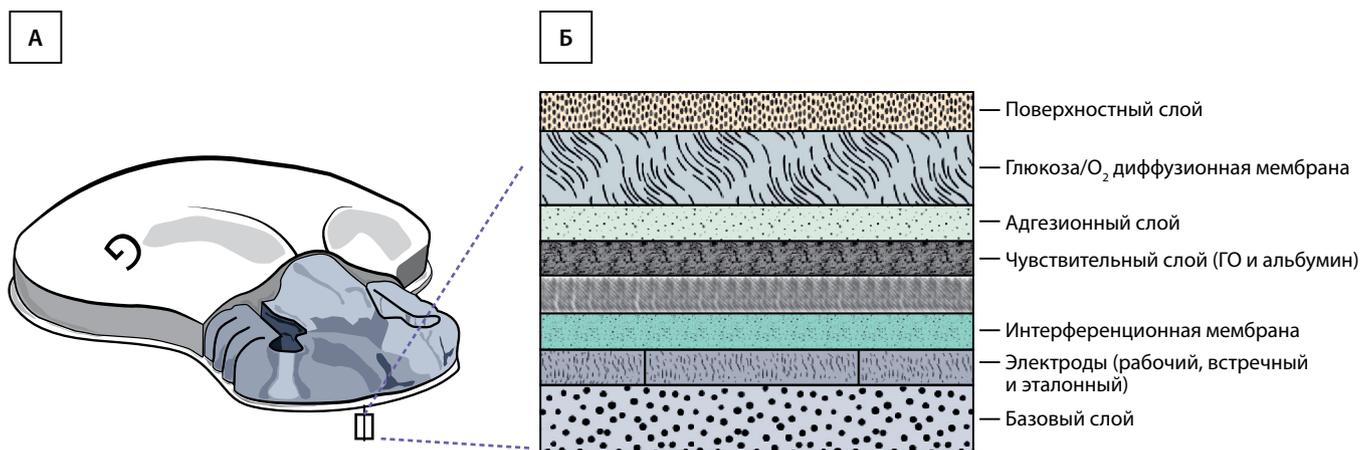


Рисунок 3. А — датчик Guardian 3 Medtronic. Б — поперечное сечение датчика, показывающее различные используемые в нем слои.

В 2004 г. компания Medtronic (Сан-Хосе, Калифорния, США) представила первое коммерческое устройство НМГ для личного использования пациентами. Позже Dexcom, Inc. и Abbott Diabetes Care (Сан-Диего, Калифорния, США) запустили СММГ, нацеленную на увеличение срока службы имплантированных пластырей с большей точностью. С тех пор производители работают над улучшением и обновлением точности устройств, сроком службы и проблемами калибровки. В РФ зарегистрированы датчики НМГ компаний Medtronic и Abbott.

#### Конструкция датчика Medtronic

Датчик представляет собой трехэлектродную систему, основанную на датчике I поколения, который использует O<sub>2</sub> для реакции с ГО. Это означает, что датчик должен найти способ решить проблему дефицита O<sub>2</sub> на поверхности ГО. Чтобы решить эту проблему, компания Medtronic разработала запатентованную мембрану, ограничивающую глюкозу, состоящую из полимочевинного полиуретанового полимера, который усиливает диффузию O<sub>2</sub>, ограничивая проницаемость для глюкозы. На рис. 3А показано изображение минимально инвазивного подкожного датчика Medtronic CGM [22]. Чтобы представить конструкцию этого датчика, его поперечное сечение показано на рис. 3Б. В РФ зарегистрированы датчики Guardian Real-Time CSS72WSMA (регистрационное удостоверение (РУ) № ФСЗ 2008/03066 от 27.11.2008), сенсор для чрескожного мониторинга глюкозы GuardianTM Sensor 3 (РУ № РЗН 2021/14585 от 03.11.2021). Точность СММГ, выраженная как средняя абсолютная относительная разница (mean absolute relative difference, MARD), составляет для этих сенсоров 17,2% и ~10% соответственно [23].

#### Конструкция сенсора Abbott Diabetes Care

Сенсор представляет собой трехэлектродную систему и использует комплекс на основе осмия в качестве посредника для перемещения электронов от глюкозооксидазы к электроду [24]. Таким образом, он не сталкивается с проблемой дефицита кислорода, как в случае с датчиками глюкозы I поколения. Датчик состоит из рабочего электрода и противоэлектрода, изготовленного из углерода, и электрода сравнения Ag/AgCl. Часть датчика, которая входит в подкожную клетчатку, имеет длину 5 мм, ширину 0,6 мм и толщину 0,25 мм. На-

конечник датчика проникает через поверхность кожи и вступает в контакт с ИСЖ, содержащей молекулы глюкозы. В РФ зарегистрированы датчики FreeStyle Libre системы Flash-мониторинга глюкозы FreeStyle Libre (РУ № РЗН 2018/6764 от 11.12.2020 г.), FreeStyle Libre 2 (РУ № РЗН 2022/16406 от 24.01.2022). MARD для СММГ, в которых используются эти сенсоры, составляет 12% и 7,9% соответственно [23].

#### СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ НА ОСНОВЕ МИКРОДИАЛИЗА

Концепция микродиализа восходит к началу 1960-х годов, когда двухтактные канюли, диализные мешки и диалитроды вводили в ткани животных для непосредственного изучения биохимического состава тканей. В 1974 г. Ungerstedt U. и Rusock C. сообщили об использовании «полых волокон» [25]. Эти волокна постоянно совершенствовались, что и в конечном итоге привело к созданию игольчатого зонда, который вводится с помощью направляющей канюли в ткань.

Микродиализ основан на отборе растворимых молекул из межклеточной жидкости с помощью полупроницаемой мембраны на кончике зонда (рис. 4А). В микродиализном зонде раствор без глюкозы (перфузат) закачивается в полое волокно, и когда зонд имплантирован в ткани, молекулы, присутствующие в интерстиции, диффундируют через мембрану в перфузионную среду зонда. Мембрана проницаема только для небольших молекул, таких как глюкоза. Результирующая осмотическая сила вызывает диффузию глюкозы из ИСЖ в мембранное волокно. Постепенно диффундирующая глюкоза во внутреннем просвете волокна достигает равновесия с глюкозой в ИСЖ. Затем глюкоза, собранная внутри мембранного волокна, перекачивается (диализат) к датчику глюкозы, присоединенному к пробоотборному зонду для микродиализа, для обнаружения.

Menarini Diagnostics разработала систему GlucoMen Day CGM, устройство на основе микродиализа, позволяющее проводить 100-часовой непрерывный мониторинг уровня глюкозы у пациентов с СД [26]. Система GlucoMen Day состоит из трех компонентов (рис. 4Б): (а) набор одно-разовых датчиков (жидкостный контур, включающий мешок с перфузионным раствором, зонд для микродиализа и проточную ячейку биосенсора); (б) регистратор и (в) блок

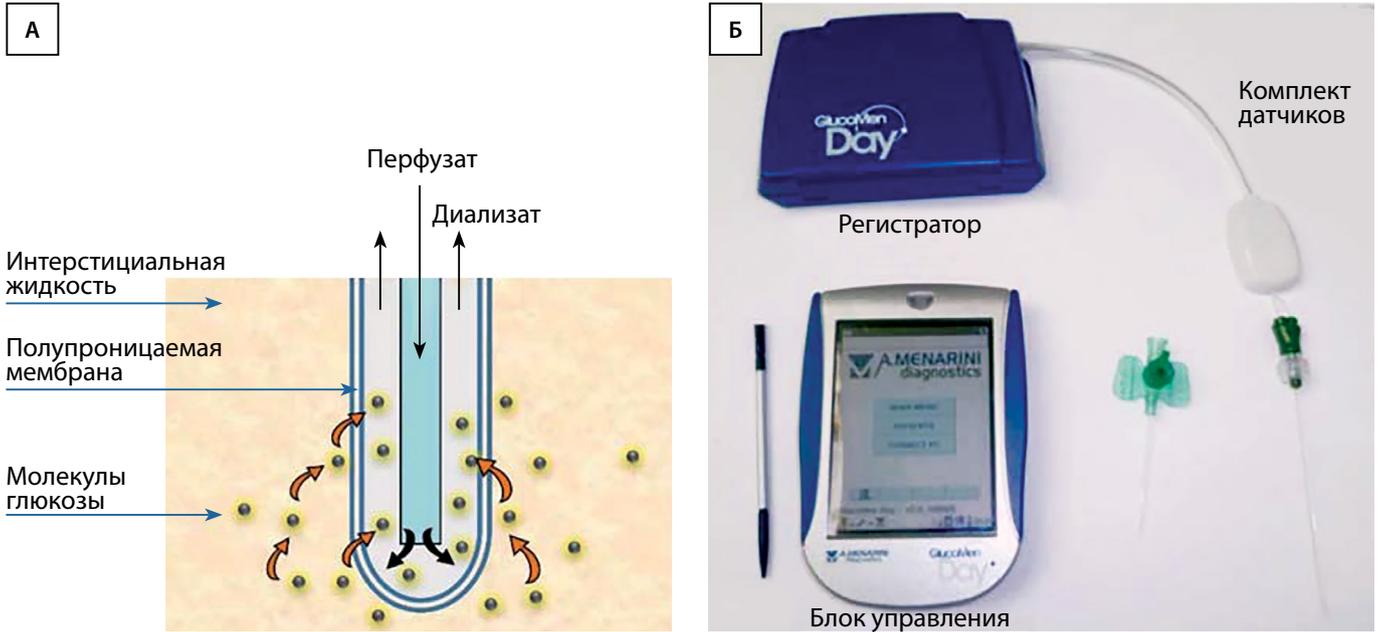


Рисунок 4. А — схематическое изображение микродиализного зонда. Б — изображение GlucoMen Day CGM с наборами одноразовых датчиков.

управления. Микродиализный зонд вводится в окологрудинную область пациента с помощью разъемной иглы и остается имплантированным на весь период наблюдения. Регистратор (расположенный вокруг талии пациента с помощью специального ремня) управляется устройством размером с ладонь через беспроводное радиочастотное соединение (Bluetooth). Необработанные данные GlucoMen Day (электрический ток) преобразуются в значение глюкозы после калибровки сигнала по данным глюкометра, полученным примерно через 2 ч после имплантации. После этого требуется только одна повторная калибровка сигнала в день. Как необработанные текущие данные, так и повторно откалиброванные гликемические значения могут отображаться в режиме реального времени или загружаться и визуализироваться ретроспективно. Необработанные данные усредняются за 60 с, что означает, что результирующий профиль НМГ формируется дискретными значениями с интервалом в 1 минуту. Система GlucoMen Day CGM имеет маркировку CE [27]. Точность (MARD) GlucoMen Day CGM достигает 9,7% по данным D. Hochfellner и соавт. [28].

**СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ НА ОСНОВЕ ОПТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ**

К СНМГ, основанным на методах оптического обнаружения, относятся спектроскопические методы, такие как ближний инфракрасный, средний инфракрасный, комбинационный и фотоакустические [29, 30]. Обнаружение глюкозы основано на взаимодействии света с глюкозой. Однако СНМГ, основанные на этих методах, в основном находятся на ранней стадии исследований и еще не реализованы в коммерческих целях. Напротив, оптическое обнаружение, основанное на флуоресцентной спектроскопии, стало возможным решением для разработки коммерческой СНМГ.

СНМГ на основе флуоресценции не определяет флуоресценцию глюкозы напрямую, вместо этого она измеряет сигнал экзогенного флуорофора, который может обратимо взаимодействовать с глюкозой (рис. 5А). Это означает, что в организм вводится молекула флуорофора, предназначенная для селективного образования



Рисунок 5. А — определение уровня глюкозы посредством флуоресцентной пробы. Взаимодействие глюкозы с флуорофором приводит к флуоресценции, а при отсутствии глюкозы флуоресценция подавляется. Б — подкожный имплантируемый оптический датчик НМГ Eversense. В — передатчик Eversense на плече.

Примечание. ПММА — поли(метилметакрилат).

комплекса с глюкозой, и взаимодействие приводит к флуоресценции. Сигнал флуоресценции прямо пропорционален концентрации глюкозы. Некоторыми примерами биосовместимых флуорофоров, являются производные конканавалина А и борной кислоты. Кроме того, метод также потребует источника УФ-видимого света для возбуждения молекулы флуорофора и свет не должен мешать флуоресценции других флуорофоров в организме.

Eversense — первая коммерческая СНМГ, основанная на оптическом обнаружении, которая была запущена компанией Senseonics после получения знака СЕ в 2016 г. и одобрения FDA в 2018 г. [31]. Это СНМГ на основе флуоресценции с имплантируемым датчиком (рис. 5Б), который хирургическим путем вставляется врачом под кожу для обнаружения глюкозы в ИСЖ [32]. После введения перезаряжаемый и съемный передатчик, который питает датчик по беспроводной связи, прикрепляется к коже поверх датчика (рис. 5В). Передатчик преобразует оптический сигнал глюкозы с датчика в концентрацию глюкозы, которая затем передается на мобильное устройство для отображения значения глюкозы. Датчику требуется 24-часовая фаза подготовки перед первым измерением, а затем он предоставляет значение уровня глюкозы каждые 5 минут [33]. Из одобренных в настоящее время СНМГ только система Eversense CGM представляет собой долгосрочную имплантируемую СНМГ, которая может использоваться до 90 дней в США и до 180 дней в Европе [32–34]. MARD для Eversense составляет 8,5% [33].

#### **СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ НА ОСНОВЕ ЧРЕСКОЖНОГО ОБРАТНОГО ИОНОФЕРЕЗА**

Обратный ионтофорез — это трансдермальный безыгольный метод, в котором используется слабый электрический ток для извлечения как заряженных, так и незаряженных полярных биомолекул через неповрежденную кожу [35]. Он использует два основных транспортных механизма, таких как электромиграция и электроосмос, для сбора глюкозы в ИСЖ. В то время как электромиграция отвечает за перемещение ионов через кожу под прямым влиянием электрического поля, электроосмос является основным механизмом переноса нейтральных молекул, таких как глюкоза, в ИСЖ. Как правило, анод и катод помещают на поверхность кожи, и между этими электродами подается слабый ток. Это вызывает поток ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ) и хлора ( $\text{Cl}^-$ ) под кожей к катоду и аноду соответственно. При физиологическом pH 7,4 кожа отрицательно заряжена и, следовательно, притягивает больше положительных ионов ( $\text{Na}^+$ ), чем отрицательных ионов ( $\text{Cl}^-$ ). Этот градиент ионов на электродах приводит к электроосмотическому потоку ИСЖ с растворенными нейтральными молекулами, такими как глюкоза, к катоду. Экстрагированная глюкоза собирается в резервуар рядом с катодом, затем существенно разбавляется перед количественным определением с помощью внешнего электрохимического датчика глюкозы.

Устройство GlucoWatch Biographer компании Cygnus было первым чрескожным неинвазивным монитором глюкозы, одобренным FDA в 2001 г. [36]. Устройство

включает одноразовый компонент AutoSensor, который остается в контакте с кожей биографа [37]. В его состав входят ионтофорные электроды, электроды, чувствительные к глюкозе, гидрогелевые подушечки и клей для прикрепления к коже. Гидрогель содержит глюкозооксидазу, а также служит резервуаром для глюкозы, собранной с кожи. Когда устройство находится на руке, молекулы глюкозы из ИСЖ перемещаются в гидрогель через кожу под действием электрического тока 300 мкА. Затем экстрагированная глюкоза вступает в реакцию с ферментом глюкозооксидазой, присутствующим в гидрогеле, с образованием  $\text{H}_2\text{O}_2$ , который впоследствии обнаруживается с помощью электрохимического сенсора глюкозы.

Устройство GlucoWatch G2 biographer могло обеспечить 6 показаний в час в течение 13 ч, а время прогрева составляло 2 ч. Поскольку устройство извлекало очень небольшое количество глюкозы для восприятия, оно решило проблему дефицита кислорода, с которой сталкивались датчики на основе пероксида. Кроме того, были устранены помехи от аскорбата и уратов, которые мигрировали к аноду. Чрескожный отбор проб также помог в фильтрации больших молекул через кожу, таким образом, не требовалось никакой другой мембраны с селективной проницаемостью. MARD составляло примерно 15% [38]. Несмотря на свои преимущества, устройство имело несколько проблем: низкая точность, особенно во время потоотделения, длительное время прогрева и раздражение кожи из-за прохождения слабого тока. Эти продукты были сняты с производства после того, как пользователи пожаловались на жжение при использовании устройства.

Компания Nemauro Medical разработала систему SugarBeat CGM, которая также основана на обратном ионтофорезе. Устройство получило маркировку СЕ в 2019 г. и в настоящее время ожидает одобрения FDA. Оно использует накладной датчик, который носит на плече, вместе с перезаряжаемым передатчиком в сочетании с мобильным приложением для отображения показаний уровня глюкозы каждые 5 минут после 25-минутного периода разогрева. Датчик обещает работать до 24 ч с MARD 13,7%. Тем не менее рецензируемая публикация по клиническим испытаниям еще не доступна.

#### **СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ НА ОСНОВЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ИМПЕДАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ**

Импедансная спектроскопия (диэлектрическая спектроскопия) представляет собой неинвазивный подход к мониторингу глюкозы, который не требует каких-либо химических сенсоров для обнаружения глюкозы. Метод основан на концепции, согласно которой изменение концентраций электролитов, таких как ионы натрия ( $\text{Na}^+$ ) и калия ( $\text{K}^+$ ), в жидкости организма пропорционально изменению концентрации глюкозы, что подразумевает прямую корреляцию между ними. Таким образом, измерение концентрации электролитов в жидкости организма с помощью импедансной спектроскопии путем приложения слабого тока к коже должно косвенно измерять концентрацию глюкозы [39].

Устройство Pendra, неинвазивный импедансный спектрометр НМГ, было представлено в 2000 г. компанией Pendragon Medical. Устройство генерирует электромагнитное поле на поверхности кожи с частотой от 1 МГц до 200 МГц [40]. Хотя глюкоза не вызывает изменения импеданса в этом диапазоне частот, потоки натрия и калия в ответ на флуктуации глюкозы могут вызывать изменение проводимости через мембраны, которое устройство измеряет изменением импеданса. Индуцированное изменение импеданса обнаруживается и отображается как значение глюкозы. Pendra получила одобрение CE в 2003 г. Однако постмаркетинговое валидационное исследование показало низкую точность прибора, и изделие было отозвано с рынка в 2005 г. Средняя абсолютная разница между значениями глюкозы Pendra и значениями, полученными при самоконтроле уровня глюкозы в крови, составила 52% [41]. Изменения температуры, влага и любые факторы, влияющие на микрососудистую циркуляцию или электролитный баланс, также могут повлиять на измерения импеданса. Дальнейшее изучение этих факторов необходимо для повышения точности датчиков.

### СТАБИЛЬНОСТЬ И СРОК СЛУЖБЫ ДАТЧИКОВ СИСТЕМ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

Срок использования датчиков коммерческих электрохимических СМНГ ограничен 6–14 днями. Например, датчики Dexcom SEVEN Plus и G4 Platinum можно использовать в течение 7 дней, в то время как срок службы системы G6 составляет 10 дней. Срок службы Guardian REAL-Time и Guardian Sensor 3 компании Medtronic составляет 6–7 дней [42, 43]. В то время как FreeStyle Navigator II от Abbott можно использовать в течение 2 нед [16]. Недавно выпущенная Eversense CGM, имплантируемая СМНГ на основе оптической флуоресценции от Senseonics, имеет заявленный срок службы 180 дней [44].

Системы GlucoDay и GlucoMen Day CGM, основанные на методе микродиализа, имеют датчики со сроком службы 2 и 4 дня соответственно. У GlucoWatch Biographer, СМНГ, основанной на обратном ионтофорезе, был датчик, который можно было использовать в течение 13 ч. Pendra, СМНГ на основе импеданса, имела срок службы 90 дней, однако было обнаружено, что их стабильность со временем снижается.

### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ИЗМЕРЕНИЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

В настоящее время продолжается разработка технологий **неинвазивного** измерения уровня глюкозы у людей с СД. Существующие подходы можно разделить по крайней мере на два направления: использование альтернативных биологических жидкостей (например, слюна, слеза) и совершенствование методов детекции на основе спектроскопии.

Датчики глюкозы на основе пота предлагают использовать как альтернативу минимально инвазивным методам измерения глюкозы. Однако следует обратить внимание на сложный и изменчивый химический состав пота. Например, сбор и обнаружение пота различаются в зависимости от условий окружающей среды. В дополнение

к сложности измерения уровня глюкозы в поте из-за ее более низкой концентрации в поте, чем в крови, молочная кислота в поте, изменение температуры окружающей среды и различные лекарства могут вызывать ошибки в определении глюкозы на основе ферментов. H. Saraoğlu и соавт. исследовали подход к измерению уровня глюкозы в поте, основанный на комбинированном использовании датчика и искусственных нейронных сетей [45]. Сравнение измерений глюкозы, полученных в поте и в крови, показало относительную погрешность в диапазоне от 5,13% до 16,25%. Эти относительные погрешности были установлены для измерения уровня глюкозы в крови по потению человеческих ладоней. Однако для определенных категорий населения, например, пожилых людей, количества пота на коже в состоянии покоя может быть недостаточно для проведения теста, а их физическое состояние не позволяет проводить упражнения на потоотделение. В этом случае датчики пота теряют свою полезность, так как пот становится малодоступным.

Слюна является другим примером биологической жидкости, которую можно использовать для мониторинга уровня глюкозы. Слюну можно собирать неинвазивным способом, без специального оборудования или обученного персонала. Поскольку для сбора слюны требуется меньше навыков, чем для сбора крови, ее анализ более ценен для детей и пожилых людей. Однако различные примеси в слюне могут помешать точному измерению концентрации глюкозы. Поэтому глюкоза в слюне может быть измерена после фильтрации больших биомолекул, смешанных со слюной [46]. Гипергликемия у пациентов с СД может привести к повышению уровня глюкозы в слюне, концентрация которой на этом уровне обычно находится в диапазоне 0,5–1 мг/дл, что намного ниже уровня глюкозы в крови [47]. Разработки в области высокочувствительных материалов открывают путь к созданию простых и недорогих методов получения глюкозы слюны. Например, D. Mасауа и соавт. разработали электрохимические сенсоры с использованием транзистора с каналом, состоящим из поли(3,4-этилендиокситиофена):поли(стиролсульфоната) (PEDOT:PSS) и Pt-электрода с минимальным пределом обнаружения 1 мкМ ( $\approx 18 \times 10^{-3}$  мг /дл) [48]. Тем не менее такие устройства имеют ограничения, поскольку они неудобны для длительного использования, могут привести к неблагоприятным последствиям, связанным с состоянием зубов, строго зависят от количества этих биожидкостей.

Следует отметить, что в качестве функций отслеживания активности (например, моделей сна, частоты сердечных сокращений, артериального давления и т.п.) становятся все более популярны решения, связанные с носимой электроникой, например умные часы и смарт-браслеты. Недавно агентство Bloomberg сообщило о работе компании Apple в области мониторинга уровня глюкозы в крови [49]. Проект Apple по мониторингу уровня глюкозы в крови под кодовым названием E5 находится в разработке уже более 12 лет. Для мониторинга уровня глюкозы Apple использует технологию кремниевых фотонных чипов и метод измерения оптической абсорбционной спектроскопии. В технологии используются лазеры для направления света определенной длины волны в область под кожей, содержащую ИСЖ. Свет отражается обратно к датчику таким образом,

что отображается концентрация глюкозы. Затем с помощью алгоритма искусственного интеллекта определяется уровень глюкозы в крови человека.

Компания K'Watch (Франция), разработавшая часы для измерения уровня сахара в крови K'Watch Glucose, опубликовала результаты недавнего клинического испытания (ClinicalTrials.gov: NCT05093569), целью которого является оценка эффективности и переносимости СММГ K'Watch по сравнению с эталоном (системой YSI, глюкометром и СММГ). Часы используют «массив микрочипов и биосенсоров», которые могут измерять уровень глюкозы в крови. Результаты третьего испытания были опубликованы в рамках пресс-релиза [50]. Согласно представленным данным, MARD составила 29% в первом испытании, и затем разработчикам удалось снизить этот показатель до 19% во втором испытании. Конечным результатом третьего испытания был уровень MARD 16%, после изменений в алгоритме измерения и модификации пластыря K'arsul.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние два десятилетия технологии минимально инвазивных изделий для НМГ представили новые способы оценки контроля уровня глюкозы и изменили лечение СД1, а также улучшили гликемический контроль для определенных категорий пациентов с СД2. Кроме того, устройства значительно улучшены с точки зрения точности, биосовместимости, продолжительности использования, сбора данных, метрик, сигналов тревоги и совместного использования функций, что позволяет индивидуализировать и улучшить

лечение СД. Однако, как уже отмечалось выше, минимально инвазивные и имплантируемые СММГ измеряют не уровень глюкозы в крови напрямую, а концентрацию глюкозы в ИСЖ [14], поэтому изменения уровня глюкозы в ИСЖ происходят с опозданием 5–15 минут по сравнению с уровнем глюкозы в крови [16, 17]. Время отставания следует принимать во внимание, если уровни глюкозы сильно колеблются. Во-вторых, срок жизни датчиков минимально инвазивных СММГ относительно короткий, до 14 дней [16, 42, 43]. Поэтому внедрение в клиническую практику изделий для неинвазивного измерения уровня глюкозы у людей с СД, которые преодолеют указанные выше ограничения минимально инвазивных и имплантируемых СММГ, позволит расширить возможности мониторинга глюкозы среди пациентов с СД.

## 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.** Момыналиев К.Т. — анализ полученных данных, написание текста, редактирование текста; Прокопьев М.В. — сбор и обработка материалов, Иванов И.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 10th ed.* 2022 [cited 29.11.2023]. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- 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>
- Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых*. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2022. [Rossijskaja asociacija jendokrinologov. *Klinicheskie rekomendacii. Saharnyj diabet 2 tipa u vzroslyh*. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya RF; 2022. (In Russ.]. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2). Ссылка активна на 29.11.2023.
- Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet*. 2019;394(10205):1265–1273. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31142-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31142-0)
- DeSalvo DJ, Miller KM, Hermann JM, et al. Continuous glucose monitoring and glycemic control among youth with type 1 diabetes: International comparison from the T1D Exchange and DPV Initiative. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1271–1275. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12711>
- Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018 [published correction appears in *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(4):230]. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):66–72. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384>
- Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, et al. Glycemic outcome associated with insulin pump and glucose sensor use in children and adolescents with type 1 diabetes. Data from the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1176–1184. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1674>
- Pauley ME, Tommerdahl KL, Snell-Bergeon JK, Forlenza GP. Continuous glucose monitor, insulin pump, and automated insulin delivery therapies for type 1 diabetes: An update on potential for cardiovascular benefits. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(12):2043–2056. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01799-x>
- Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(2):99–111. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.931>
- Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al. Effect of Continuous Glucose monitoring on glycemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(23):2388–2396. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6940>
- Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW. Hypoglycemic event frequency and the effect of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections. *Diabetes Ther*. 2017;8(4):947–951. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0281-4>
- Irace C, Cutruzzola A, Nuzzi A, et al. Clinical use of a 180-day implantable glucose sensor improves glycated haemoglobin and time in range in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(7):1056–1061. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13993>
- Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых*. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2022. [Rossijskaja asociacija jendokrinologov. *Klinicheskie rekomendacii. Saharnyj diabet 1 tipa u vzroslyh*. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya RF; 2022. (In Russ.]. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/286\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/286_2). Ссылка активна на 29.11.2023.

14. Chen C, Zhao XL, Li ZH, et al. Current and emerging technology for continuous glucose monitoring. *Sensors (Basel)*. 2017;17(1):182. doi: <https://doi.org/10.3390/s17010182>
15. Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Kirchsteiger H, et al. Time delay of CGM Sensors: relevance, causes, and countermeasures. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(5):1006-1015. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296815590154>
16. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(11):787-794. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0378>
17. Bailey TS, Chang A, Christiansen M. Clinical accuracy of a continuous glucose monitoring system with an advanced algorithm. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(2):209-214. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296814559746>
18. Rebrin K, Steil GM. Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? *Diabetes Technol Ther*. 2000;2(3):461-472. doi: <https://doi.org/10.1089/15209150050194332>
19. Wang J. Electrochemical glucose biosensors. *Chem Rev*. 2008;108(2):814-825. doi: <https://doi.org/10.1021/cr068123a>
20. Kavanagh P, Leech D. Mediated electron transfer in glucose oxidising enzyme electrodes for application to biofuel cells: recent progress and perspectives. *Phys Chem Chem Phys*. 2013;15(14):4859-4869. doi: <https://doi.org/10.1039/c3cp44617d>
21. Wongkaew N, Simsek M, Griesche C, Baumner AJ. Functional nanomaterials and nanostructures enhancing electrochemical biosensors and Lab-on-a-Chip performances: recent progress, applications, and future perspective. *Chem Rev*. 2019;119(1):120-194. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00172>
22. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A. Continuous glucose monitoring sensors for diabetes management: A review of technologies and applications. *Diabetes Metab J*. 2019;43(4):383-397. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0121>
23. Almurashi AM, Rodriguez E, Garg SK. Emerging diabetes technologies: continuous glucose monitors/artificial pancreases. *J Indian Inst Sci*. 2023;103(1):205-230. doi: <https://doi.org/10.1007/s41745-022-00348-3>
24. Feldman B, McGarraugh G, Heller A, et al. FreeStyle: a small-volume electrochemical glucose sensor for home blood glucose testing. *Diabetes Technol Ther*. 2000;2(2):221-229. doi: <https://doi.org/10.1089/15209150050025177>
25. Ungerstedt U, Pycocock C. Functional correlates of dopamine neurotransmission. *Bull Schweiz Akad Med Wiss*. 1974;30(1-3):44-55.
26. Valgimigli F, Lucarelli F, Scuffi C, et al. Evaluating the clinical accuracy of GlucoMen®Day: A novel microdialysis-based continuous glucose monitor. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(5):1182-1192. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681000400517>
27. WaveForm Diabetes (formerly Agamatrix), Bayer CGM. *Desang diabetes services. June 16, 2020* [cited 15.12.2020]. Available from: <https://www.desang.net/2020/06/waveform-diabetes-formerly-agamatrix-and-bayer-cgm/>
28. Hochfellner DA, Simic A, Taucher MT, et al. Accuracy Assessment of the GlucoMen® Day CGM system in individuals with type 1 diabetes: A pilot study. *Biosensors (Basel)*. 2022;12(2):106. doi: <https://doi.org/10.3390/bios12020106>
29. Jernelv IL, Milenko K, Fuglerud SS, et al. A review of optical methods for continuous glucose monitoring. *Appl Spectrosc Rev*. 2019;54(7):543-572. doi: <https://doi.org/10.1080/05704928.2018.1486324>
30. Kocheril PA, Lenz KD, Mukundan H. Total internal reflection of two lasers in a single planar optical waveguide. *ECS Sensors Plus*. 2022;1(2):021601. doi: <https://doi.org/10.1149/2754-2726/ac6523>
31. Eversense Continuous Glucose Monitoring System. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf16/P160048B.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160048B.pdf) [cited 29.11.2023].
32. Kropff J, Choudhary P, Neupane S, et al. Accuracy and longevity of an implantable continuous glucose sensor in the PRECISE study: A 180-day, prospective, multicenter, pivotal trial. *Diabetes Care*. 2017;40(1):63-68. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1525>
33. Christiansen MP, Klaff LJ, Brazg R, et al. A prospective multicenter evaluation of the accuracy of a novel implanted continuous glucose sensor: PRECISE II. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(3):197-206. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0142>
34. Christiansen MP, Klaff LJ, Bailey TS, et al. A prospective multicenter evaluation of the accuracy and safety of an implanted continuous glucose sensor: The PRECISION study. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(5):231-237. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0020>
35. Sieg A, Guy RH, Delgado-Charro MB. Noninvasive glucose monitoring by reverse iontophoresis in vivo: application of the internal standard concept. *Clin Chem*. 2004;50(8):1383-1390. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.032862>
36. GlucoWatch® G2 Biographer. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf/p990026s008b.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/p990026s008b.pdf) [cited 29.11.2023].
37. Tierney MJ, Tamada JA, Potts RO, et al. Clinical evaluation of the GlucoWatch® biographer: a continual, non-invasive glucose monitor for patients with diabetes. *Biosens Bioelectron*. 2001;16(9-12):621-629. doi: [https://doi.org/10.1016/S0956-5663\(01\)00189-0](https://doi.org/10.1016/S0956-5663(01)00189-0)
38. Potts RO, Tamada JA, Tierney MJ. Glucose monitoring by reverse iontophoresis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;189(51):549-553. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.210>
39. Caduff A, Dewarrat F, Talary M, et al. Non-invasive glucose monitoring in patients with diabetes: a novel system based on impedance spectroscopy. *Biosens Bioelectron*. 2006;22(5):598-604. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2006.01.031>
40. Weinzimer SA. PENDRA: the once and future noninvasive continuous glucose monitoring device? *Diabetes Technol Ther*. 2004;6(4):442-444. doi: <https://doi.org/10.1089/1520915041706018>
41. Wentholt IM, Hoekstra JB, Zwart A, DeVries JH. Pendra goes Dutch: lessons for the CE mark in Europe. *Diabetologia*. 2005;48(6):1055-1058. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1754-y>
42. Freckmann G. Basics and use of continuous glucose monitoring (CGM) in diabetes therapy. *J Lab Med*. 2020;44(2):71-79. doi: <https://doi.org/10.1515/labmed-2019-0189>
43. Witkowska Nery E, Kundys M, Jeleń PS, Jönsson-Niedziółka M. Electrochemical glucose sensing: Is there still room for improvement? *Anal Chem*. 2016;88(23):11271-11282. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b03151>
44. Joseph JI. Review of the long-term implantable senseonics continuous glucose monitoring system and other continuous glucose monitoring systems [published correction appears in *J Diabetes Sci Technol*. 2021 Dec 14]. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(1):167-173. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820911919>
45. Saraoğlu HM, Koçan M. A study on non-invasive detection of blood glucose concentration from human palm perspiration by using artificial neural networks. *Expert Syst*. 2010;27(3):156-165. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-0394.2010.00523.x>
46. Du Y, Zhang W, Wang ML. An on-chip disposable salivary glucose sensor for diabetes control. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(6):1344-1352. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296816642251>
47. Chakraborty P, Dhar S, Deka N, et al. Non-enzymatic salivary glucose detection using porous CuO nanostructures. *Sensors Actuators B Chem*. 2020;302:127134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.127134>
48. Macaya DJ, Nikolou M, Takamatsu S, et al. Simple glucose sensors with micromolar sensitivity based on organic electrochemical transistors. *Sensors Actuators B Chem*. 2007;123(1):374-378. doi: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2006.08.038>
49. Available from: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2023-02-22/apple-watch-blood-glucose-monitor-could-revolutionize-diabetes-care-aap> [cited 29.11.2023].
50. Available from: <https://www.pkvitality.com/wp-content/uploads/2022/07/PKvitality-FIH-3-ENG-final.pdf> [cited 29.11.2023]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Момыналиев Куват Темиргалиевич**, д.б.н., доцент [**Kuvat T. Momynaliev**, PhD in Biology, Associate Professor], адрес: Россия, 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24, стр. 16 [address: 16/24 Kashirskoye sh., 115478 Moscow, Russia ], ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4656-1025>, Scopus Author ID: 6603847759, e-mail: [kmomynaliev@vniimt.ru](mailto:kmomynaliev@vniimt.ru)

**Прокопьев Максим Владимирович**, к.м.н. [Maxim V. Prokopiev, PhD], e-mail: [mprokopev@vniimt.ru](mailto:mprokopev@vniimt.ru)

**Игорь Владимирович Иванов**, д.м.н. [Igor V. Ivanov, PhD], ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0971-853X>,  
e-mail: [ivanov@vniimt.ru](mailto:ivanov@vniimt.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Момыналиев К.Т., Прокопьев М.В., Иванов И.В. Обзор современных датчиков для непрерывного мониторинга уровня глюкозы // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 575-584. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13043>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Momynaliev KT, Prokopiev MV, Ivanov IV. Overview of modern sensors for continuous glucose monitoring. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):575-584. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13043>

## МЕТФОРМИН — АКТИВАТОР АМФ-ЗАВИСИМОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ. ИЗВЕСТНЫЕ И НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ



© А.М. Мкртумян<sup>1</sup>, Т.Н. Маркова<sup>1,2</sup>, М.А. Овчинникова<sup>1\*</sup>, И.А. Иванова<sup>1</sup>, К.В. Кузьменко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №52, Москва

Метформин, известный медицинскому сообществу как препарат выбора при сахарном диабете 2-го типа, относится к группе бигуанидов и давно используется в клинической практике, демонстрируя успешные результаты лечения. Долгое время знания о фармакодинамических свойствах метформина ограничивались следующими общеизвестными механизмами: снижением гипергликемии, обусловленным повышением чувствительности периферических рецепторов к инсулину и утилизацией глюкозы клетками, торможением глюконеогенеза в печени и увеличением транспортной емкости всех типов мембранных переносчиков глюкозы, активацией фибринолиза и уменьшением содержания атерогенных липопротеидов. Исследования последних лет показывают, что спектр положительных плеiotропных эффектов не исчерпывается вышеперечисленным, а молекулярные механизмы действия препарата сложнее, чем считалось ранее. В настоящей статье представлены менее известные, но не менее значимые положительные эффекты метформина, в частности, антионкогенный, противовирусный и антивозрастной. Мы акцентируем внимание на том, что первостепенным механизмом действия, благодаря которому возможна реализация практически всех благоприятных эффектов, является активация 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК). В свете современной научной информации о фармакологии препарата, а также патогенетической неопределенности термина «бигуанид» представляется справедливым и обоснованным использовать в отношении метформина более актуальную дефиницию — «активатор АМФК».

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метформин; АМФ-активируемая протеинкиназа; антионкогенное действие; противовирусное действие; антивозрастное действие; инсулинорезистентность

## METFORMIN AS AN ACTIVATOR OF AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE. KNOWN AND NEW MECHANISMS OF ACTION

© Ashot M. Mkrtumyan<sup>1</sup>, Tatiana N. Markova<sup>1,2</sup>, Margarita A. Ovchinnikova<sup>1\*</sup>, Irina A. Ivanova<sup>1</sup>, Ksenia V. Kuzmenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

Metformin, known in the medical community as the drug of first choice for type 2 diabetes mellitus, belongs to the group of biguanides and has proven to be an effective treatment in clinical practice. Our knowledge of the pharmacodynamic properties of metformin has long been limited to the following well-known mechanisms: a decrease in hyperglycemia due to an increase in peripheral insulin sensitivity, glucose utilization by cells, inhibition of hepatic gluconeogenesis, an increase in the capacity of all types of membrane glucose transporters, activation of fibrinolysis, and a decrease in the levels of atherogenic lipoproteins. Recent studies show that the range of positive pleiotropic effects of metformin is not limited to the above, and that the molecular mechanisms of its action are more complex than previously thought. This article presents a less known, but equally important action of metformin, in particular, its anti-oncogenic, antiviral, and anti-aging effects. In our study, we highlight that the activation of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) should be considered as the primary mechanism of action through which almost all beneficial effects are achieved. In the light of recent scientific advances in metformin pharmacology, together with the pathogenetic uncertainty of the term «biguanide», it seems fair and reasonable to apply a more relevant definition to the drug, namely «AMPK activator».

**KEYWORDS:** metformin; AMP-activated protein kinase; anti-oncogenic effect; antiviral effect; anti-aging effect; insulin resistance

Метформин, представитель класса бигуанидов, остается препаратом первой линии терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) на протяжении многих лет. К известным механизмам антигипергликемического действия метформина относятся: ингибирование печеночного глюконеогенеза и гликогенолиза, усиление синтеза гликогена путем активации гликогенсинтазы, уменьшение инсулинорезистентности периферических тканей посредством нормализации активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и стимуляции захвата глю-

козы мембранными белками-переносчиками (GLUT-4, GLUT-1) в клетках инсулинзависимых тканей. Наряду с этим, метформин оказывает положительное воздействие на обмен липидов, снижая уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов [1]. Исследования D.K. Nagi и соавт. показали, что лечение метформином ассоциировано с улучшением фибринолитических свойств крови за счет подавления активности ингибитора активатора тканевого плазминогена (PAI-1) [2]. Вышеперечисленные эффекты



метформина общеизвестны и приведены в официальной инструкции к препарату, однако современная научная литература описывает широкий спектр других патологических состояний, при которых метформин оказывает благоприятное влияние. В частности, установлено антионкогенное действие [3]; увеличивается доказательная база в пользу противовирусного и антивозрастного эффектов [4, 5]. Продemonстрировано снижение риска остеопоротических переломов и улучшение функции миокарда у пациентов с СД2, получающих метформин [6, 7]. Опубликован ряд научных работ об успешном использовании метформина в качестве адъювантной терапии при метаболическом синдроме, туберкулезе, синдроме поликистозных яичников и поликистозной болезни почек [8–10]. Такое множество и богатое разнообразие эффектов побуждают задаться вопросом: какой же непосредственный механизм действия лежит в основе вышеуказанных клинических достижений? Отражает ли хрестоматийное понятие «бигуанид» реальную фармакодинамику препарата, наподобие таких дефиниций противодиабетических классов, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1)? В результате ряда доклинических исследований были выявлены более тонкие молекулярные пути реализации плейотроп-

ных эффектов метформина. «Дирижером», который направляет, регулирует эти внутриклеточные процессы, является АМФ-зависимая протеинкиназа (АМФК). Стоит отметить, что некоторые зарубежные авторы при описании метформина начинают использовать термины: «агонист АМФК», «активатор АМФК» [11, 12], которые, на наш взгляд, крайне точно и емко отражают актуальный на сегодня механизм действия препарата в отношении практически всех положительных эффектов. В рамках данной статьи остановимся на трех из них.

### АНТИОНКОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕТФОРМИНА

На протяжении десятилетий связь СД2 и рака остается предметом многочисленных дискуссий и научных исследований. Первые доказательства этой связи были опубликованы в 1960-х годах на основании популяционных исследований [13]. К настоящему времени установлено, что СД2 ассоциирован с более высоким риском развития рака печени, поджелудочной железы, эндометрия, толстой и прямой кишки, молочной железы и мочевого пузыря [14]. Поэтому краеугольным камнем стоит вопрос своевременной и эффективной профилактики злокачественных новообразований в данной популяции. Особый интерес представляет метформин, показавший в ряде исследований влияние на онкогенез (табл. 1).

Таблица 1. Исследования, оценивающие эффекты метформина у пациентов с различными видами рака

Вид рака	Авторы	Дизайн исследования	Цель исследования	Число пациентов	Основные результаты	Оценка результата
Рак молочной железы	R.T. Chlebowski [15]	Когортное исследование из числа участников клинических испытаний «Инициативы по охране здоровья женщин» (наблюдение в течение 11,8 года)	Оценить связь между заболеваемостью раком молочной железы у женщин с СД2, принимающих метформин и не принимающих метформин	68 019 женщин 50–79 лет (в том числе 3401 с СД2, из них 556 получали метформин), за время наблюдения – 3273 случая диагностированных инвазивных форм рака молочной железы	По сравнению с женщинами без СД2 заболеваемость раком молочной железы у женщин с СД2 различалась в зависимости от принимаемого противодиабетического препарата ( $P=0,04$ ). Женщины с СД2, не получавшие метформин, имели более высокую заболеваемость раком молочной железы (отношение рисков (ОР) 1,16; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,93–1,45), а женщины с СД2, получавшие метформин, имели более низкую заболеваемость раком молочной железы (ОР 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99). Связь наблюдалась для опухолей, положительных как по рецептору эстрогена (ER), так и по рецептору прогестерона (PgR), и для опухолей, отрицательных по рецептору HER2	Позитивный эффект
Рак молочной железы	P.J. Goodwin [16]	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование в период с августа 2010 г. до октября 2020 г. (Канада, Швейцария, США и Великобритания)	Первичная конечная точка: инвазивная безрецидивная выживаемость при раке молочной железы, положительном по гормональным рецепторам	3649 женщин без СД2 с нематастатическим раком молочной железы высокого риска, получавших стандартную терапию (1824 принимали метформин 850 мг)	Частота случаев инвазивной безрецидивной выживаемости составила 2,78 на 100 пациенто-лет в группе метформина по сравнению с 2,74 на 100 пациенто-лет в группе плацебо (ОР 1,01; 95% ДИ 0,84–1,21; $P=0,93$ ), а уровень смертности составил 1,46 на 100 пациенто-лет в группе метформина против 1,32 на 100 пациенто-лет в группе плацебо (ОР 1,10; 95% ДИ 0,86–1,41; $P=0,47$ ). Среди пациентов с ER/PgR-, наблюдаемых в среднем в течение 94,1 месяца, частота случаев безрецидивной выживаемости составила 3,58 против 3,60 на 100 пациенто-лет соответственно (ОР 1,01; 95% ДИ 0,79–1,30; $P=0,92$ )	Нейтральный эффект

Окончание таблицы 1

Вид рака	Авторы	Дизайн исследования	Цель исследования	Число пациентов	Основные результаты	Оценка результата
Рак молочной железы	Hee Jeong Kim [17]	База данных Медицинского центра Асан в период с 1997 г. по 2007 г. (случай-контроль)	Оценить связь использования метформина с выживаемостью пациенток с СД2 и раком молочной железы в зависимости от подтипа рака молочной железы и системного лечения	6967 женщин с диагностированным раком молочной железы (6581 без СД2, 202 с СД2, получавших метформин, 184 с СД2, не получавших метформин)	В анализе Каплана–Мейера группа пациентов с СД2, получающих метформин, имела лучшую общую и онкоспецифическую выживаемость по сравнению с группой без метформина ( $P < 0,005$ ). Не выявлено различий в выживаемости между группой без диабета и группой с СД2 на метформине. В многофакторном анализе группа, не получавшая метформин, имела тенденцию к более высокому риску метастазирования (ОР 5,37; 95% ДИ 1,88–15,28) и смерти от рака молочной железы (ОР 6,51, 95% ДИ 1,88–15,28) при гормон-рецептор+ и HER2- раке молочной железы по сравнению с группой на метформине. Выявлено значительное преимущество метформина в отношении выживаемости группы пациентов с СД2, получавших химиотерапию и эндокринную терапию (ОР для безрецидивной выживаемости 2,14; 95% ДИ 1,14–4,04), в отличие от группы пациентов с СД2, не получавших эти виды лечения	Позитивный эффект
Колоректальный рак	Zhi-Jiang Zhang [18]	База данных PubMed и SciVerse Scopus в период с января 1966 г. по март 2011 г. (2 случай-контроль и 3 ретроспективных когортных исследования в Китае, Корее, Великобритании)	Изучить связь между терапией метформином и заболеваемостью колоректальным раком (в 4 исследованиях) и колоректальной аденомой (в 1 исследовании)	108 161 пациент с СД2	Терапия метформином ассоциирована с более низким риском развития колоректального новообразования, а именно колоректальной аденомы и колоректального рака (ОР 0,63; 95% ДИ 0,50–0,79; $P < 0,001$ ). В 4 исследованиях, включающих 107 961 пациента с СД2 и 589 случаев колоректального рака в исходе наблюдения, терапия метформином была связана с более низким риском развития колоректального рака (ОР 0,63; ДИ 0,47–0,84; $P = 0,002$ ). Не выявлено существенной гетерогенности между пятью исследованиями ( $Q = 4,86$ ; $P = 0,30$ ; $I^2 = 18\%$ )	Позитивный эффект
Рак печени	Siddhart Singh [19]	Метаанализ обсервационных исследований (база данных Medline, EMBASE и Web of Science)	Оценить влияние метформина, тиазолидиндионов, производных сульфонилмочевины (СМ) и/или инсулина на риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)	334 307 с СД2 (650 случаев ГЦК)	Выявлено снижение частоты развития ГЦК на 50% при применении метформина ( $n = 8$ исследований; ОШ 0,50; 95% ДИ 0,34–0,73), повышение частоты развития ГЦК на 62 и 161% при применении препаратов СМ ( $n = 8$ исследований; ОШ 1,62; 95% ДИ 1,16–2,24) и инсулина ( $n = 7$ ; ОШ 2,61; 95% ДИ 1,46–4,65) соответственно. Прием тиазолидиндионов не влиял на риск развития ГЦК ( $n = 4$ ; ОШ 0,54; 95% ДИ 0,28–1,02). Между исследованиями наблюдалась значительная гетерогенность, что частично объяснялось условиями исследования, местом и тем, были ли исследования скорректированы с учетом одновременного использования других противодиабетических препаратов	Позитивный эффект
Рак эндометрия	E.M. Ko [20]	Ретроспективный когортный анализ в период с 2005 по 2010 гг.	Исследовать связь приема метформина с исходами рака эндометрия (время до рецидива, безрецидивная выживаемость (БРВ), общая выживаемость (ОВ))	1495 с раком эндометрия (363 с СД2, из них 54% получают метформин)	В группе метформина выявлена более высокие БРВ и ОВ. В группе без метформина БРВ в 1,8 раза хуже (95% ДИ 1,1–2,9, $p = 0,02$ ), ОВ в 2,3 раза хуже (95% ДИ 1,3–4,2, $p = 0,005$ ) с учетом поправки на возраст, стадию, класс, гистологию и адьювантное лечение. Использование метформина не влияло на время до рецидива — по мнению авторов, из-за снижения общей смертности	Позитивный эффект

Приведенный выше перечень исследований не является исчерпывающим. Научная база регулярно пополняется новыми публикациями, в связи с чем важно упомянуть и об отечественных ученых, вносящих немалый вклад в изучение противоопухолевых эффектов метформина. Так, многолетние научные труды Л.М. Берштейна и соавт. в области клинической онкологии посвящены исследованию точек приложения метформина как противоопухолевого агента (в особенности механизму активации АМФК), феномену приобретенной резистентности к метформину при некоторых видах рака, а также генетическим полиморфизмам, связанным с положительным ответом на метформин [21, 22].

Лежащие в основе патогенеза СД2 инсулинорезистентность и гиперинсулинемия играют ключевую роль в канцерогенезе, поскольку инсулин, являющийся анаболическим гормоном, способен напрямую воздействовать на эпителиальные ткани, стимулируя рост и пролиферацию клеток [23], а также опосредованно влиять на уровни других потенциально онкогенных модуляторов, таких как инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и другие факторы роста, половые гормоны, провоспалительные цитокины [23, 24]. Поэтому неудивительно, что у препарата, снижающего инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, — метформина — выявлено антионкогенное действие. Ряд исследователей, например А.М. Gonzalez-Angulo и М. Sejuela, предлагают классифицировать данный противоопухолевый механизм как непрямой, или инсулинзависимый [23, 25]. Вместе с тем принципиальная роль отводится прямому, или инсулиннезависимому, механизму действия. Основные звенья канцерогенеза и мишени метформина (как препарата-антионкогена) суммированы на рис. 1.

Итак, не прямое действие метформина заключается в снижении концентрации инсулина в крови и впоследствии уровня ИФР-1, регулирующего рост и дифференцировку клеток, апоптоз и злокачественную трансформацию. Поскольку экспрессируются рецепторы к инсулину и ИФР-1 во многих тканях, метформин опосредует снижение влияния данных агентов на пролиферативный статус и жизненный цикл практически каждой клетки организма [23]. Снижение взаимодействия инсулина и ИФР-1 со своими рецепторами на поверхности клеток ограничивает активацию важнейших внутриклеточных сигнальных путей: PI3K/AKT/mTOR и RAS/RAF/MAPK. Именно эти пути считаются ответственными за инициацию и прогрессирование опухолевого процесса [26]. Молекулярные механизмы антионкогенного действия метформина, описанные в настоящем разделе, схематично представлены на рис. 2.

В основе прямого действия метформина лежит стимуляция главного «энергетического датчика» клетки — АМФК [27]. Последующий запуск АМФК-зависимых внутриклеточных путей вызывает мощное подавление мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) [28]. Поскольку комплекс mTOR является главным регулятором транскрипции генов и синтеза белка, а соответственно, отвечает за инициацию роста, пролиферацию и дифференцировку клеток, активация АМФК приводит к угнетению опухолевого процесса [26, 28]. Кроме того, работа киназы стабилизирует активность транскрипционного фактора p53 — одного из опухолевых супрессоров [29], а также подавляет экспрессию протоонкогена cMyc [30], что также замедляет онкогенез. Примечательно, что для клеток злокачественных новообразований характерно выраженное снижение АМФК-активности [30]. Другой не менее важный антионкогенный путь заключается в ингибировании метформинном

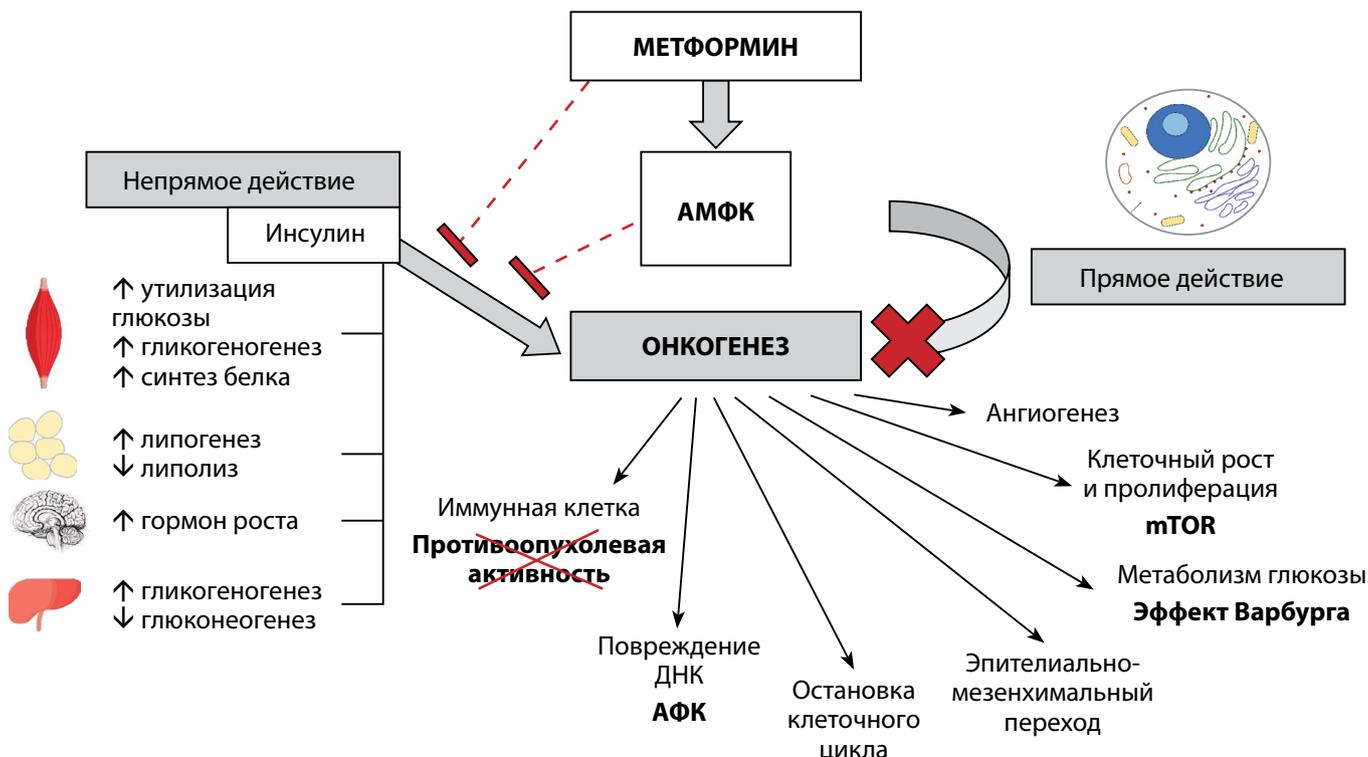
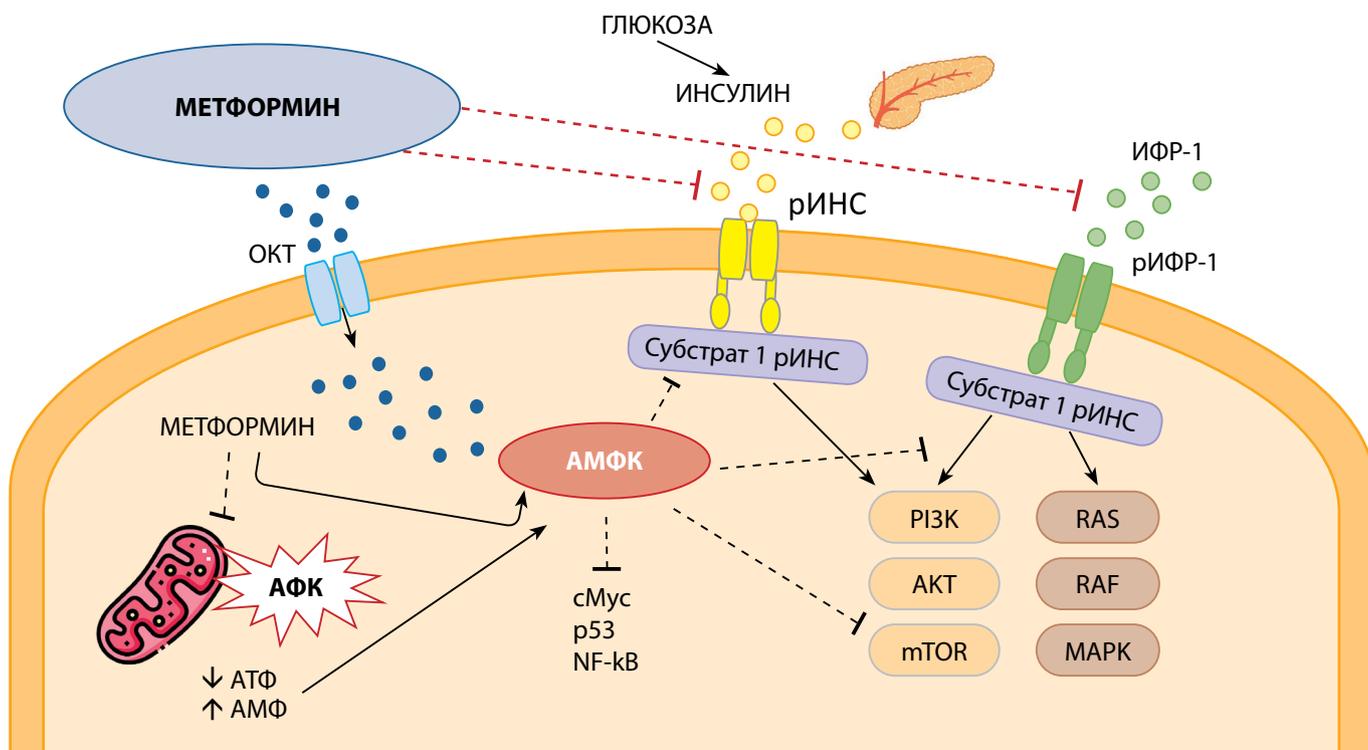


Рисунок 1. Противоопухолевые эффекты метформина. Адаптировано из [23].

Примечание. АМФК — 5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, АФК — активные формы кислорода, mTOR — мишень рапамицина млекопитающих.



**Рисунок 2.** Внутриклеточные пути противоопухолевого действия метформина. Адаптировано из [23].

**Примечание.** ОКТ — органические катионные транспортеры, rINS — рецептор к инсулину, rIGF-1 — рецептор к IGF-1, АМФК — 5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, АФК — активные формы кислорода, АТФ — аденозинтрифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, сМус — белок, кодируемый протоонкогеном сМус, р53 — белок, кодируемый антионкогеном TP53, NF-kB — ядерный фактор «каппа-би», RAS/RAF/MAPK и PI3K/AKT/mTOR — внутриклеточные белковые пути, представляющие собой цепь одноименных белков-киназ в клетке, сигнальный каскад которых заключается в последовательной активации нижележащих белков; RAS — G-белок из семейства ферментов гидролаз, RAF — протоонкогенная серин/треонин-протеинкиназа, MAPK — активируемая митогеном протеинкиназа, PI3K — фосфоинозитид-3-киназа, AKT — протеинкиназа B, mTOR — мишень рапамицина млекопитающих.

комплекса I дыхательной цепи переноса электронов в митохондриях [31]. Это приводит к дефициту энергетических запасов в клетке и запускает митохондриальный оксидативный стресс, в ходе которого активные формы кислорода (АФК) повреждают ДНК опухолевой клетки [27]. Особое внимание исследователи уделяют влиянию АМФК на опухолевый метаболизм, в частности на присущий многим раковым клеткам «эффект Варбурга» [32]. Суть данного эффекта заключается в том, что даже в аэробных условиях опухолевая клетка активно использует гликолиз для энергообеспечения. Характерная для рака инактивация АМФК способствует растормаживанию индуцируемого гипоксией фактора-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) и метаболическому сдвигу в сторону «эффекта Варбурга» [30, 32]. Высокоскоростной гликолиз стимулирует рост опухоли в связи с повышенным образованием предшественников липидов, аминокислот и нуклеотидов, а образующийся в большом количестве лактат приводит к закислению внеклеточной среды, создавая благоприятные условия для опухолевой инвазии, метастазирования, уклонения раковых клеток от надзора иммунной системы [30]. Активация АМФК, в свою очередь, вынуждает клетку к переходу от быстрого «гликолитического» образования АТФ к более медленному окислительному фосфорилированию, используемому здоровыми клетками в состоянии покоя ( $G_0$ -фаза клеточного цикла), что губительно для опухолевого генеза [30, 33]. Несмотря на богатую научную базу, интерес ученых к изучению молекулярных механизмов действия метформина только растет. В частности, недавно проведенные исследования

раскрывают совершенно новые звенья противоопухолевого действия метформина. Например, установлено, что метформин активирует путь АМФК/SIRT1 (сиртуин 1)/NF-kB (ядерный фактор «каппа-би»), приводящий к запуску работы caspase-3 (каспазы-3) и расщеплению белка GSDME (газдермина E). Конечный метаболит газдермина E образует многочисленные поры в плазматической мембране раковой клетки, что обуславливает ее гибель посредством пироптоза [34]. Авторы сообщают, что в будущем данное открытие может привести к использованию метформина в терапии GSDME-экспрессирующих опухолей различной локализации.

Таким образом, прямые и непрямые механизмы антипролиферативной, антиангиогенной и, как следствие, антиканцерогенной активности метформина в первую очередь обусловлены активацией АМФК. К настоящему моменту собрана обширная научная база в поддержку использования метформина в качестве «активатора АМФК», как одного из составляющих многокомпонентной терапии рака. Дальнейшее изучение механизмов действия препарата представляется крайне перспективным в отношении разработки новых подходов к профилактике и лечению онкологических заболеваний.

#### ПРОТИВОВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕТФОРМИНА

Известно, что предшественник метформина, прогуанил, в 1948 г. был одобрен FDA как препарат для лечения малярии. В поисках других противомаларийных

препаратов прогуганил был модифицирован до метформина [35]. С 1950-х годов по 2019 г. имеются данные единичных исследований, в которых изучалась возможность применения метформина при лечении ряда других инфекционных заболеваний, в частности вирусного гриппа [36], вирусного гепатита В и С [37–40], ВИЧ [41], *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [42]. В декабре 2019 г. появились данные о новом опасном вирусном заболевании — COVID-19, которое впоследствии распространилось по всему миру и привело к объявлению пандемии в марте 2020 г. На сегодняшний день известно, что факторами риска летального исхода от COVID-19 являются возраст, пол и наличие сопутствующих заболеваний, наиболее значимыми из которых являются артериальная гипертензия, СД2 и сердечно-сосудистые заболевания [43]. Вышеуказанное привело к анализу безопасности и эффективности исходной терапии сопутствующих заболеваний, в том числе сахароснижающих препаратов. Результаты ряда исследований выявили статистически достоверный положительный эффект метформина на тяжесть течения и летальность от COVID-19 [44]. Так, например, в августе 2021 г. были опубликованы данные крупного метаанализа, проведенного Han T., Ma S., Sun C. и соавт., в который включили 66 914 участников с положительным результатом теста на наличие SARS-CoV-2, где у пациентов с СД2 предшествующее применение метформина снизило риск смертности на 38% (объединенное ОШ=0,62; 95% ДИ 0,50–0,76,  $p=0,000$ ,  $I^2=77,6\%$ ) в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [45]. Ранее в июле 2021 г. медицинскому сообществу представили ретроспективное исследование С.Т. Bramante и соавт. с участием 9555 человек с инфекцией COVID-19 и избыточной массой тела или ожирением (ИМТ>25 кг/м<sup>2</sup>) со следующими результатами: в группе, принимавшей метформин, выявили значимое снижение смертности от COVID-19 (ОР=0,32; ДИ 0,15–0,66,  $p=0,002$ ) и снижение числа госпитализаций по поводу COVID-19 (ОР=0,78; 95% ДИ 0,58–1,04;  $p=0,087$ ) [46]. Также С.Т. Bramante и соавт. было проведено рандомизированное клиническое исследование (РКИ), в котором оценивалось влияние метформина, ивермектина и флувоксамина на частоту госпитализаций и смертность у пациентов с COVID-19 (включено 1323 пациента): получено значительное преимущество только у метформина (ОШ для метформина 0,58; 95% ДИ 0,35–0,94) [47]. В 2020 г. в России М.В. Шестаковой и соавт. выполнен ретроспективный анализ, включивший пациентов с СД2 и перенесенными пневмонией/COVID-19, который доказал снижение летальности у пациентов, принимавших метформин (ОР=0,26; 95% ДИ 0,14–0,5;  $p<0,0001$ ) [48]. Годом позже Т.Н. Марковой и А.А. Пономаревой представлены данные ретроспективного анализа влияния применяемых до госпитализации по поводу COVID-19 сахароснижающих препаратов: метформин снижал риск летального исхода в 3,6 раз, в то время как использование других групп сахароснижающих препаратов не выявило статистически значимых результатов [49].

Вышеуказанные результаты подтверждаются в ряде других исследований (С. Kan, А. Lukito, С. Kow), где метформин также снижал риск летального исхода у госпитализированных больных с COVID-19 [50–52]. Y. Li со своей командой провели метаанализ 28 исследований, оце-

нивающих связь между использованием метформина и исходами у пациентов с COVID-19, в том числе в домах престарелых. Метформин показал уменьшение риска смертности на 34% и госпитализации на 27% [53]. W. Yang и соавт. в метаанализе 17 исследований выявили, что прием метформина ассоциирован со снижением смертности (ОР=0,64; 95% ДИ=0,51–0,79) и тяжести течения COVID-19 (ОР=0,81; 95% ДИ 0,66–0,99) [54].

В соответствии с вышеизложенным, к 2023 г. накоплено большое количество научных данных в пользу эффективности метформина против SARS-CoV-2 и других инфекционных агентов. Для понимания противовирусного эффекта метформина рассмотрим механизм проникновения и размножения вируса в клетках хозяина. SARS-CoV-2 связывается с помощью белка шипа [S] с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) клеток человека, в результате чего происходит рецептор-зависимый эндцитоз. Процесс репликации вируса напрямую зависит от вновь синтезированных фосфолипидов и реконструированных мембранных везикул клеток хозяина. Для этого SARS-CoV-2 повышает сигнальную активность PI3K/AKT/mTOR/S6K, что увеличивает выработку липидных анаболических ферментов: синтеза жирных кислот и ацетил-КоА-карбоксилазы. Впоследствии повышается синтез пальмитата, который используется для пальмитоилирования белков и дальнейшего превращения в более сложные липиды, используемые для построения вирусных оболочек и органелл репликации; собранные вирионы высвобождаются путем экзоцитоза. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ2 и снижение его доступности для лиганда создает дисбаланс в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), приводя к гиперактивации оси AngII/AT1R и запуску воспалительного процесса, опосредованного активацией NF-κB. В результате увеличивается синтез и секреция провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (TNFα), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-1 бета (IL-1β) [4, 55].

Ключевая роль в противовирусном действии метформина отводится активации АМФК. Конформационные изменения мембранного белка АПФ2 в связи с фосфорилированием по Ser 680 приводят к ингибированию прикрепления вируса к плазматической мембране клеток. Другим немаловажным эффектом является выключение внутриклеточного мультимолекулярного сигнального комплекса — мишени рапамицинового комплекса 1 (mTORC1), что приводит к остановке процесса клеточной трансляции. Также АМФК фосфорилирует фермент, снижающий активность ацетил-КоА-карбоксилазы, что приводит к подавлению синтеза пальмитата и последующему замедлению сборки вириона. Дополнительный противовирусный механизм метформина заключается в воздействии на вакуолярную АТФазу и Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-обменники эндосом клеток, что увеличивает клеточный и эндосомальный pH и подавляет созревание вириона.

В литературе описано иммуномодулирующее действие метформина, которое также опосредуется активацией АМФК. Ингибирование mTORC1, снижение синтеза пальмитата и активности NF-κB, уменьшение вирусозависимого гликолиза и окислительного стресса приводит к подавлению моноцитарно-макрофагальной дифференцировки, усилению дифференцировки Т-клеток в регуляторные Т-клетки и Т-клетки памяти, снижению активации

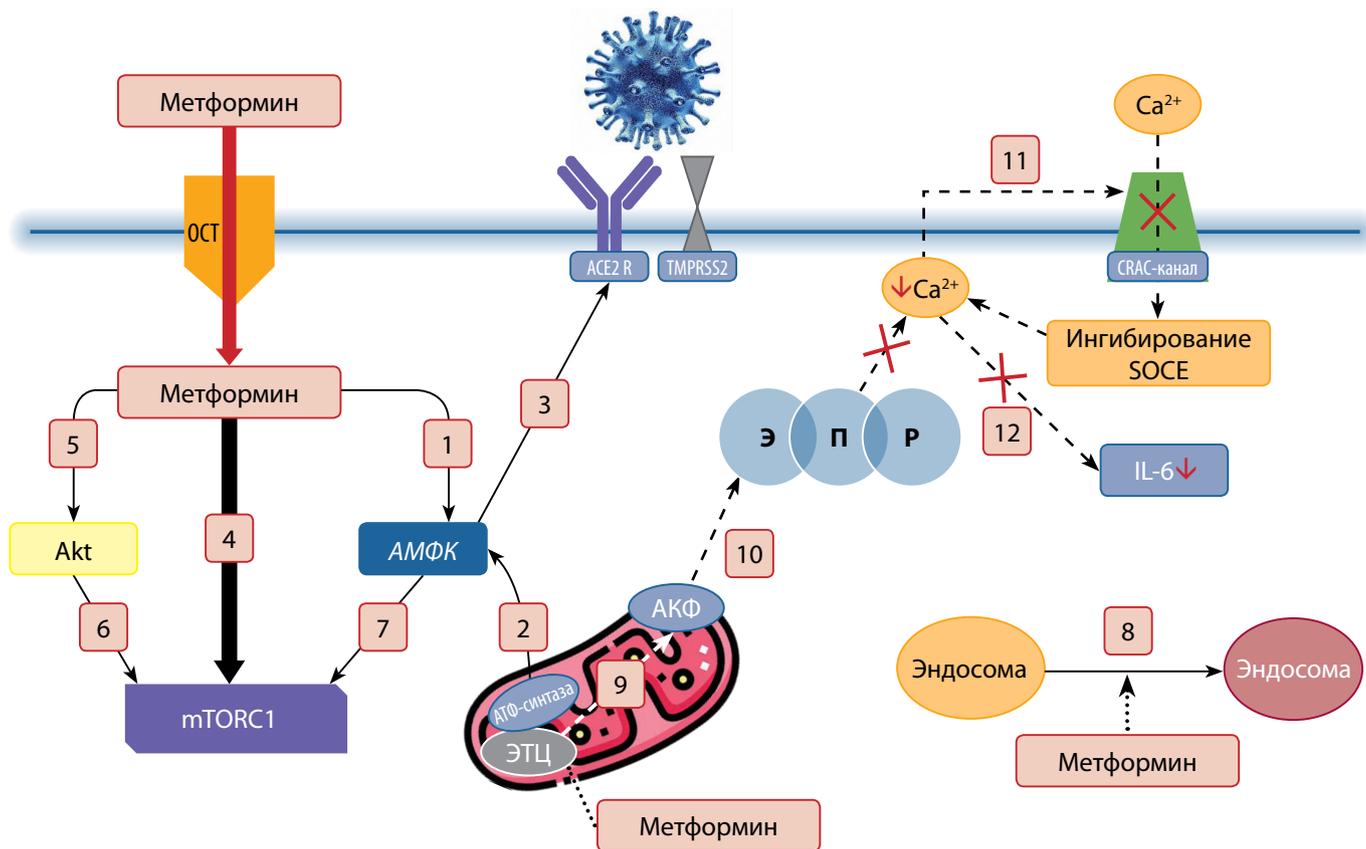


Рисунок 3. Противовирусное действие метформина. Адаптировано из [4].

**Примечание.** 1. Активация АМФК; 2. Активация АМФК за счет ингибирования дыхательного комплекса 1 ЭТЦ; 3. Ингибирование связывания вируса с АПФ2; 4. Прямое ингибирование mTORC1; 5. Ингибирование Akt; 6, 7. Ингибирование mTORC1; 8. Увеличивает pH эндосомы и снижает репликацию и созревание вируса; 9. Ингибирование митохондриальной генерации АФК; 10. Предотвращение выхода  $Ca^{2+}$  из ЭПР под действием АФК; 11. Ингибирование поступления  $Ca^{2+}$  через CRAC-канал; 12. Предотвращение  $Ca^{2+}$ -опосредованного высвобождения IL-6. Примечание: ЭТЦ — электрон-транспортная цепь, АПФ2 (ACE2) — ангиотензинпревращающий фермент 2, ACE2 R — рецептор АПФ2, mTORC1 — мишень рапамицинового комплекса 1, АФК — активные формы кислорода, ЭПР — эндоплазматический ретикулум, IL-6 — интерлейкин-6, SOCE — деполуправляемый вход кальция, Akt — протеинкиназа B, OCT — органические катионные транспортеры, TMPRSS2 — мембраносвязанная сериновая протеаза, CRAC-канал — кальциевый канал, активируемый высвобождением кальция.

генов, кодирующих ряд провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, увеличению продукции интерферонов (данное действие наблюдается и при других вирусных инфекциях, вызываемых флавивирусами [56], вирусом гепатита В (HBV) [37,40], вирусом Коксаки В3 [57]). За счет ингибирования митохондриальной генерации АФК метформином блокируется высвобождение  $Ca^{2+}$  из эндоплазматического ретикулума и поступление  $Ca^{2+}$  через CRAC-канал, что предотвращает  $Ca^{2+}$ -опосредованное высвобождение IL-6 [4, 35, 55, 58]. Вышеуказанные противовирусные эффекты метформина представлены на рис. 3.

Изучается роль метформина в лечении других инфекционных заболеваний. Доказано, что данный препарат играет роль адъюванта при элиминации HBV: прием в комбинации с интерфероном- $\alpha 2b$  или ламивудином усиливает противовирусное действие последних. Важно отметить, что этот эффект также обусловлен запуском АМФК, который приводит к снижению экспрессии маркеров активации клеток иммунной системы (CD69, CD71, CD80, CD86) и активации В-клеток, уменьшению экспрессии поверхностного антигена HBV и репликации HBV in vitro [37, 40].

Кроме того, метформин оказывает положительное влияние у пациентов с инсулинорезистентностью, которые получают специфическую терапию по поводу вирусного гепатита С. Известно, что резистентность к инсулину является независимым фактором, обуслов-

ливающим неполный ответ на лечение пегинтерфероном в сочетании с рибавирином, что снижает чувствительность к интерферону, индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов и способствует прогрессированию стеатоза и фиброза печени, что еще больше снижает доступность препаратов против вируса гепатита С (HCV). В одном из РКИ (TRIC-1) изучалась роль метформина как адъювантного агента при лечении гепатита С в дополнение к стандартной терапии. Так, доказано, что у женщин, инфицированных HCV (генотип 1) и имеющих индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) >2, которые получали метформин, наблюдалось большее снижение вирусной нагрузки в течение первых 12 недель терапии и устойчивый противовирусный ответ по сравнению с женщинами, получавшими плацебо [38, 39, 59].

В дополнение к вышесказанному стоит отметить, что метформин показал противомикробное действие в отношении *Trypanosoma cruzi* [60]. In vitro препарат проявляет активность против *Trichinella spiralis*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [42], вирусов Денге и Зика [56].

Таким образом, на сегодня не вызывает сомнения, что метформин обладает как противовирусным, так и иммуномодулирующим эффектом, что приводит к более легкому течению вирусных заболеваний и лучшему ответу на специфическую терапию.

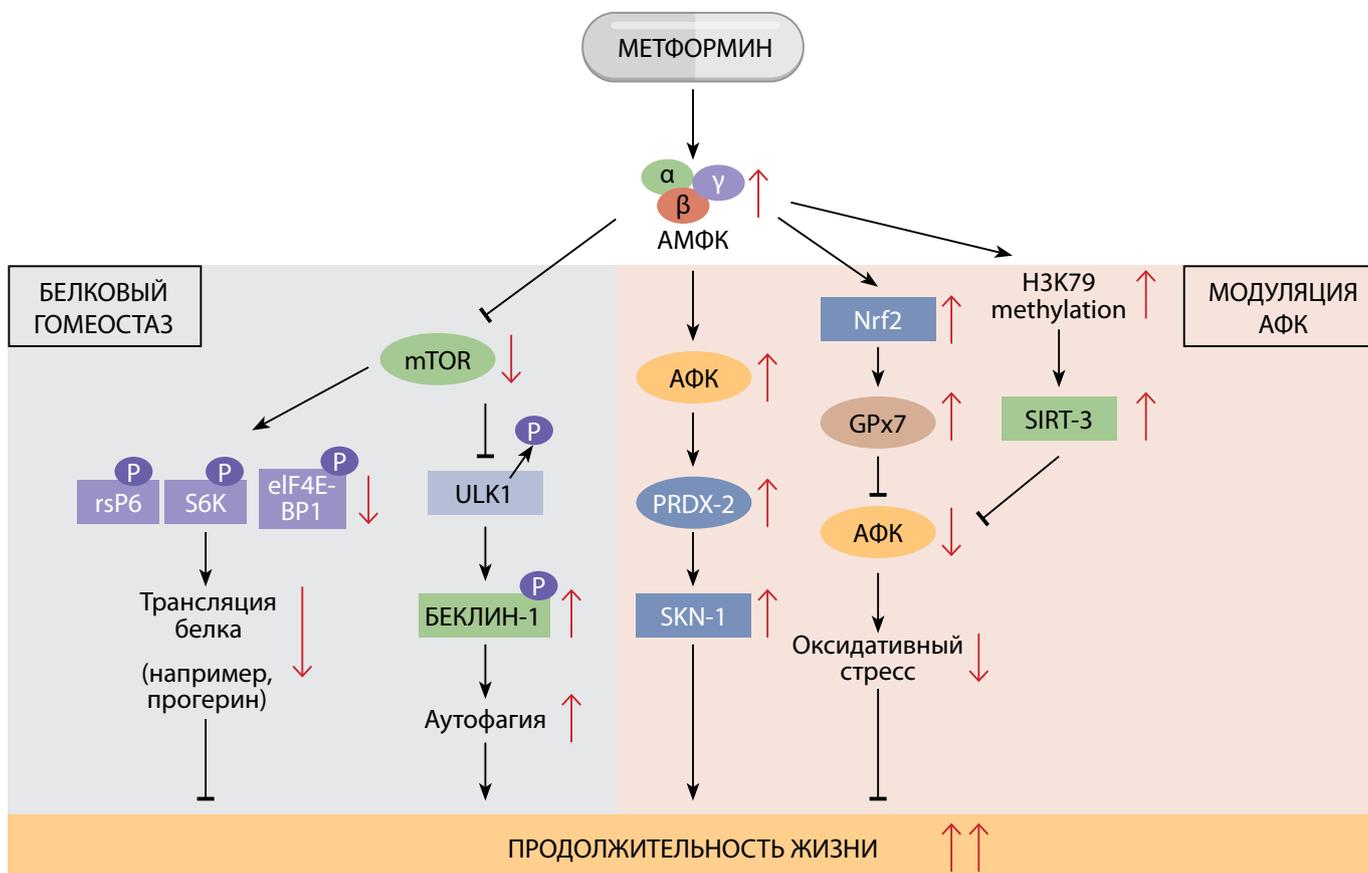
**АНТИВОЗРАСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕТФОРМИНА**

За последние 70 лет практически во всех странах увеличивается продолжительность жизни населения. По данным ВОЗ ожидается, что к 2050 году число лиц старше 60 лет удвоится, старше 80 лет — утроится [61]. В связи с чем увеличивается интерес к препаратам, обладающим геропротективными свойствами. В настоящее время существует значительное количество исследований по антивозрастному действию метформина, которые проводились в основном на различных видах животных: нематодах (*C. elegans*), насекомых (*Drosophila melanogaster*) и грызунах. Результаты данных исследований противоречивы, зависели от доз метформина, а также от вида и возраста животного, на котором проводилось исследование. Например, при изучении anti-age эффекта у нематод вида *C. Elegans* выявили, что метформин увеличивал продолжительность жизни посредством изменения метаболизма фолата и метионина, что биохимически имитирует ограничение калорий. Однако при отсутствии микробиоты метформин оказывал токсическое действие [62].

Известно, что одним из факторов старения клеток является повышение АФК в тканях, что снижает продолжительность жизни организма [63]. Механизм недостаточно изучен, но предполагается, что под действием метформина увеличивается количество фермента пероксиредоксина-2 (PRDX-2) что приводит к активации фактора

транскрипции антиоксиданта (SKN-1), как продемонстрировано на рис. 4. Кроме того, в результате повышения уровня SIRT-3 (митохондриальной деацетилазы) происходит снижение АФК, в результате чего отмечается увеличение продолжительности жизни [64]. Исследования по антивозрастному эффекту проводились также на *Drosophila melanogaster*, у которых метформин приводил к активации АМФК, но продолжительность жизни ни самцов, ни самок не увеличивалась. Более того, метформин в высоких дозах оказался токсичным для данного вида животных [65]. Противоречивыми оказались результаты работы А. Martin-Montalvo и соавт., проводимой на грызунах. Самцам мышей средних лет добавляли в пищу 0,1% метформин, рассчитывая дозу по массе тела, что приводило к увеличению продолжительности жизни на 5,83% по сравнению с контрольной группой, но при увеличении дозы метформина до 1% наблюдалось токсическое действие и даже снижение продолжительности жизни на 14,4% [66].

Как отмечалось ранее, влияние метформина опосредовано через mTOR, что в случае anti-age эффекта приводит к подавлению фосфорилирования рибосомного белка S6 (rsP6), киназы S6 (S6K) и эукариотического фактора инициации трансляции 4E-связывающего белка 1 (eIF4E-BP1). В результате снижается трансляция белка, в т.ч. прогерина, участвующего в патогенезе синдрома Хатчинсона–Гилфорда (прогерии), который клинически проявляется преждевременным старением [67]. Также



**Рисунок 4.** Внутриклеточные механизмы антивозрастного действия метформина. Адаптировано из [68].

**Примечание.** АМФК — 5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, АФК — активные формы кислорода, mTOR — мишень рапамицина млекопитающих, rsP6 — рибосомный белок S6, S6K — киназа S6, eIF4E-BP1 — эукариотический фактор инициации трансляции 4E-связывающий белок 1, ULK1 — киназа, активирующая аутофагию, PRDX-2 — пероксиредоксина-2, SKN-1 — фактор транскрипции антиоксиданта, Nrf2 — ядерный фактор 2-родственный эритроидному фактору 2, GPx7 — глутатионпероксидаза 7, H3K79 methylation — метилирования лизина 79 гистона H3, SIRT-3 — сиртуин 3, α — альфа, β — бета, γ — гамма.

ингибирование mTOR усиливает аутофагию за счет активации киназы (ULK1) [68]. Антивозрастной эффект метформина активно изучается и на людях, в частности предложены следующие биомаркеры репликативного клеточного старения: активность теломеразы (АТ) и длина теломера (ДТ). Известно, что ДТ при каждом делении клетки уменьшается, запуская клеточное старение, а теломераза способствует восстановлению ДТ. В исследовании Е.Н. Дудинской и соавт. доказано, что терапия метформином в комбинации с вилдаглиптином на протяжении 12 месяцев привела к повышению АТ на 45,5% в сравнении с монотерапией метформином [5].

Помимо этого, изучалось влияние метформина на развитие заболеваний, сокращающих продолжительность жизни. Еще 1998 г. британское проспективное исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) представило данные о снижении сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с СД2, получавших метформин, что свидетельствует в пользу геропротективного действия препарата [69]. Спустя 44 года наблюдения за пациентами в исследовании UKPDS метформин продолжает демонстрировать значительное снижение риска микрососудистых осложнений, инфаркта миокарда и смерти от любой причины, в то время как комбинированная терапия препаратами сульфонилмочевины и инсулина показала снижение вышеуказанных рисков только на протяжении первых 10 лет лечения, впоследствии не отмечено уменьшения вероятности развития инфаркта миокарда и смерти от любой причины [70]. С.А. Bannister и соавт. использовали ретроспективные данные наблюдений из UK CPRD (United Kingdom Clinical Practice Research Datalink) за 2000 г. и доказали, что пациенты с СД2, получавшие монотерапию метформином, имели показатели выживаемости выше, чем лица без СД2 в контрольной группе, а продолжительность жизни пациентов, которые получали препараты сульфонилмочевины, напротив, оказалась меньше [71]. В ближайшем будущем планируется проведение РКИ, посвященного борьбе со старением

при помощи метформина (Targeting age with Metformin, TAME). Цель данного исследования, в котором примут участие 3 000 человек в возрасте от 65 до 79 лет, заключается в установлении роли метформина как препарата, замедляющего развитие заболеваний, сокращающих продолжительность жизни [72].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени установлено, что метформин обладает доказанным сахароснижающим, фибринолитическим, гиполипидемическим, антионкогенным, иммуномодулирующим, антивозрастным и, возможно, рядом других положительных эффектов. Центральным механизмом действия этого препарата, благодаря которому реализуются почти все вышеперечисленные благоприятные свойства, является активация АМФК. С учетом актуальных научных данных о фармакодинамике, а также патогенетической неопределенности термина «бигуанид» представляется оправданным использование в отношении метформина такой дефиниции, как «активатор АМФК».

## 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.** Мкртумян А.М. — финальное редактирование статьи; Маркова Т.Н. — концепция, дизайн и редактирование статьи; Овчинникова М.А., Иванова И.А., Кузьменко К.В. — написание текста, сбор и обработка иллюстративного материала. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата: Метформин, 2023. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Ministerstva zdravooxranenija RF. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata: Metformin, 2023. (In Russ.)]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2023/03/27/1492167/d01f3b18-84c7-444c-bb64-83f117b4d1b1.pdf>
2. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care*. 1993;16(4):621-629. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.16.4.621>
3. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005;330(7503):1304-1305. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38415.708634.F7>
4. Varghese E, Samuel SM, Liskova A, et al. Diabetes and coronavirus (SARS-CoV-2): Molecular mechanism of Metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLoS Pathog*. 2021;17(6):e1009634. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009634>
5. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Браилова Н.В., и др. Биология теломер и метаболические нарушения: роль инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 35-44. [Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Brailova NV, et al. Telomere biology and metabolic disorders: the role of insulin resistance and type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):35-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12510>
6. Song Y, Wu Z, Zhao P. The Function of Metformin in aging-related musculoskeletal disorders. *Front Pharmacol*. 2022;(13):865524. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.865524>
7. Dziubak A, Wójcicka G, Wojtak A, Bełtowski J. Metabolic effects of Metformin in the failing Heart. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2869. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19102869>
8. Sutter A, Landis D, Nugent K. The potential role for Metformin in the prevention and treatment of tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2022;14(6):1758-1765. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd-22-39>
9. Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(3):573-579. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02429-9>
10. Casarella A, Nicotera R, Zicarelli MT, et al. Autosomic dominant polycystic kidney disease and metformin: Old knowledge and new insights on retarding progression of chronic kidney disease. *Med Res Rev*. 2022;42(1):629-640. doi: <https://doi.org/10.1002/med.21850>
11. Faubert B, Boily G, Izreig S, et al. AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo. *Cell Metab*. 2013;17(1):113-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.001>

12. Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, et al. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res.* 2007;67(14):6745-6752. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4447>
13. Clark CG, Mitchell PE. Diabetes mellitus and primary carcinoma of the pancreas. *Br Med J.* 1961;2(5262):1259-1262. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5262.1259>
14. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1674-1685. doi: <https://doi.org/10.2337/dc.10-0666>
15. Chlebowski RT, McTiernan A, Wactawski-Wende J, et al. Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 2012;30(23):2844-2852. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.7505>
16. Goodwin PJ, Chen BE, Gelmon KA, et al. Effect of Metformin vs Placebo on invasive disease-free survival in patients with breast cancer: The MA.32 randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327(20):1963-1973. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.6147>
17. Kim HJ, Kwon H, Lee JW, et al. Metformin increases survival in hormone receptor-positive, HER2-positive breast cancer patients with diabetes. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):64. doi: <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0574-3>
18. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2323-2328. doi: <https://doi.org/10.2337/dc.11-0512>
19. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):881-892. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.5>
20. Ko EM, Walter P, Jackson A, et al. Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132(2):438-442. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.11.021>
21. Scherbakov AM, Sorokin DV, Tatarskiy VV Jr, et al. The phenomenon of acquired resistance to metformin in breast cancer cells: The interaction of growth pathways and estrogen receptor signaling. *IUBMB Life.* 2016;68(4):281-292. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.1481>
22. Berstein LM, Iyevleva AG, Vasilyev D, et al. Genetic polymorphisms potentially associated with response to metformin in postmenopausal diabetics suffering and not suffering with cancer. *Cell Cycle.* 2013;12(23):3681-3688. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.26868>
23. Cejuela M, Martin-Castillo B, Menendez JA, Pernas S. Metformin and breast cancer: Where are we now? *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2705. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23052705>
24. Samuel SM, Varghese E, Varghese S, Büsselberg D. Challenges and perspectives in the treatment of diabetes associated breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;70(9):98-111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.004>
25. Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F. Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(6):1695-1700. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1805>
26. Zou Z, Tao T, Li H, Zhu X. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges. *Cell Biosci.* 2020;10(1):31. doi: <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00396-1>
27. Bost F, Decoux-Poullot AG, Tanti JF, Clavel S. Energy disruptors: rising stars in anticancer therapy? *Oncogenesis.* 2016;5(1):e188. doi: <https://doi.org/10.1038/oncsis.2015.46>
28. Chomanicova N, Gazova A, Adamickova A, et al. The role of AMPK/mTOR signaling pathway in anticancer activity of metformin. *Physiol Res.* 2021;70(4):501-508. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934618>
29. Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, et al. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res.* 2007;67(14):6745-6752. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4447>
30. Faubert B, Boily G, Izreig S, et al. AMPK is a negative regulator of the Warburg effect and suppresses tumor growth in vivo. *Cell Metab.* 2013;17(1):113-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.001>
31. Wheaton WW, Weinberg SE, Hamanaka RB, et al. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. *Elife.* 2014;3:e02242. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.02242>
32. Куликов В.А., Беляева Л.Е. Метаболизм раковой клетки как терапевтическая мишень. // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* — 2016. — Т. 15. — №6 — С. 7-20. [Kulikov VA, Beljaeva LE. Metabolizm rakovoj kletki kak terapevticheskaja mishen'. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2016;15(6):7-20. (In Russ.)].
33. Hardie DG. AMPK: a target for drugs and natural products with effects on both diabetes and cancer. *Diabetes.* 2013;62(7):2164-2172. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0368>
34. Zheng Z, Bian Y, Zhang Y, et al. Metformin activates AMPK/SIRT1/NF-κB pathway and induces mitochondrial dysfunction to drive caspase3/GSDME-mediated cancer cell pyroptosis. *Cell Cycle.* 2020;19(10):1089-1104. doi: <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1743911>
35. Triggle CR, Mohammed I, Bshesh K, et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism.* 2022;133:155223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223>
36. Garcia EY. Flumamine, a new synthetic analgesic and anti-flu drug. *J Philipp Med Assoc.* 1950;26(7):287-293.
37. Xun YH, Zhang YJ, Pan QC, et al. Metformin inhibits hepatitis B virus protein production and replication in human hepatoma cells. *J Viral Hepat.* 2014;21(8):597-603. doi: <https://doi.org/10.1111/jvh.12187>
38. del Campo JA, López RA, Romero-Gómez M. Insulin resistance and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C: mechanisms and management. *Dig Dis.* 2010;28(1):285-293. doi: <https://doi.org/10.1159/000282104>
39. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, et al. The effect of metformin on the efficacy of antiviral therapy in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and insulin resistance. *Int J Infect Dis.* 2012;16(6):e436-e441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.02.004>
40. Zhou SN, Zhang N, Liu HH, et al. Skewed CD39/CD73/adenosine pathway contributes to B-cell hyperactivation and disease progression in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2020;9(1):49-58. doi: <https://doi.org/10.1093/gastro/goaa048>
41. Sheth SH, Larson RJ. The efficacy and safety of insulin-sensitizing drugs in HIV-associated lipodystrophy syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Infect Dis.* 2010;10(1):183. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-183>
42. Kapoor Y, Sharma R, Kumar A. Repurposing of Existing Drugs for the Bacterial Infections: An In silico and In vitro Study. *Infect Disord Drug Targets.* 2020;20(2):182-197. doi: <https://doi.org/10.2174/1871526519666181126094244>
43. Espinosa OA, Zanetti ADS, Antunes EF, et al. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62(2):e43. doi: <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202062043>
44. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 27-49. [Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes mellitus.* 2022;25(1):27-49. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12873>
45. Han T, Ma S, Sun C, et al. Association between anti-diabetic agents and clinical outcomes of COVID-19 in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res.* 2022;53(2):186-195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.08.002>
46. Bramante CT, Buse J, Tamaritz L, et al. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. *J Med Virol.* 2021;93(7):4273-4279. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26873>
47. Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, et al. Randomized trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;387(7):599-610. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201662>
48. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 35-46. [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):35-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12458>

49. Маркова Т.Н., Пономарева А.А., Самсонова И.В., и др. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* — 2022. — Т. 11. — №1. — С. 8-16. [Markova TN, Ponomareva AA, Samsonova IV, et al. Risk factors for death in patients with type 2 diabetes mellitus and novel coronavirus infection. *Endocrinology: news, opinions, training.* 2022;11(1):8-16. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16>
50. Kan C, Zhang Y, Han F, et al. Mortality risk of antidiabetic agents for type 2 diabetes with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;(12):708494. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.708494>
51. Lukito AA, Pranata R, Henrina J, et al. The effect of Metformin consumption on mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):2177-2183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.006>
52. Kow CS, Hasan SS. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(2):695-697. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26498>
53. Li Y, Yang X, Yan P, et al. Metformin in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 2021;(8). doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.704666>
54. Yang W, Sun X, Zhang J, Zhang K. The effect of metformin on mortality and severity in COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;(178):108977. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108977>
55. Tanner JE, Alfieri C. The Fatty Acid Lipid Metabolism Nexus in COVID-19. *Viruses.* 2021;13(1):90. doi: <https://doi.org/10.3390/v13010090>
56. Farfan-Morales CN, Cordero-Rivera CD, Osuna-Ramos JF, et al. The antiviral effect of metformin on zika and dengue virus infection. *Sci Rep.* 2021;11(1):8743. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87707-9>
57. Xie W, Wang L, Dai Q, et al. Activation of AMPK restricts coxsackievirus B3 replication by inhibiting lipid accumulation. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;(85):155-167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.05.021>
58. Kifle ZD, Woldeyohanis AE, Demeke CA. A review on protective roles and potential mechanisms of metformin in diabetic patients diagnosed with COVID-19. *Metab Open.* 2021;(12):100137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100137>
59. Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2005;128(3):636-641. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.049>
60. Brima W, Eden DJ, Mehdi SF, et al. The brighter (and evolutionarily older) face of the metabolic syndrome: evidence from *Trypanosoma cruzi* infection in CD-1 mice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31(4):346-359. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2636>
61. Всемирная организация здравоохранения [Интернет]. [World Health Organization [Internet] (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.who.int/ru>
62. Cabreiro F, Au C, Leung KY, et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell.* 2013;153(1):228-239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.035>
63. De Haes W, Froominckx L, Van Assche R, et al. Metformin promotes lifespan through mitohormesis via the peroxiredoxin PRDX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(24):E2501-E2509. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1321776111>
64. Karnewar S, Neeli PK, Panuganti D, et al. Metformin regulates mitochondrial biogenesis and senescence through AMPK mediated H3K79 methylation: Relevance in age-associated vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt A):1115-1128. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.01.018>
65. Slack C, Foley A, Partridge L. Activation of AMPK by the putative dietary restriction mimetic metformin is insufficient to extend lifespan in *Drosophila*. *PLoS One.* 2012;7(10):e47699. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047699>
66. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun.* 2013;4(1):2192. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms3192>
67. Novelle MG, Ali A, Diéguez C, Bernier M, de Cabo R. Metformin: A Hopeful Promise in Aging Research. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(3):a025932. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025932>
68. Hsu SK, Cheng KC, Mgbeahuruike MO, et al. New insight into the effects of metformin on diabetic retinopathy, aging and cancer: Nonapoptotic cell death, immunosuppression, and effects beyond the AMPK pathway. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9453. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22179453>
69. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [published correction appears in *Lancet* 1998;352(9139):1558]. *Lancet.* 1998;352(9131):854-865. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
70. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-1589. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
71. Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(11):1165-1173. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12354>
72. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab.* 2016;23(6):1060-1065. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.011>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Овчинникова Маргарита Александровна**, клинический ординатор [Margarita A. Ovchinnikova, MD, clinical resident]; адрес: Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1 [address: 20/1 Delegatskaya street, 127473 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-5538>; eLibrary SPIN: 2393-9765; e-mail: [joi.rirn@mail.ru](mailto:joi.rirn@mail.ru)

**Маркова Татьяна Николаевна**, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: [markovatn18@yandex.ru](mailto:markovatn18@yandex.ru)

**Мкртумян Ашот Мусаелович**, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: [vagrashot@mail.ru](mailto:vagrashot@mail.ru)

**Иванова Ирина Александровна**, клинический ординатор [Irina A. Ivanova, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9389-9198>; e-mail: [irina89505817403@yandex.ru](mailto:irina89505817403@yandex.ru)

**Кузьменко Ксения Витальевна**, клинический ординатор [Ksenia V. Kuzmenko, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8291-0044>; e-mail: [ksusha1997-02@mail.ru](mailto:ksusha1997-02@mail.ru)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Овчинникова М.А., Иванова И.А., Кузьменко К.В. Метформин — активатор АМФ-зависимой протеинкиназы. Известные и новые механизмы действия // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 585-595. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13044>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Mkrtyumyan AM, Markova TN, Ovchinnikova MA, Ivanova IA, Kuzmenko KV. Metformin as an activator of AMP-activated protein kinase. Known and new mechanisms of action. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(6):585-595. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13044>

## НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГЛИФЛОЗИНОВ



© А.С. Кокин, Л.А. Суплотова\*

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень

Глифлозины — сравнительно новый класс пероральных сахароснижающих препаратов, все более широко входящий в рутинную практику при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Гипогликемический эффект глифлозинов связан со стимуляцией глюкозурии, однако помимо выраженного сахароснижающего эффекта и высокой безопасности эти препараты также обладают множеством плеiotропных свойств ввиду наличия как прямых, так и опосредованных точек приложения. Целью настоящей работы является обзорное представление наиболее изученных на данный момент нейропротекторных эффектов этого класса препаратов. В качестве материалов в ходе работы использовались исследования зарубежных коллег, в том числе фундаментальные работы *in vitro*, а также клинические испытания. Анализ работ показал, что нейропротективное действие глифлозинов связано со множеством различных механизмов — так, глифлозины реализуют противовоспалительный эффект путем активации M2-субпопуляции макрофагов, снижения провоспалительных нейромедиаторов (относящихся в первую очередь к инфламмасоме). Кроме того, вследствие снижения активности сигнального пути mTOR препараты уменьшают количество  $\beta$ -амилоида и улучшают процессы нейротрансмиссии. Группой авторов было также показано и антиацетилхолинэстеразное действие глифлозинов, не говоря уже о снижении интенсивности неферментативного гликирования протеинов и инсулинорезистентности. Все вышеперечисленные механизмы обеспечивают противовоспалительный, антиатерогенный эффект, улучшение когнитивных способностей у пациентов, снижение частоты геморрагических острых нарушений мозгового кровообращения, а также потенциально могут улучшать прогнозы у пациентов с болезнью Альцгеймера. Описанные выше эффекты были получены в ходе доклинических испытаний и множества экспериментальных работ, а некоторые эффекты уже продемонстрировали свою состоятельность и в ходе проспективных клинических испытаний. Однако полученных данных пока недостаточно для формирования четких показаний для этого класса препаратов в неврологии, поэтому тема требует дальнейшего изучения и клинических испытаний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нейропротекция; болезнь Альцгеймера; глифлозины; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; сахарный диабет; геморрагический инсульт; когнитивные нарушения.

## NEUROPROTECTIVE POTENTIAL OF GLIFLOZINS

© Artem S. Kokin, Lyudmila A. Suplotova\*

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Gliflozins are a relatively new class of oral antihyperglycemic drugs that are increasingly being introduced into routine practice in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). The hypoglycemic effect of gliflozins is associated with the stimulation of glucosuria, however, in addition to a pronounced hypoglycemic effect and high safety, these drugs also have many pleiotropic properties, due to the presence of many direct and indirect points of application. The purpose of this paper is to provide an overview of the currently best studied neuroprotective effects of this class of drugs. As materials in the course of the work, studies of foreign colleagues published in the period 2008–2022 were used. Analysis of the works showed that the neuroprotective effect of gliflozins is associated with many different mechanisms. Thus, gliflozins realize an anti-inflammatory effect by activating the M2 subpopulation of macrophages, reducing pro-inflammatory neurotransmitters (related primarily to the inflammasome). In addition, by reducing the activity of the mTOR signaling pathway, the drugs reduce the amount of beta-amyloid and improve neurotransmission. A group of works also showed the antiacetylcholinesterase effect of gliflozins, not to mention the decrease in the intensity of non-enzymatic protein glycation and insulin resistance. All of the above mechanisms provide an anti-inflammatory, anti-atherogenic effect, improve cognitive abilities in patients, reduce the frequency of hemorrhagic stroke, and can also potentially improve prognosis in patients with Alzheimer's disease (AD). The effects described above were obtained during preclinical trials and many experimental studies, and some effects have already demonstrated their consistency in prospective clinical trials. However, the data obtained are still insufficient to form clear indications for this class of drugs in neurology, so the topic requires further study and clinical trials.

**KEYWORDS:** neuroprotection; Alzheimer's disease; gliflozins; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; diabetes mellitus; hemorrhagic stroke; cognitive impairment.

## ВВЕДЕНИЕ

Класс глифлозинов, появившийся сравнительно недавно, прочно обосновался в рутинной клинической практике при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Это можно объяснить не только наличием достаточного сахароснижающего эффекта, но и высокой безопасностью препаратов, а также наличием плейотропных эффектов. Так, в последнее время глифлозины используются не только в качестве средства для контроля гликемии, но и для улучшения прогнозов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также для снижения прогрессирования повреждения почек при хронической болезни почек. Кроме того, существуют работы, показывающие положительные эффекты глифлозинов при назначении пациентам с неалкогольной жировой болезнью печени [1]. Все это делает данный класс препаратов незаменимым при лечении коморбидных пациентов с СД2, однако помимо вышеобозначенных эффектов глифлозины также продемонстрировали и нейропротекторное действие, которое является предметом научного интереса множества исследователей по всему миру. В настоящей статье авторский коллектив предлагает литературный обзор научного материала, касающегося нейропротекторных эффектов глифлозинов.

Сбор материала для обзора производился путем поиска статей в электронных библиотеках Pubmed, Cochrane, NCBI и Web of Science по ключевым словам: *sglt, gliflozins, neuroprotection, non-fatal stroke, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin*. При включении материала в обзор предпочтение отдавалось более поздним статьям, опубликованным в последние 5–7 лет, за исключением некоторых фундаментальных работ, несущих важную информацию по теме, но опубликованных ранее обозначенного срока.

## ФИЗИОЛОГИЯ БЕЛКОВ-ПЕРЕНОСЧИКОВ ГЛЮКОЗЫ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Транспорт глюкозы в организме осуществляется с помощью двух классов переносчиков: GLUT-системы, с помощью которой происходит облегченный транспорт глюкозы, и системы SGLT, участвующей в активном энерго-

зависимом транспорте, которая сопряжена с градиентом натрия, проходящего через клеточную мембрану. Всего существует 12 членов семейства SGLT человека, которые включают котранспортеры сахаров, анионов, витаминов и короткоцепочечных жирных кислот [2]. В зависимости от локализации и типа SGLT имеют селективность в отношении разных сахаров — так, группа белков первого типа, расположенная главным образом в тощей кишке, отвечает за транспорт всех естественных сахаров (таких как глюкоза и галактоза), в то время как SGLT второго типа, экспрессирующиеся в почках, носят исключительно селективный характер в отношении глюкозы [3, 4]. Кроме того, некоторые SGLT вообще не являются транспортерами в привычном понимании — так, третий тип этих белков является своеобразным глюкосенсором, расположенным в энтеральной нервной системе, мышцах и других тканях и предоставляющим организму информацию о текущей концентрации глюкозы в крови [2].

Что касается нервной системы — практически все типы SGLT встречаются в головном мозге (рис. 1). Однако наибольшим распространением обладает SGLT1, находящийся в пирамидных клетках коры головного мозга, клетках мозжечка, пирамидных, зернистых клетках гиппокампа, эндотелии сосудов мозга и гематоэнцефалическом барьере. SGLT1 переносит в клетку 2 молекулы  $\text{Na}^+$  и 1 молекулу D-глюкозы и участвует тем самым в формировании регуляторных механизмов, направленных на гомеостаз глюкозы [5, 6]. Второй тип белков-переносчиков, в отличие от первого, переносит 1 молекулу  $\text{Na}^+$  и 1 молекулу глюкозы через клеточную стенку и встречается в микрососудах гематоэнцефалического барьера, а также в миндалевидном теле, гипоталамусе, коре головного мозга и в дорсомедиальном отделе продолговатого мозга, а именно — в ядрах солитарного тракта [7, 8]. При этом SGLT2 в этих структурах, по-видимому, не оказывают влияния на углеводный обмен, но принимают активное участие в регуляции вегетативных центров, отвечающих за артериальное давление. Экспрессия белков семейства SGLT в нервной ткани регулируется группой генов SLC5, которая может быть активирована, например, травмой головного мозга [9]. Кроме того, есть основания полагать, что блокирование SGLT1 может оказывать благотворное влияние на площадь поражения головного мозга, объем поврежденной ткани, отек и нарушение

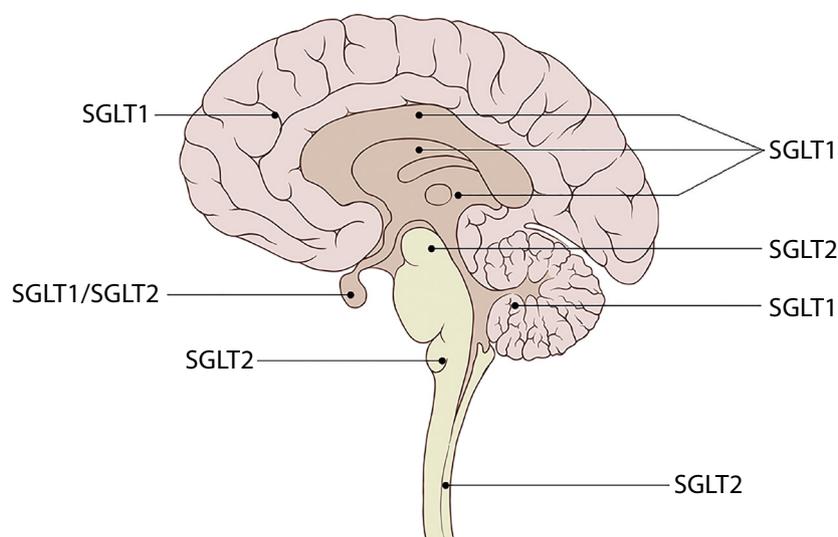


Рисунок 1. Преимущественная распространенность котранспортеров глюкозы в центральной нервной системе.

двигательных функций. Этот эффект может быть связан с тем, что SGLT1 создают повышенный ток натрия в клетку, что приводит к внутриклеточному отеку и развитию вышеобозначенных эффектов [10].

### ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ГЛИФЛОЗИНОВ

Учитывая преимущественную распространенность в центральной нервной системе (ЦНС) именно SGLT1, можно предположить, что взаимодействие с этой группой белков будет предиктором нейрональных эффектов глифлозинов. Однако в настоящее время работ, показывающих эти эффекты, нет, и тема остро нуждается в освещении [11]. Спектр действия глифлозинов на ЦНС достаточно широк, что связано не столько с непосредственным влиянием препаратов на систему SGLT, сколько с большим количеством иных взаимодействий, одним из которых является антиацетилхолинэстеразная активность, лежащая в основе эффективности глифлозинов при нейродегенеративных заболеваниях. Ацетилхолинэстераза (АХЭ) — нейрональный фермент, в норме отвечающий за утилизацию избыточного количества ацетилхолина, одного из основных участников процессов нейрональной трансмиссии. Однако существует ряд заболеваний, при которых происходит растреможивание АХЭ, что приводит к разнообразным моторным и когнитивным нарушениям. Одним из таких заболеваний является болезнь Альцгеймера (БА), патогенетическим звеном которой является уменьшение количества ацетилхолиновых рецепторов и, как следствие, связанная с этим относительная ацетилхолиновая недостаточность в ЦНС. В группе глифлозинов наибольшей способностью ингибировать АХЭ обладает канаглифлозин — в работе, посвященной фармакодинамике препарата, было показано, что канаглифлозин проникает через гематоэнцефалический барьер в достаточном количестве для осуществления антиацетилхолинэстеразной активности, в связи с чем авторы назвали его «двойным ингибитором SGLT2 и АХЭ» [12]. Валидность этого термина подтвердилась в ходе экспериментов на крысиных моделях БА, когда было продемонстрировано улучшение когнитивных способностей при применении канаглифлозина (так же, как и галантамина — одного из основных препаратов, активно используемого для лечения БА у людей) при решении задач на прохождение Y-образного и водного лабиринтов [13]. Эффекты глифлозинов на нейродегенерацию не ограничиваются лишь ацетилхолинэстеразной активностью — доказано влияние глифлозинов и на сигнальный путь mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), который связывает метаболические и когнитивные нарушения. Это важный клеточный координатор многих метаболических путей, гиперактивация которого проявляется разнообразными анаболическими эффектами (увеличение уровня глюкозы, аминокислот, факторов роста). Неограниченная активация mTOR также связана с гиперфосфорилированием и агрегацией тау- и бета-амилоида при БА, более того, хроническая активация mTOR нарушает функцию лизосомальных протеинов, что подтверждает гипотезу «эндолизосомальной дисфункции» БА, согласно которой метаболизм бета-амилоида затруднен вследствие относительной недостаточности лизосомальных протеаз [14]. Глифлозины, помимо глюкозурического эффекта, также стимулируют гликоге-

нолиз и глюконеогенез из жирных кислот, уменьшая таким образом количество субстрата для mTOR и, следовательно, снижая степень его активности [15]. Кроме того, согласно данным М. Packer, глифлозины вызывают транскрипционные изменения в клетках, обычно возникающие во время голодания, этот феномен получил название «состояние мимикрии натошак» и включает активацию сигнального пути SIRT/AMPK и подавление Akt/mTOR [16]. Глифлозины, снижая степень активности mTOR, могут быть полезны в лечении пациентов с БА в соответствии с гипотезами «диабета 3 типа», «митохондриального каскада» и «эндолизосомальной дисфункции» [15]. Кроме того, растреможивание mTOR вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток, что является не только ключевым моментом атеросклероза, но также способствует нарушению гематоэнцефалического барьера [17].

Помимо действия на SGLT1, антиацетилхолинэстеразного эффекта и прямого ингибирования SGLT2 в ЦНС, известен еще и эффект глифлозинов на мозговой нейтрофический фактор (BDNF — brain-derived neurotrophic factor), проявляющийся в увеличении концентрации этого нейромедиатора, который обладает противовоспалительным (по-видимому, через увеличение M2 популяции макрофагов, путем активации сигнального пути STAT3), прокогнитивным действием, а также участвует в росте нейротрофов и процессах нейротрансмиссии [18–20]. Концентрация этого нейромедиатора значительно снижается у пациентов с DMAA (diabetes melitus-accelerated atherosclerosis), что может говорить о наличии патогенетических связей между BDNF и атеросклерозом и/или СД [21]. Эта гипотеза подтверждается в другом исследовании, в ходе которого использование BDNF у мышей снижало частоту мозговых атеросклеротических поражений [18]. Более подробно антиатеросклеротический эффект глифлозинов был исследован в работе Z. Liu и соавт., в ходе которой было показано, что, действуя через снижение экспрессии моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, молекулы адгезии сосудистых клеток-1, а также подавление количества молекул межклеточной адгезии-1, интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ , глифлозины снижают активность и распространение атеросклеротической трансформации сосудов человека [22]. Другой важный антиатеросклеротический механизм действия глифлозинов заключается в действии на систему паттерн-распознающих рецепторов (PRR — pattern-recognition receptor, также известная как инфламмосома), которая отвечает за высвобождение множества провоспалительных факторов с дальнейшей инфильтрацией стенки сосуда липопротеинами низкой плотности [23]. В исследовании D. Kim был продемонстрирован антиатеросклеротический эффект эмпаглифлозина, реализуемый путем снижения NLRP3 — важнейшего компонента, активирующего PRR-систему [24]. Кроме того, гиперактивация PRR-системы снижает метаболизм бета-амилоида при БА, что является еще одним механизмом действия глифлозинов на это заболевание [25].

Кроме вышеупомянутых механизмов, с помощью которых глифлозины могут влиять на патогенетические звенья БА, этот класс препаратов также положительно действует на гомеостаз инсулина, снижая инсулинорезистентность тканей, в т.ч. и на уровне ЦНС. Инсулинорезистентность

присутствует у 8 из 10 пациентов, страдающих БА, это подтверждается данными исследования J. Langbaum, в котором было выявлено снижение скорости метаболизма глюкозы головным мозгом пациентов с БА в ходе теста позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой [26, 27]. Повышенный уровень инсулина в головном мозге способствует патологии БА, так как фермент, разрушающий инсулин, также принимает участие в деградации амилоидных бляшек [28]. Однако, несмотря на то, что глифлозины достоверно улучшают инсулиновый гомеостаз в нейрональной ткани, клинических испытаний, валидизирующих этот эффект на людях, пока не проводилось [11]. Кроме того, в настоящее время нет убедительных данных об улучшении прогнозов или уменьшении риска развития болезни Паркинсона, а также других нейродегенеративных заболеваний.

Глифлозины показали некоторую эффективность в отношении возникновения и развития когнитивных нарушений. Группой исследователей была изучена взаимосвязь между назначением препаратов и развитием когнитивных нарушений у пациентов как самостоятельного явления: в ходе проспективного анализа 162 пациентов с диабетом и когнитивными нарушениями было показано значительное улучшение когнитивных показателей по результатам Монреальского когнитивного теста в группе эмпаглифлозина в сравнении с группами метформина и инсулина [29]. На данный момент это первое и единственное исследование подобного рода, однако, в настоящее время проводится еще одно клиническое испытание EMPA ELDERLY на популяции пожилых пациентов с СД2 и когнитивными нарушениями из Японии [30].

Препараты также обладают и противовоспалительным эффектом, который реализуется в двух основных механизмах: первый — путем ингибирования уже упомянутой PRR-системы (NLRP3 играет главную роль и в этом взаимодействии), а также через макрофагальную систему — подавляя JAK2/STAT1-систему, глифлозины повышают количество M2 популяции макрофагов, вырабатывающих противовоспалительные цитокины: интерлейкин-1, интерлейкин-10 и коллаген [31, 32]. Макрофагальное воспаление является важнейшим звеном в развитии оксидативного стресса при травмах и инфекциях мозга, проницаемости гематоэнцефалического барьера, а также развития атеросклероза и когнитивных нарушений [33].

Глифлозины не являются строго селективными в отношении корцепторов SGLT2 — они также в разной степени влияют и на SGLT1. Из всего ряда современных представителей класса сотаглифлозин имеет наибольшее сродство к рецепторам SGLT1, однако этот препарат пока не нашел широкого применения в лечении пациентов с СД2 и не зарегистрирован в России. Среди широко используемых глифлозинов наибольшим потенциалом ингибирования рецепторов SGLT1 обладает канаглифлозин, в то время как эмпаглифлозин и эртуглифлозин являются наиболее селективными в отношении SGLT2 и имеют самый низкий потенциал взаимодействия с SGLT1. Таким образом, теоретически для получения нейропротекторного эффекта, связанного с ингибированием SGLT1 (если таковой будет доказан в будущих исследованиях) у больных СД сотаглифлозин и канаглифлозин могут быть предпочтительнее, чем другие представители класса.

## РОЛЬ ГЛИФЛОЗИНОВ ПРИ ИНСУЛЬТЕ

Глифлозины продемонстрировали впечатляющее влияние на снижение количества серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в связи с чем на этот класс препаратов возлагались большие надежды в отношении влияния на цереброваскулярные нарушения, особенно учитывая их нормогликемический эффект [34]. В более ранних метаанализах предполагалось, что ингибиторы SGLT2 могут увеличить риск ишемического инсульта из-за уменьшения объема циркулирующей крови, ортостатической гипотензии и общей дегидратации, вызванных слабым петлевым диуретическим эффектом, а интенсивное лечение СД2 не способствует снижению риска возникновения инсульта [35, 36]. Кроме того, в 2019 г. K. Sato и его команда выполнили исследование, показавшее, что прием глифлозинов связан с повышенным риском ишемического инсульта, включая тромбоз, лакунарный инфаркт и эмболию [37]. Однако в дальнейшем было проведено несколько крупных клинических испытаний, результаты которых противоречат предыдущим исследованиям, — данные говорят о значительном снижении риска инсульта, особенно у пациентов с низкой расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) [38, 39]. Подобное расхождение в результатах разных исследований, посвященных одной теме, можно объяснить тем, что работа K. Sato включала в себя пациентов только с нормальными почечными показателями, в то время как более поздние исследования содержали разнообразные группы пациентов в т.ч. и со сниженной рСКФ.

Роль различных представителей класса глифлозинов в отношении инсультов была исследована в ходе крупных рандомизированных клинических испытаний, выполненных по всем правилам доказательной медицины. Так, действие эмпаглифлозина было показано в исследовании EMPA-REG OUTCOME, первичной задачей которого являлось установить вероятность возникновения трехточечного события MACE (включает в себя сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) у пациентов, принимающих эмпаглифлозин в сравнении с группой контроля. Всего в исследовании участвовали 7020 пациентов из разных стран с разнообразным соматическим анамнезом, медиана времени наблюдения составляла около 3 лет. Результаты исследования показали значимое снижение MACE на 14% в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо, что опосредованно позволяло судить об эффективности препарата и в отношении инсульта. Однако, в ходе дифференцированного анализа выяснилось, что частота возникновения инсульта в обеих группах не представляется статистически значимой. Таким образом, несмотря на доказанную эффективность эмпаглифлозина в отношении наступления MACE, этот препарат не оказывает положительного влияния на прогнозы наступления ишемического инсульта [40, 41]. К аналогичным результатам пришли в исследованиях, посвященных канаглифлозину (в ходе исследования CANVAS) и дапаглифлозину (исследование DECLARE-TIMI 58): при сравнении частоты наступления трехточечного MACE у пациентов в группе препарата наблюдалась положительная, статистически достоверная динамика, однако при изолированном сравнении частоты наступления инсультов разница между исследуемыми и контрольными группами достоверных различий выявлено не было [38, 42, 43].

Особого внимания заслуживает изучение риска инсульта у пациентов с ХБП — по данным A.D. Kaze и соавт., пациенты с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и уровнем альбуминурии более 30 мг/г на 50% более подвержены риску развития недифференцированного инсульта, что делает данные показатели значимыми факторами риска и требует соответствующего терапевтического подхода [44]. Кроме того, в настоящее время завершены анализы, исследовавшие влияние глифлозинов на риски наступления недифференцированного инсульта у пациентов с разными уровнями снижения рСКФ, — выяснилось, что из всех представителей глифлозинов только канаглифлозин снижал соответствующие риски, при этом эффект препарата проявлялся сильнее в группе со снижением рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [39].

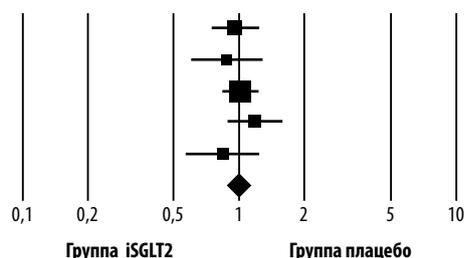
В 2021 г. закончен большой метаанализ данных, полученных из пяти больших рандомизированных клинических исследований с участием 46 969 человек, в ходе которого исследовалась частота сообщений о случаях дифференцированного инсульта (фатальный, нефатальный, ишемический, геморрагический

и транзиторная ишемическая атака (ТИА)) у пациентов в группе с глифлозинами и группе контроля, который показал, что ни один из исследованных препаратов (в метаанализе исследовались дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин) не увеличивает риск недифференцированного инсульта и имеет по крайней мере нейтральный эффект среди различных подтипов инсульта (рис. 2). Главной находкой данного метаанализа стало установление влияния канаглифлозина на частоту возникновения геморрагического инсульта: при анализе исследований EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и CREDENCE установлено статистически достоверное снижение числа геморрагических инсультов в группе с препаратом вплоть до 50% [39, 45]. Одним из объяснений этого явления является известное гипотензивное действие глифлозинов, реализующееся через стимуляцию диуреза и влияние на вегетативные центры в ЦНС [46]. Кроме того, исследователями была проанализирована частота наступления ТИА в разных группах: выяснилось, что глифлозины не оказывают значимого влияния на риски наступления ТИА в сравнении с группой плацебо [39].

Название исследования	Подтип инсульта	Случаи инсульта/Всего случаев			Статистика исследования		
		Группа iSGLT2	Группа плацебо	ОР	Нижний предел	Верхний предел	р-значение
CANVAS (2017)	Ишемический	142 / 5795	111 / 4347	0,960	0,751	1,226	0,742
CREDENCE (2019)	Ишемический	52 / 2202	59 / 2199	0,880	0,609	1,272	0,497
DECLARE-TIMI 58 (2019)	Ишемический	235 / 8582	231 / 8578	1,017	0,850	1,216	0,855
EMPA-REG (2015)	Ишемический	150 / 4686	63 / 2333	1,185	0,887	1,584	0,250
VERTIS (2020)	Ишемический	69 / 5499	41 / 2747	0,841	0,573	1,234	0,375
				0,996	0,887	1,119	0,952

В сумме (I<sup>2</sup>=0,0%, P=0,608)

Отношение рисков (ОР) 95%

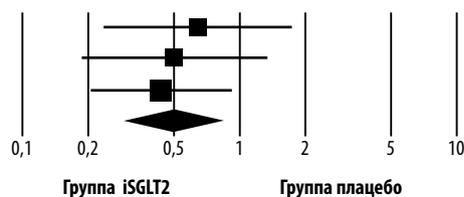


A

Название исследования	Подтип инсульта	Случаи инсульта/Всего случаев			Статистика исследования		
		Группа iSGLT2	Группа плацебо	ОР	Нижний предел	Верхний предел	р-значение
EMPA-REG (2015)	Геморрагический	9 / 4687	7 / 2333	0,640	0,239	1,716	0,375
CREDENCE (2019)	Геморрагический	6 / 2202	12 / 2199	0,499	0,188	1,328	0,164
CANVAS (2017)	Геморрагический	11 / 5795	19 / 4347	0,434	0,207	0,912	0,027
				0,499	0,301	0,829	0,007

В сумме (I<sup>2</sup>=0,0%, P=0,827)

Отношение рисков (ОР) 95%



B

Название исследования	Подтип инсульта	Случаи инсульта/Всего случаев			Статистика исследования		
		Группа iSGLT2	Группа плацебо	ОР	Нижний предел	Верхний предел	р-значение
EMPA-REG (2015)	ТИА	39 / 4687	23 / 2333	0,844	0,505	1,410	0,517
DECLARE-TIMI 58 (2019)	ТИА	63 / 8582	46 / 8578	1,369	0,937	2,000	0,104
CANVAS (2017)	ТИА	202 / 5795	175 / 4347	0,866	0,710	1,056	0,155
				0,992	0,731	1,344	0,956

В сумме (I<sup>2</sup>=56,9%, P=0,098)

Отношение рисков (ОР) 95%



C

Рисунок 2. Forest-графики эффектов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на подтип инсульта. (А) ишемический инсульт, (В) геморрагический инсульт и (С) транзиторная ишемическая атака.

Примечание: iSGLT2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ОР — отношение рисков; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СД2, атеросклероз, острые нарушения мозгового кровообращения, когнитивные и нейродегенеративные нарушения являются серьезной проблемой для прогноза выживаемости пациентов, поскольку это хронические неизлечимые заболевания, ведущие к снижению качества и продолжительности жизни. При этом многие из обозначенных заболеваний имеют общие патогенетические звенья, ввиду чего важно применять препараты, воздействующие на эти предпосылки, для получения максимального терапевтического эффекта при назначении минимального количества многоцелевых препаратов. В обзоре авторский состав выделил дополнительные свойства глифлозинов, проявляющиеся в снижении частоты когнитивных нарушений, геморрагического инсульта и атеросклероза. Отдельного внимания заслуживает канаглифлозин, показавший эффективность в отношении наступления недифференцированного инсульта у пациентов со сниженной рСКФ. Несмотря на то что механизмы реализации этих клинических эффектов изучены не в полной мере, уже сейчас понятно, что в этом участвуют противовоспалительные и антиатеросклеротические свойства, ингибирование АХЭ, а также нормогликемическое действие глифлозинов. Тем не менее, пути реализации ряда эффектов все еще не вполне ясны, ввиду чего требуются

новые экспериментальные работы в этих направлениях. В частности, в освещении остро нуждается физиология действия SGLT1 на нейрональные ткани, так как множество не объясненных до сих пор эффектов глифлозинов могут быть связаны именно с этими белками. Кроме того, необходимы долгосрочные клинические испытания, чтобы установить, являются ли вышеупомянутые механизмы клинически значимыми, поскольку нейропротекторные эффекты не будут немедленными и потребуют длительного приема препаратов.

## 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.** Кокин А.С. — поиск, отбор, анализ данных, написание и редактирование финальной версии рукописи; Суплотова Л.А. — разработка концепции исследования, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Nasiri-Ansari N, Nikolopoulou C, Papoutsis K, et al. Empagliflozin attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in high fat diet fed ApoE(-/-) mice by activating autophagy and reducing er stress and apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):818. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22020818>
- Wright EM, Loo DDF, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011;91(2):733-794. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2009>
- Deng D, Yan N. GLUT, SGLT, and SWEET: Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. *Protein Science.* 2016;25(3):546-558. doi: <https://doi.org/10.1002/pro.2858>
- Lehmann A, Hornby PJ. Intestinal SGLT1 in metabolic health and disease. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2016;310(11):G887-G898. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00068.2016>
- Hu G, Wang X, Meng L, et al. SGLT1/2 as the potential biomarkers of renal damage under ApoE-/- and chronic stress via the BP neural network model and support vector machine. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.948909>
- Poppe R, Karbach U, Gambaryan S, et al. Expression of the Na<sup>+</sup>-d-Glucose Cotransporter SGLT1 in Neurons. *J Neurochem.* 2002;69(1):84-94. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.69010084.x>
- Nguyen T, Wen S, Gong M, et al. Dapagliflozin activates neurons in the central nervous system and regulates cardiovascular activity by inhibiting SGLT-2 in mice. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;(13):2781-2799. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S258593>
- Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. *Molecules.* 2021;26(23):7213. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26237213>
- Oerter S, Förster C, Bohnert M. Validation of sodium/glucose cotransporter proteins in human brain as a potential marker for temporal narrowing of the trauma formation. *Int J Legal Med.* 2019;133(4):1107-1114. doi: <https://doi.org/10.1007/s00414-018-1893-6>
- Sebastiani A, Greve F, Gözl C, et al. RS1 (Rsc1A1) deficiency limits cerebral SGLT1 expression and delays brain damage after experimental traumatic brain injury. *J Neurochem.* 2018;147(2):190-203. doi: <https://doi.org/10.1111/jnc.14551>
- Jayarathne HSM, Debarba LK, Jaboro JJ, et al. Neuroprotective effects of Canagliflozin: Lessons from aged genetically diverse UM-HET3 mice. *Aging Cell.* 2022;21(7):e13653. doi: <https://doi.org/10.1111/accel.13653>
- Rizvi S, Shakil S, Biswas D, et al. Invokana (Canagliflozin) as a dual inhibitor of acetylcholinesterase and sodium glucose Co-transporter 2: Advancement in Alzheimer's disease - diabetes type 2 linkage via an enzoinformatics study. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(3):447-451. doi: <https://doi.org/10.2174/18715273113126660160>
- Arafa NMS, Ali EHA, Hassan MK. Canagliflozin prevents scopolamine-induced memory impairment in rats: Comparison with galantamine hydrobromide action. *Chem Biol Interact.* 2017;(277):195-203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.08.013>
- Van Skike CE, Galvan V. A perfect sTORm: The role of the mammalian Target of Rapamycin (mTOR) in cerebrovascular dysfunction of Alzheimer's disease: A mini-review. *Gerontology.* 2018;64(3):205-211. doi: <https://doi.org/10.1159/000485381>
- Stanciu GD, Rusu RN, Bild V, et al. Systemic actions of SGLT2 inhibition on chronic mTOR activation as a shared pathogenic mechanism between Alzheimer's disease and diabetes. *Biomedicines.* 2021;9(5):576. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050576>
- Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: A paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care.* 2020;43(3):508-511. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0074>
- Uddin MdS, Rahman MdA, Kabir MdT, et al. Multifarious roles of mTOR signaling in cognitive aging and cerebrovascular dysfunction of Alzheimer's disease. *IUBMB Life.* 2020;72(9):1843-1855. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.2324>
- Bi C, Fu Y, Li B. Brain-derived neurotrophic factor alleviates diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis by promoting M2 polarization of macrophages through repressing the STAT3 pathway. *Cell Signal.* 2020;70:109569. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109569>
- Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13(1):148. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0148-1>

20. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science*. 2015;6:1164-1178. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>
21. Zhen YF, Zhang J, Liu XY, et al. Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;227(1):93-100. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2942-3>
22. Liu Z, Ma X, Ilyas I, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on atherosclerosis: from pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics. *Theranostics*. 2021;11(9):4502-4515. doi: <https://doi.org/10.7150/thno.54498>
23. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3328. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20133328>
24. Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2020;11(1):2127. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15983-6>
25. Tejera D, Mercan D, Sanchez-Caro JM, et al. Systemic inflammation impairs microglial A $\beta$  clearance through NLRP 3 inflammasome. *EMBO J*. 2019;38(17). doi: <https://doi.org/10.15252/embj.2018101064>
26. Sim AY, Barua S, Kim JY, et al. Role of DPP-4 and SGLT2 inhibitors connected to Alzheimer disease in type 2 diabetes mellitus. *Front Neurosci*. 2021;15. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.708547>
27. Langbaum JBS, Chen K, Lee W, et al. Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Neuroimage*. 2009;45(4):1107-1116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.072>
28. Cork SC, Richards JE, Holt MK, et al. Distribution and characterisation of Glucagon-like peptide-1 receptor expressing cells in the mouse brain. *Mol Metab*. 2015;4(10):718-731. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.07.008>
29. Mone P, Lombardi A, Gambardella J, et al. Empagliflozin improves cognitive impairment in frail older adults with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Care*. 2022;45(5):1247-1251. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-2434>
30. Yabe D, Shiki K, Suzaki K, et al. Rationale and design of the EMPA-ELDERLY trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial of the efficacy and safety of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2021;11(4):e045844. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045844>
31. Lee SG, Lee SJ, Lee JJ, et al. Anti-Inflammatory Effect for atherosclerosis progression by Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor in a normoglycemic rabbit model. *Korean Circ J*. 2020;50(5):443. doi: <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0296>
32. Lee N, Heo YJ, Choi SE, et al. Anti-inflammatory effects of empagliflozin and gemigliptin on LPS-stimulated macrophage via the IKK/NF- $\kappa$ B, MKK7/JNK, and JAK2/STAT1 signalling pathways. *J Immunol Res*. 2021;2021:1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9944880>
33. Barrett TJ. Macrophages in atherosclerosis regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(1):20-33. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312802>
34. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*. 2019;393(10166):31-39. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
35. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2009;373(9677):1765-1772. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60697-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60697-8)
36. Kimura G. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and stroke. *Circ J*. 2017;81(6):898. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0040>
37. Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T. Subtype-dependent reporting of stroke With SGLT2 inhibitors: implications from a Japanese pharmacovigilance study. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(5):629-635. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1561>
38. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):691-704. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4)
39. Zhou Z, Jardine MJ, Li Q, et al. Effect of SGLT2 Inhibitors on stroke and atrial fibrillation in diabetic kidney disease. *Stroke*. 2021;52(5):1545-1556. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031623>
40. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
41. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. *Stroke*. 2017;48(5):1218-1225. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015756>
42. 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>
43. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
44. Kaze AD, Jaar BG, Fonarow GC, Echouffo-Tcheugui JB. Diabetic kidney disease and risk of incident stroke among adults with type 2 diabetes. *BMC Med*. 2022;20(1):127. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02317-0>
45. Tsai WH, Chuang SM, Liu SC, 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>
46. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(4):262-275.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.01.007>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 625023 г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 [address: 54 Odesskaya str, 625023 Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; eLibrary SPIN: 1212-5397; e-mail: [suplotovala@mail.ru](mailto:suplotovala@mail.ru)

Кокин Артем Сергеевич, ординатор [Artem S. Kokin, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9093-7985>; e-mail: [kokin.artem45@gmail.com](mailto:kokin.artem45@gmail.com)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Кокин А.С., Суплотова Л.А. Нейропротекторный потенциал глифлозинов // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 596-602. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13085>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Kokin AS, Suplotova LA. Neuroprotective potential of gliflozins. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):596-602. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13085>

## ИССЛЕДОВАНИЕ FIDELIO: ЗНАЧИМОСТЬ И МЕСТО ФИНЕРЕНОНА — НЕСТЕРОИДНОГО АНТАГОНИСТА МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© М.Ш. Шамхалова\*, О.Ю. Сухарева, М.И. Евлоева

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

Пациенты с сахарным диабетом (СД) и почечной патологией подвержены высокому риску развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе и такого жизнеугрожающего состояния как фибрилляция предсердий. Интенсивный ежегодный прирост пациентов с СД, в основном, за счет популяции больных СД 2 типа (СД2), и диабетической нефропатией ставит перед исследователями новую цель по расширению ряда лекарственных препаратов с кардио- и нефропротективными эффектами для нивелирования остаточных рисков развития и прогрессирования хронической болезни почек и ССЗ у данной когорты пациентов. Одним из таких препаратов является финеренон — новый нестероидный селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов, гиперактивация которых опосредует процессы воспаления и фиброза в почках, ремоделирование сердца и изменение его структурных и электрических характеристик. В обзоре представлены результаты субанализа FIDELIO, посвященных механизму действия препарата, оценке эффективности финеренона, его сравнении с эффективностью терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 с уже доказанными органопротективными свойствами в отношении снижения риска развития событий почечной и сердечно-сосудистой конечных точек.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; хроническая болезнь почек; финеренон; нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов; нСАМКР; воспаление; фиброз

### FIDELIO STUDY: SIGNIFICANCE AND PLACE OF FINERENONE AS NONSTEROIDAL MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONIST IN THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES

© Minara S. Shamkhalova\*, Olga Yu. Sukhareva, Madina I. Yevloyeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Patients with diabetes mellitus and renal pathology are at high risk of developing end-stage kidney disease (ESKD) and cardiovascular disease (CVD), including atrial fibrillation as a life-threatening condition. The intense annual increase in patients with diabetes mellitus, mainly due to the patients with type 2 diabetes mellitus (T2D), and diabetic nephropathy sets a new goal for researchers to expand the range of drugs with cardio- and nephroprotective effects to offset the residual risks of development and progression of chronic kidney disease (CKD) and CVD in this cohort of patients. One of such drugs is finerenone — a novel selective non-steroidal *mineralocorticoid receptor (MR) antagonist (MRA)*, hyperactivation of which mediates renal inflammation and fibrosis, cardiac remodeling and changes in its structural and electrical characteristics. This review presents the results of the sub-analysis of FIDELIO devoted to the mechanism of drug action, the finerenone efficacy evaluation, its comparison with the efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists with already proven organoprotective properties with respect to reducing the risk of renal and cardiovascular endpoints.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; chronic kidney disease; finerenone; nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist; nsMRA; inflammation; fibrosis.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является важнейшей медико-социальной проблемой с уровнем фактической распространенности 9–11% от всего населения планеты [1, 2].

Хоть поражение почек и имеет «молчаливый» бессимптомный характер течения вплоть до поздних стадий, понимание колоссального негативного влияния ХБП не только на почечный, но и на сердечно-сосуди-

стый (СС) прогноз, сформировалось уже достаточно давно и определило потребность в инновационных препаратах с целью реализации концепции кардионепропротекции на практике [3, 4]. Однако в течение почти двух десятилетий, после определения соответствующих органопротективных эффектов у ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), ни один из изучаемых



препаратов не смог продемонстрировать влияние на прогрессирование ХБП, развившейся, в том числе, на фоне сахарного диабета 2 типа (СД2). Только с 2015 г. стали появляться обнадеживающие сигналы о возможных нефропротективных свойствах ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), полученные в крупных исследованиях по оценке влияния, а окончательно ситуация изменилась с 2019 г после публикации доказательств о наличии кардионефропротективных эффектов глифлозинов в исследованиях соответствующего дизайна. Данный успех в исследованиях инновационных препаратов был закреплен в 2020 году после обнародования результатов по применению первого нестероидного антагониста минералокортикоидных рецепторов (нсАМКР) финеренона, изучавшегося в популяции пациентов с ХБП и СД2 с целью кардионефропротекции [5, 6].

Минералокортикоидные рецепторы (МКР) вследствие своей вовлеченности в большое количество биологических процессов являются привлекательной мишенью в терапии многих заболеваний. Гиперактивация МКР, происходящая вследствие множества механизмов у пациентов с СД2, может способствовать прогрессивному поражению почек и сердца за счет стимулирования воспаления и фиброза. Кардионефропротективные эффекты финеренона, доказанные в двух исследованиях FIDELIO и FIGARO в популяции пациентов с ХБП и СД2, были достигнуты как раз за счет блокирования препаратом патологических эффектов гиперактивации МКР [7, 8, 9].

Исследования FIDELIO и FIGARO — дополняющие друг друга рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования III фазы. В FIDELIO включались пациенты с СД2 и ХБП, определенной на основании: соотношение альбумина/креатинина (А/Кр) мочи 30–<300 мг/г и расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 25–64 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или А/Кр мочи 300–5000 мг/г и рСКФ 25–74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. FIGARO также проводилось среди пациентов с СД2, но, преимущественно, с более ранними стадиями ХБП: А/Кр 30 — <300 мг/г и рСКФ 25–90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или А/Кр 30–5000 мг/г и рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Таким образом, данные исследования позволили изучить кардионефропротективный эффект инициации терапии финереноном у пациентов с СД2 и ХБП с альбуминурией с широкой амплитудой почечной функции (от рСКФ ≥25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до рСКФ ≤90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и продемонстрировать независимость данного эффекта как от уровня альбуминурии, так и от рСКФ в рамках объединенного анализа FIDELITY, включившего в себя более 13 000 пациентов из обоих исследований [6, 9, 10]. Представлен анализ результатов, полученных по итогу исследования FIDELIO среди пациентов с СД2 и ХБП в диапазоне значений рСКФ 25–74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что обусловило включение в исследование пациентов преимущественно с 3 и 4 стадиями ХБП (89% от общего количества пациентов) и альбуминурией: средний уровень рСКФ составил 44,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, средний уровень А/Кр мочи = 851 мг/г. Медиана наблюдения составила 2,6 года. Включенные пациенты также характеризовались средней длительностью СД2 равной 16,6 лет, средним уровнем гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) 7,7% на момент рандомизации. Большинство

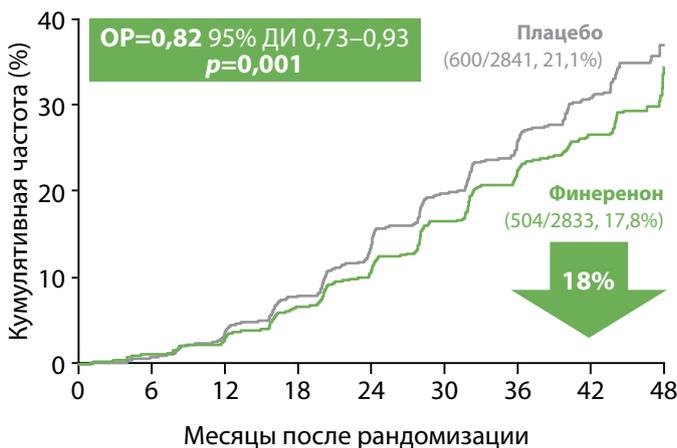
пациентов исходно имели сопутствующие заболевания в анамнезе: АГ — 97%, диабетическая ретинопатия — 46,8%, ССЗ — 45,9%, ИБС — 30%, ишемический инсульт — 12,1%, сердечная недостаточность — 7,7%. Все пациенты получали иАПФ (34,2% пациентов) или БРА (65,7% пациентов) — оптимизация терапии данными препаратами осуществлялась в течение 4–16 недель до рандомизации для достижения максимально переносимых дозировок. Таким образом, включенные пациенты характеризовались выраженной коморбидностью, что определяет интерес полученных результатов применимо к пациентам, наблюдаемым в реальной практике со значительным уровнем сопутствующей патологии. При этом у включенных пациентов также отмечался удовлетворительный контроль СД (ср. HbA<sub>1c</sub> = 7,7%) и АД (ср. систолическое АД (САД) = 138 мм рт.ст), что позволило снизить вклад данных нарушений в прогрессирование ХБП и развитие ССЗ и оценить степень клинического эффекта от действия финеренона на дополнительный патофизиологический путь полиорганного поражения [6].

В FIDELIO эффекты финеренона в отношении пациент-ориентированных исходов оценивались на основании первичной комбинированной почечной конечной точки (КТ) и основной вторичной комбинированной СС КТ. Финеренон значимо замедлял темпы прогрессирования ХБП, снижая на 18% риск развития событий первичной почечной КТ, включавшей время до развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН), устойчивого снижения рСКФ на ≥40% от исходного уровня или смерти от почечных причин (ОР=0,82; 95% ДИ 0,73–0,93, p=0,001). Кардиопротективный эффект финеренона выражался в значимом снижении на 14% риска развития событий основной вторичной СС КТ, включавшей время до развития СС-смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности (СН) (ОР=0,86; 95% ДИ 0,75–0,99, p=0,03) (рис. 1) [6].

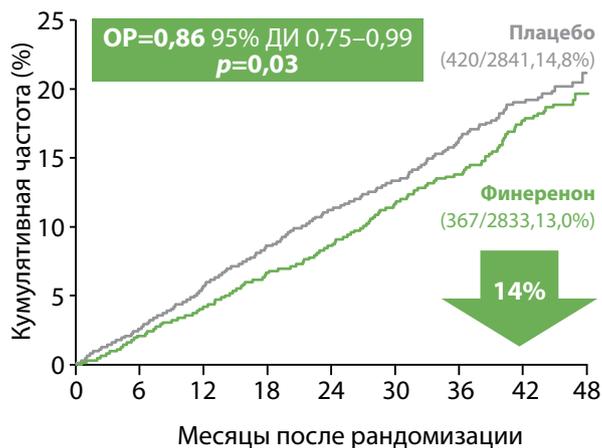
Кроме того, применение финеренона сопровождалось однонаправленным положительным эффектом в отношении других исследовательских конечных точек и суррогатных параметров, характеризующих функцию почек. Таким образом, в группе финеренона отмечалось [6]:

- снижение на 24% риска вторичной комбинированной почечной КТ (время до развития ТПН, устойчивого снижения рСКФ на ≥57% от исходного уровня или смерти от почечных причин; ОР=0,76 95% ДИ 0,65–0,90);
- уменьшение на 31% выраженности альбуминурии к 4-му месяцу (ОР=0,69; 95% ДИ 0,66–0,71);
- замедление на 1,31 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> темпов ежегодного снижения рСКФ (уменьшение хронического наклона кривой рСКФ от 4 месяцев до окончания исследований) по сравнению с контрольной группой, что может позволить сохранить лучшую функцию почек, отсрочив необходимость диализа на годы. Так, изменение хронического наклона кривой рСКФ в группе финеренона составило –2,66 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/в год (95% ДИ –2,96; –2,36), в группе плацебо составило –3,97 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/в год (95% ДИ –4,27; –3,66) (рис. 2). Значимый кардионефропротективный эффект финеренона, продемонстрированный в популяции

**Первичная конечная точка:**  
 время до развития ТПН, устойчивого снижения рСКФ на  $\geq 40\%$  от исходного уровня или смерти от почечных причин



**Основная вторичная СС конечная точка:**  
 время до смерти от СС причин, нефатального ИМ, нефатального инсульта или госпитализации по причине СН



Финеренон	2833	2607	1808	787	83
Плацебо	2841	2586	1758	792	82

2833	2688	2017	984	111
2841	2653	1969	951	115

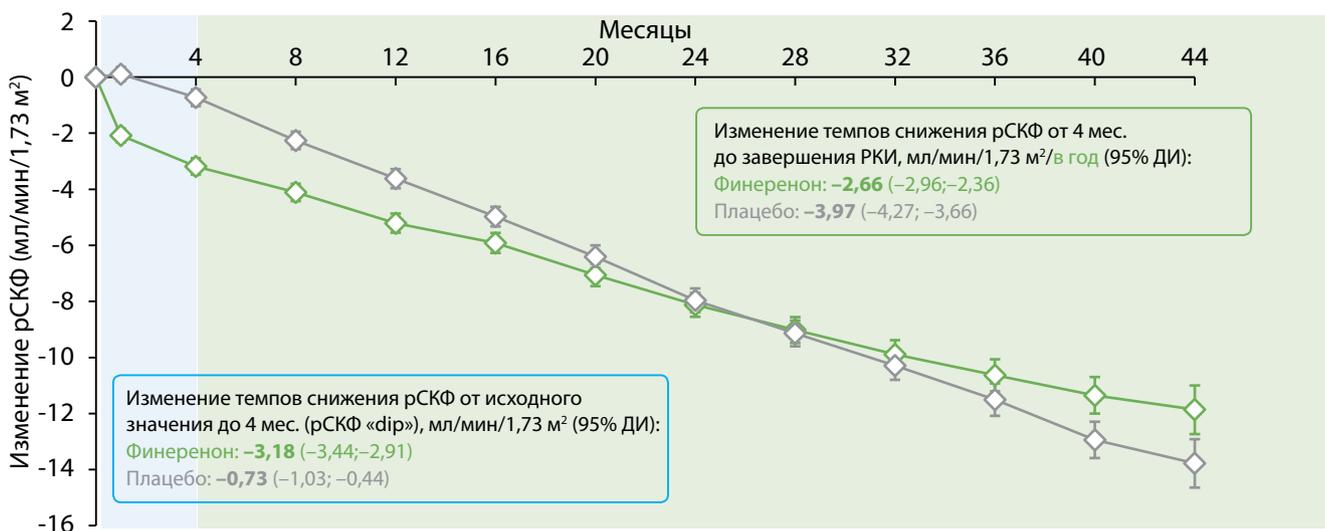
**Рисунок 1.** Основные результаты FIDELIO по первичной почечной и основной вторичной конечным точкам [6].

**Примечание.** ТПН — терминальная почечная недостаточность, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ИМ — инфаркт миокарда

пациентов с выраженной ХБП на фоне СД2 и на фоне получаемой терапии традиционными препаратами, влияющими на ренин-ангиотензиновую систему (иАПФ, БРА), определяет интерес к устойчивости данного эффекта в различных субпопуляциях пациентов, а значит определяет интерес к субанализам исследования FIDELIO.

В обсуждаемых ниже субанализах оценивалась согласованность эффектов лечения финереноном в разнообразных по клиническим характеристикам и сопутствующей терапии подгруппах пациентов. Дан-

ная согласованность и однородность терапевтических эффектов препарата оценивалась на основании проведения тестов взаимодействия с расчетом соответствующего 'p-value'. Для корректной интерпретации данного показателя важно понимать, что его значение  $>0,05$  указывает на отсутствие статистически значимых отличий в величине эффектов препарата между подгруппами пациентов, то есть соответствующие характеристики пациентов не влияют на эффективность изучаемого метода лечения, определяя целесообразность широкого применения препарата на практике.



Финеренон	2799	2722	2613	1870	867	336
Плацебо	2800	2720	2611	1846	844	339

**Рисунок 2.** Изменение расчетной скорости клубочковой фильтрации в группах финеренона и плацебо.

**Примечание.** РКИ — рандомизированное клиническое исследование

## СУБАНАЛИЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ FIDELIO

### Эффекты финеренона в зависимости от лабораторно-инструментальных показателей пациентов (рСКФ, А/Кр, HbA<sub>1c</sub>)

Большинство пациентов в исследовании FIDELIO имели выраженную ХБП 3 и 4 стадии. Распределение пациентов в зависимости от исходной рСКФ:  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 11,6%, 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 33,5%,  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 54,9%. Распределение пациентов в зависимости от исходной категории альбуминурии (А/Кр): 30–299 мг/г — 12,1%,  $\geq 300$  мг/г — 87,5%. Результаты FIDELIO продемонстрировали однонаправленность нефропротективного и кардиопротективного эффектов финеренона, независимо от исходных значений рСКФ и А/Кр, в отношении снижения рисков неблагоприятных событий соответствующих комбинированных КТ [6].

Другим показателем, представляющим интерес для практикующего специалиста, является альбуминурия и факт ее снижения на 31% на фоне терапии финереноном уже к 4-му месяцу. В FIDELIO, как и в ряде других наблюдений, общее количество неблагоприятных событий и СС катастроф возрастало с увеличением исходной альбуминурии, то есть среди пациентов с исходно большими значениями А/Кр отмечалась, в целом, большая частота неблагоприятных событий в течение исследования. Снижение альбуминурии является одним из косвенных (суррогатных) параметров, доступных для оценки в реальной практике и подкрепляющих факт наличия нефропротективного эффекта применяемого лекарственного препарата. В практических руководствах отмечена целесообразность достижения максимально возможного уменьшения А/Кр при терапии ХБП [11]. При этом субанализ результатов FIDELIO дополнительно продемонстрировал, что эффекты финеренона в отношении почечных и сердечно-сосудистых исходов не зависели не только от исходного уровня альбуминурии, но и не всегда определялись динамикой изменения альбуминурии к 4-му месяцу на фоне проводимой терапии финереноном. То есть, эффект финеренона в отношении снижения А/Кр не во всех случаях объяснял и определял наблюдаемый долгосрочный кардионефропротективный эффект препарата. Таким образом, эти данные дополняют доказательную базу о том, что альбуминурия не является параметром, определяющим и изменяющим профиль эффективности финеренона [11, 12, 13, 14].

Поскольку препарат финеренон изучался для применения у пациентов с ХБП на фоне СД2, на практике может вставать вопрос о целесообразности его назначения в клинических ситуациях пациентов, достигших или еще не достигших целевых значений HbA<sub>1c</sub>. Поскольку финеренон не обладает гипогликемическим свойством, его органопротективные эффекты были достигнуты за счет воздействия на другие механизмы повреждения почек и сердца и не зависели от уровня HbA<sub>1c</sub>. Субанализ за авторством P. Rossing и соавт. подтвердил, что эффект по первичной КТ наблюдался как у пациентов с HbA<sub>1c</sub>  $< 7,5\%$ , так и  $\geq 7,5\%$  (р для взаимодействия = 0,41). Аналогичный вывод

был сделан и для кардиопротективного эффекта финеренона (р для взаимодействия = 0,8). Эти данные говорят в пользу целесообразности раннего назначения препарата при ХБП на фоне СД2, не дожидаясь достижения целевых значений гликированного гемоглобина [15].

### Эффекты финеренона в отношении сердечно-сосудистых исходов

#### Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность (СН), ХБП и СД2 часто наблюдаются у одного пациента одновременно и способны утяжелять течение друг друга, ухудшая прогноз [16, 17]. Распространенность ХБП и СД2 у пациентов с СН крайне высока и может достигать 50% в популяции пациентов, включаемых в последние исследования по СН [18, 19].

В FIDELIO 436 (7,7%) пациентов имели в анамнезе СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) с бессимптомным течением (класс I по NYHA), СН с умеренным снижением ФВ (СНунФВ) или сохраненной ФВ (СНсФВ). Пациенты с симптоматической СНнФВ и имеющие показания для терапии стероидными АМКР не включались в исследование. В субанализе G. Filippatos и соавт. была продемонстрирована независимость органопротективного эффекта финеренона от наличия или отсутствия СН: р для теста взаимодействия составила 0,83 для первичной почечной КТ (подгруппа пациентов с СН в анамнезе: ОР=0,79; 95% ДИ 0,52–1,20; подгруппа без СН в анамнезе: ОР=0,83; 95% ДИ 0,73–0,94) и 0,33 для основной СС КТ (подгруппа пациентов с СН: ОР=0,73; 95% ДИ 0,50–1,06; подгруппа пациентов без СН: ОР=0,90; 95% ДИ 0,77–1,04). В общей популяции пациентов FIDELIO финеренон по сравнению с плацебо значительно снижал СС риски, в том числе риск первой и последующих госпитализаций по причине СН [20]. Эти результаты говорят в пользу применения финеренона для первичной и вторичной профилактики СН у пациентов с ХБП и СД2, что было также отмечено в рамках ежегодного конгресса Европейского общества кардиологов (ESC, European society of cardiologists) в 2023 году. На конгрессе были представлены обновленные рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической СН, в которых впервые выделен раздел по профилактике СН, и финеренон рекомендован (IA) для снижения частоты госпитализаций по поводу СН у пациентов с СД2 и ХБП [21].

#### Сердечно-сосудистые заболевания

Общеизвестные СС факторы риска, такие как артериальная гипертензия, ожирение, а также СС заболевания (ССЗ) могут являться дополнительными триггерами прогрессирования ХБП, утяжеляя прогноз и риски прогрессирования системной полиорганной дисфункции и смертности. Примерно половина пациентов (n=2605) в исследовании FIDELIO имели ССЗ в анамнезе, к которым относятся ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий, стеноз  $\geq 1$  главных коронарных артерий  $\geq 50\%$ , подтвержденный на основании ангио-

графии), ишемический инсульт, заболевание периферических артерий [22].

Согласно субанализу G. Filippatos и соавт., эффект финеренона в отношении снижения риска развития событий комбинированной СС КТ был однонаправленным во всех заранее определенных подгруппах и не зависел от ССЗ в анамнезе:  $r$  для теста взаимодействия составила 0,85 (подгруппа пациентов с ССЗ в анамнезе:  $OR=0,85$ ; 95% ДИ 0,71–1,01; подгруппа пациентов без ССЗ:  $OR=0,86$  95% ДИ 0,68–1,08). В отношении риска событий комбинированной почечной КТ эффект был позитивно однонаправленным и, при этом, более выраженным у пациентов с ССЗ в анамнезе:  $r$  для теста взаимодействия составила 0,016 (подгруппа пациентов с ССЗ в анамнезе:  $OR=0,70$ ; 95% ДИ 0,58–0,84; подгруппа без ССЗ в анамнезе:  $OR=0,94$ ; 95% ДИ 0,81–1,10) [22]. Эти результаты, дополненные данными из исследования FIGARO, формируют достоверную доказательную базу для финеренона по профилю эффективности его применения с целью профилактики развития и прогрессирования ССЗ, в том числе, у коморбидных пациентов с СД2 и ХБП на всем протяжении почечной функции. Вектор на профилактику развития заболеваний также прослеживается в обновленных рекомендациях ESC по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям, опубликованных в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета. Новые рекомендации включают специальный раздел, посвященный управлению рисками ССЗ у пациентов с ХБП и СД, в котором изложены аспекты скрининга и лечения. Важно отметить, что финеренон получил наивысшую рекомендацию класса IA по применению у пациентов с ХБП и СД2 для кардио-нефропротекции [23].

### Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена у больных ХБП и СД2. ХБП обычно сосуществует с АГ, а плохо контролируемое артериальное давление (АД) способствует прогрессированию ХБП [24, 25]. В рекомендациях ADA (American Diabetes Association) 2023 года по контролю СС заболеваний и рисков у пациентов с СД рекомендуется достижение целевых значений АД  $<130/80$  мм рт. ст. [26].

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) — иАПФ, БРА — рекомендуются в качестве препаратов первой линии для лечения АГ у пациентов с альбуминурической ХБП из-за их антигипертензивного и ренопротективного действия [24, 25, 27]. Известно, что неселективный и селективный АМКР (спиринолактон, эплеренон соответственно) эффективны для лечения резистентной гипертензии и улучшения почечных исходов, положительно влияя на уровень альбуминурии [28, 29, 30].

В общей популяции исследования FIDELIO базовые средние значения офисного САД и офисного диастолического АД (ДАД) составляли 138,0 ( $\pm 14,4$ ) мм рт. ст. и 75,8 ( $\pm 9,7$ ) мм рт. ст. соответственно [6].

Финеренон оказывал умеренное влияние на офисное АД у пациентов с ХБП и СД2 с максимальной разницей между подгруппами финеренона и плацебо в  $-3,84$  мм рт. ст. (95% ДИ, от  $-4,59$  до  $-3,10$ ) на 4-м месяце, что определило благоприятный эффект препарата

в отношении достижения целевых значений АД. Стоит отдельно отметить, что данный антигипертензивный эффект финеренона, характеризовавшийся большей выраженностью среди пациентов с большими значениями АД исходно, определил снижение потребности в антигипертензивных препаратах при приеме финеренона. Наибольшая разница в количестве пациентов, принимавших 4 или более антигипертензивных препарата, между группой финеренона и плацебо наблюдалась на 24 месяце и составила 47,4% и 53,4%, соответственно. Доля пациентов, достигших целевого офисного АД  $<140/90$  мм рт. ст. или  $<130/80$  мм рт. ст., была стабильно выше при приеме финеренона по сравнению с плацебо на протяжении всего исследования [31].

Эффект финеренона в снижении рисков первичных почечных и ключевых вторичных СС исходов по сравнению с плацебо был постоянным ( $OR$  0,82 [95% ДИ 0,73–0,93] и  $OR$  0,86 [95% ДИ 0,75–0,99] соответственно) и одинаковым во всех квартилях исходного офисного САД ( $r$  для взаимодействия, 0,87 и 0,78 соответственно) [31].

Дополнительный анализ показал, что лишь небольшая часть влияния ( $<14\%$ ) финеренона на почечные и СС исходы связана с влиянием на АД. Это может быть обусловлено краткосрочными натрийуретическими или гемодинамическими механизмами (включающими снижение гемодинамических стрессовых биомаркеров натрийуретического пептида В-типа и аминоконцевого натрийуретического пептида про-В-типа). В основе долгосрочных кардиоренопротективных эффектов финеренона, по-видимому, лежат иные механизмы, такие как уменьшение воспаления и фиброза [6].

Финеренон, как единственный представитель АМКР, был включен в клинические рекомендации по лечению АГ ESH 2023 (European Society of Hypertension) с наивысшим уровнем рекомендаций (1) и наивысшим уровнем доказательств (A) в два раздела, посвященные сочетанным патологиям — АГ и СД (раздел 18) и АГ и ХБП (раздел 19) Эксперты признают потенциал финеренона в достижении целевых значений АД у пациентов ХБП на фоне СД2 и трудно-контролируемыми показателями АД [32, 33].

### Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным типом аритмии, растущая распространенность которой существенно увеличивает риски инсульта и СН [34, 35]. ХБП и СД2 увеличивают риск возникновения ФП, а также связанных с ней заболеваемости и смертности [36].

Было показано, что как ХБП, так и СД2 вызывают структурное или электрическое ремоделирование предсердий, что, в свою очередь, может стать основой для развития ФП. Доклинические данные свидетельствуют о том, что повышение продукции альдостерона и гиперактивация МКР связаны со структурным ремоделированием сердца и могут также участвовать в патофизиологии ФП [37].

Согласно данным субанализа исходно в исследовании FIDELIO у 461 пациентов (8,1%) ранее была диагностирована ФП, однако, это не повлияло на профиль эффективности финеренона в снижении рисков неблагоприятных



Наличие ФП в анамнезе		ОР (95% ДИ) – финеренон vs плацебо		p
Риск возникновения ФП	Нет		<b>0,71 (0,53–0,94)</b>	<b>p=0,01164</b>
Риск прогрессирования ХБП <sup>a</sup>	Все пациенты		<b>0,82 (0,73–0,93)</b>	<b>p для взаимодействия =0,16</b>
	Нет		0,81 (0,71–0,91)	
	Да		1,13 (0,71–1,79)	
Риск ССЗ и смерти по причине ССЗ <sup>b</sup>	Все пациенты		<b>0,86 (0,75–0,99)</b>	<b>p=0,03</b>
	Нет		0,85 (0,73–0,99)	
	Да		0,88 (0,62–1,24)	<b>p для взаимодействия =0,85</b>

**Рисунок 3.** Эффекты финеренона в отношении риска развития фибрилляций предсердий и кардиоренальные эффекты в зависимости от наличия фибрилляций предсердий в анамнезе: а. Первичная комбинированная почечная конечная точка: время до развития терминальной почечной недостаточности, устойчивого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации на  $\geq 40\%$  от исходного уровня или смерти от почечных причин. б. Основная вторичная комбинированная СС КТ: время до смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности.

**Примечание.** МКР — минералокортикоидные рецепторы; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ФП — фибрилляции предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

событий со стороны почек и СС системы (р значение для взаимодействия: 0,16 и 0,85 соответственно) (рис. 3) [38].

Кроме того, финеренон значимо снижал риски возникновения ФП на 29% у пациентов с ХБП и СД2 по сравнению с плацебо (ОР: 0,71; 95% ДИ: 0,53–0,94; p = 0,0164) при медиане наблюдения в 2,6 года (см. рис. 3). Этот эффект становился заметным уже к 6-ому месяцу и сохранялся на протяжении всего исследования [38].

Потенциальным механизмом, объясняющим преимущества финеренона в отношении снижения риска развития ФП, является ослабление неблагоприятного ремоделирования предсердий, связанного с ХБП и/или СД2, за счет ингибирования избыточной активности МКР. Для пациентов с ХБП характерно повышение активности ангиотензин-превращающего фермента, увеличение выработки альдостерона и экспрессии МКР, что характеризует развитие избыточной активации РААС и приводит к гиперактивации МКР. Данный патологический механизм лежит в основе поражения органов-мишеней и нарушения их физиологического функционирования, в том числе у пациентов с СД2. Гиперактивация МКР может оказывать провоспалительное и профибротическое действие на почки, а также способствовать структурному и электрическому ремоделированию предсердий, объясняя наблюдаемую взаимосвязь между ХБП и ФП [37, 39].

Важно подчеркнуть, что финеренон характеризовался низкой частотой прекращения терапии или госпитализации вследствие гиперкалиемии, независимо от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний, таких как АГ, ФП, ССЗ атеросклеротического генеза или СН. Частота любых нежелательных явлений (НЯ), в том числе

серьезных, возникших на фоне лечения, была сопоставимой в группах финеренона и плацебо [38].

**Влияние финеренона на водно-электролитный гомеостаз**

За 2,6 года наблюдения у 597 из 2785 (21,4%) и 256 из 2775 (9,2%) пациентов в группах финеренона и плацебо соответственно развилась гиперкалиемия легкой степени тяжести ( $> 5,5$  ммоль/л). У 126 из 2802 (4,5%) пациентов в группе финеренона и у 38 из 2796 (1,4%) пациентов в группе плацебо была выявлена гиперкалиемия умеренной степени тяжести ( $> 6,0$  ммоль/л) [6].

Финеренон характеризовался низкой частотой прекращения терапии или госпитализации вследствие гиперкалиемии, независимо от исходной рСКФ. Прекращение лечения исследуемым препаратом вследствие гиперкалиемии зафиксировано у 64 (2,3%) пациентов в группе финеренона и 25 (0,9%) пациентов в группе плацебо. Госпитализация вследствие гиперкалиемии — у 40 (1,4%) и 8 (0,3%) больных соответственно. Возможное повышение  $[K^+]$  на фоне терапии финереноном не оказывало влияния на выраженность кардионефропротективного эффекта препарата во всех подгруппах пациентов с исходным  $[K^+] < 4,8$  ммоль/л,  $\geq 4,8$ – $5,0$  ммоль/л,  $> 5,0$  ммоль/л [6].

Важно обратить внимание на то, что в FIDELIO включали пациентов с выраженным снижением функции почек, являющимся значимым фактором риска развития гиперкалиемии. У 88,4% участников исследования рСКФ была  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При этом фармакокинетические и фармакодинамические особенности финеренона, вероятно, могут определять более низкий риск развития гиперкалиемии на фоне его применения по сравнению

со стероидными АМКР и предоставлять дополнительную возможность для контроля рисков гиперкалиемии путем регулярного мониторинга и временного прекращения терапии. Немаловажным аспектом применения финеренона, который был реализован в FIDELIO, и которому, вероятно, также целесообразно придерживаться на практике, была инициация терапии пациентам с уровнем  $[K^+]$   $<5,0$  ммоль/л. Это важное наблюдение, свидетельствующее о благоприятном и контролируемом профиле безопасности финеренона, поскольку полиморбидные пациенты с ХБП и СД2 представляют собой крайне сложную группу в связи с целым рядом ограничений в подборе терапии и ее переносимости [40].

Отдельно стоит отметить, что сопутствующий прием иНГЛТ-2 существенно снижал риски гиперкалиемии на 55% (ОР=0,45 95% ДИ 0,27–0,75;  $p = 0,0023$ ). Данный факт может определять дополнительную целесообразность реализации на практике рекомендованного подхода комбинированной терапии не только с точки зрения воздействия на разные мишени патогенеза ХБП на фоне СД2, но и для лучшего контроля риска гиперкалиемии [6].

**Эффекты финеренона в зависимости от сопутствующей терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, инсулином или любыми другими сахароснижающими препаратами**

С появлением новых лекарственных препаратов практическую важность представляют данные о возможности и целесообразности их совместного применения с уже используемыми терапевтическими опциями. С этой целью в ряде проведенных анализов исследования FIDELIO оценивалась однородность терапевтических эффектов и профиля безопасности финеренона у пациентов с ХБП и СД2 в зависимости от сопутствующей терапии иНГЛТ-2, агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), инсулином или любыми другими сахароснижающими препаратами [6].

Инсулины являются распространенной группой препаратов для применения в рамках сахароснижающей терапии у пациентов с СД2, в особенности у пациентов с умеренно и выражено сниженной почечной функцией, когда многие другие сахароснижающие терапевтические альтернативы могут быть гораздо менее эффективны [41]. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2023 доля пациентов с СД2, получающих препараты инсулинового ряда, значительна и составляет 19,2% [4]. Вследствие включения в FIDELIO пациентов с СД2 и, преимущественно, ХБП С3–С4 ( $N=5\ 674$ ) с высоким или очень высоким риском развития кардиоренальных событий, существенная доля из них получала инсулин на момент начала исследования ( $n=3\ 637$ ). По сравнению с пациентами, не находившимися на терапии инсулином ( $n=2\ 037$ ), эта подгруппа характеризовалась более высоким ИМТ, большей длительностью СД2 и более высокими значениями альбуминурии. При этом, исходные характеристики пациентов, получавших финеренон или плацебо, были хорошо сбалансированы в обеих подгруппах. Однонаправленность органопротективного эффекта финеренона прослеживалась независимо от получения пациентами терапии инсулином:  $p$  для теста взаимодействия составила 0,56 для первичной почечной КТ (подгруппа

с инсулином: ОР=0,85; 95% ДИ 0,73–0,98; подгруппа без инсулина: ОР=0,79; 95% ДИ 0,64–0,96) и 0,33 для основной СС КТ (подгруппа с инсулином: ОР=0,82; 95% ДИ 0,69–0,97; подгруппа без инсулина: ОР=0,95; 95% ДИ 0,74–1,23). Отдельно отмечено, что терапевтические эффекты, а также профиль безопасности финеренона не зависели от сопутствующей терапии любыми оральными сахароснижающими препаратами в принципе [41].

Ряд лекарственных препаратов, применяемых у пациентов с СД2 в рамках сахароснижающей терапии, продемонстрировали способность улучшать также и СС и почечные исходы. К примеру, арГПП-1 в соответствующих клинических исследованиях доказали способность снижать СС риски, а также продемонстрировали потенциал нефропротективного эффекта по итогу анализа результатов по вторичным КТ [42, 43, 44].

иНГЛТ-2 в спланированных исследованиях в популяции пациентов с ХБП на фоне СД2, помимо сахароснижающего эффекта, также характеризовались значимым снижением почечных и СС рисков. Полученные данные определили рекомендуемую широту применения данных лекарственных препаратов в практике [45, 46, 47]. Два проведенных субанализа FIDELIO за авторством P. Rossing и соавт. были призваны дать ответ на вопрос, влияет ли сопутствующая терапии арГПП-1 или иНГЛТ-2 на эффекты финеренона в отношении улучшения почечных и СС исходов у пациентов с ХБП и СД2 [48, 49].

По итогу субанализа по оценке эффектов финеренона в зависимости от проводимой терапии арГПП-1 на момент начала исследования была продемонстрирована независимость профилей эффективности и безопасности изучаемого нСАМКР у пациентов с ХБП и СД2. В исследовании FIDELIO 394 пациентов (6,9%) находилась на терапии арГПП-1 исходно: в группе финеренона — 189 пациентов (6,7%), в группе плацебо — 205 пациентов (7,2%). Однородность нефропротективного эффекта финеренона наблюдалась как на основании снижения А/Кр, так и на основании жестких КТ. Прием финеренона сопровождался снижением А/Кр на 37% среди пациентов, получавших арГПП-1 исходно, и на 31% у пациентов, не получавших сопутствующую терапию арГПП-1 на старте исследования. Финеренон способствовал значимому снижению риска почечных событий, которое не зависело от терапии арГПП-1, как по первичной почечной КТ ( $p$  для взаимодействия = 0,15), так и по вторичной почечной КТ ( $p$  для взаимодействия = 0,33). Эффект финеренона в отношении снижения риска событий основной вторичной комбинированной СС КТ был также однороден ( $p$  для взаимодействия = 0,51). Количество любых нежелательных явлений было сопоставимо между группами финеренона и плацебо, независимо от терапии арГПП-1, что свидетельствует о хорошей переносимости данной лекарственной комбинации [49].

Второй субанализ за авторством P. Rossing и соавт. доказал, что финеренон замедлял темпы прогрессирования ХБП и снижал риск СС событий у пациентов с ХБП и СД2, независимо от терапии иНГЛТ-2. На момент включения в FIDELIO 259 пациентов (4,6%) получали иНГЛТ-2 (124 (4,4%) в группе финеренона и 135 (4,8%) в группе плацебо), 328 пациентам (5,8%) терапия иНГЛТ-2 была инициирована в течение периода проведения исследования. Уменьшение альбуминурии, вследствие приема финеренона, наблюдалось независимо от сопутствующей терапии иНГЛТ-2

( $p$  для взаимодействия = 0,31). Таким образом, среди пациентов с ХБП и СД2, уже находившихся на терапии иНГЛТ-2 на момент начала исследований, прием финеренона также сопровождался выраженным уменьшением альбуминурии на 25%. Финеренон значимо и независимо ( $p$  для взаимодействия = 0,21) от терапии иНГЛТ-2 снижал риск событий первичной почечной КТ [48]. В свете начального снижения рСКФ («рСКФ dip»), характерного как для старта терапии иНГЛТ-2, так и финереноном, особый интерес могут также представлять результаты по вторичной комбинированной почечной КТ, которая включала время до развития ТПН, смерти от почечных причин, устойчивого снижения рСКФ на  $\geq 57\%$  от исходного уровня (первичная почечная КТ включала устойчивое снижение рСКФ на  $\geq 40\%$ ). Снижение рСКФ на  $\geq 57\%$  является эквивалентом удвоению сывороточного креатинина и более жесткой КТ по сравнению со снижением рСКФ на 40%, поскольку последняя может регистрировать ложные события вследствие «рСКФ dip» [50, 51]. Благоприятный эффект финеренона в отношении событий почечной КТ, включавшей снижение на 57%, был также однороден ( $p$  для взаимодействия = 0,54) для подгрупп пациентов с иНГЛТ-2 и без иНГЛТ-2 исходно (ОР=0,50 95% ДИ 0,12–1,99 и ОР=0,77 95% ДИ 0,65–0,91, соответственно). В отношении снижения СС рисков у пациентов с ХБП и СД2 (основная СС КТ) кардиопротективный эффект финеренона также не зависел от сопутствующей терапии иНГЛТ-2 ( $p$  для взаимодействия = 0,46). Частота любых НЯ была сходной между финереноном и плацебо, как среди пациентов получавших, так и не получавших иНГЛТ-2 исходно. Интерес представляет тот факт, что у пациентов, исходно получавших терапию иНГЛТ-2, частота развития гиперкалиемии была численно ниже в обеих группах (финеренон — 8,1%, плацебо — 3,0%), чем у пациентов, исходно не получавших иНГЛТ-2 (финеренон — 18,7%, плацебо — 9,3%). Частота случаев гиперкалиемии, имевших клинические последствия в виде прекращения терапии, была в целом нечастой (пациенты, получавшие иНГЛТ-2 исходно: финеренон — 0,8%, плацебо — 0,7%; без иНГЛТ-2 исходно: финеренон — 2,3%, плацебо — 0,9%) [48].

Представленные клинические данные по независимости органопротективного эффекта финеренона от сопутствующей терапии иНГЛТ-2, аргПП-1, инсулином или любыми другими сахароснижающими препаратами определяют целесообразность его независимого, в том числе совместного с другими препаратами, назначения пациентам с ХБП и СД2 с целью кардионефропротекции, достигаемой за счёт таргетного воздействия на дополнительный механизм полиорганного поражения [52, 53, 54, 55, 56]. В опубликованной работе Н.Л. Heerspink и соавт. проанализирован потенциал совместного назначения рекомендованной комбинированной болезнью-модифицирующей терапии (иРААС + иНГЛТ-2 + финеренон) пациентам с ХБП и СД2. Результаты по кумулятивному эффекту иНГЛТ-2 и финеренона при пожизненном применении данных препаратов были рассчитаны на основании результатов трех рандомизированных клинических исследований (РКИ) — FIDELIO, CREDENCE, DAPA-CKD. По итогу данного анализа авторы заключили, что совместное применение иНГЛТ-2 и финеренона в дополнение к стандартной терапии иАПФ/БРА может позволить снизить СС (госпитализация по причине СН; смерть по любой причине) и почечные риски (удвоение сывороточного креатинина, ТПН,

смерть от почечных причин) у пациентов с ХБП и СД2 до 2 раз (почечная КТ: ОР=0,50 95% ДИ 0,44–0,57; ГСН: ОР=0,52 95% ДИ 0,44–0,63; смерть по любой причине: ОР=0,75 95% ДИ 0,65–0,86). Эти результаты выражаются в потенциальной возможности отсрочивания наступления соответствующих почечных событий на 6,7 лет по сравнению со стандартной терапией иАПФ/БРА при инициации терапии пациентам в возрасте 50 лет [57].

#### Эффекты финеренона относительно эффектов иНГЛТ-2

Субанализ Р. Rossing и соавт. продемонстрировал независимость кардионефропротективного эффекта финеренона от сопутствующей терапии иНГЛТ-2, что, вероятно, обусловлено его отличным механизмом действия. Однако, со стороны практикующего врача может также вставать вопрос о величине эффекта нового лекарственного препарата относительно других, применяемых по соответствующему показанию. Как соотносится величина эффекта, который продемонстрировал финеренон у пациентов с ХБП и СД2 в исследовании FIDELIO, с величиной эффекта препаратов из класса иНГЛТ-2? [48]

Прямые сравнения значений результатов по конечным точкам разных рандомизированных клинических исследований (FIDELIO, CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) не смогут дать даже приблизительного ответа на данный вопрос вследствие наличия фундаментальных различий в дизайне исследований. Даже небольшие, на первый взгляд, отличия в популяциях пациентов, включенных в разные исследования, могут обуславливать разную величину исходного риска, а значит и разный конечный результат исследований. Отличия в методологии оценки результатов в разных РКИ разных препаратов (в т.ч. отличия в КТ и их компонентах) могут приводить к получению разных итоговых значений снижения риска развития какого-либо события и/или разной степени улучшения прогноза у пациентов. Таким образом, отличные друг от друга результаты разных исследований могут быть обусловлены разницей в критериях отбора пациентов, в методологии проведения и параметрах оценки результатов, а не большей эффективностью одних препаратов по сравнению с другими [58].

В рамках субанализа R. Agarwal и соавт. продемонстрировали степень влияния различий в дизайне FIDELIO и CREDENCE на выраженность терапевтического эффекта, что позволило соотнести результаты по снижению относительного риска неблагоприятных кардиоренальных исходов на фоне терапии финереноном и канаглифлозином. В рамках данного субанализа FIDELIO были последовательно скорректированы три ключевых отличия в дизайне FIDELIO и CREDENCE: первичная КТ, критерии включения ХБП (А/Кр, рСКФ), количество пациентов с СН исходно. Данная поэтапная корректировка наглядно продемонстрировала возможную степень влияния каждого из параметров дизайна исследования на величину наблюдаемого терапевтического эффекта и еще раз подтвердила невозможность прямого сравнения результатов разных исследований [58].

Так, при **прямом** сопоставлении результатов по первичной КТ исследований FIDELIO и CREDENCE говорилось бы о снижении относительного риска на 18% на финереноне (ОР=0,82; 95% ДИ 0,73–0,93;  $p=0,001$ ) и о снижении относительного риска на 30% на канаглифлозине (ОР=0,70; 95% ДИ 0,59–0,82;  $p=0,00001$ ) среди пациентов



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании механизма действия и профиля эффективности финеренон можно охарактеризовать как неотъемлемый и независимый компонент патогенетического лечения пациентов с ХБП и СД2, который реализует кардионефропротективный эффект за счёт таргетного воздействия на процессы воспаления и фиброза, опосредованные гиперактивацией МКР. Продемонстрированная в FIDELIO клиническая выраженность и однородность благоприятных кардио- и нефропротективных эффектов финеренона, вне зависимости от характеристик пациентов или сопутствующей терапии, определяют возможность широкого назначения препарата по зарегистрированному показанию пациентам с ХБП с альбуминурией на фоне СД2.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер». Компания «Байер» поддерживала техническую редакцию статьи.

**Участие авторов.** Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация данных, написание текста, окончательное утверждение для публикации рукописи; Евлюева М.И. — анализ полученных данных, коррекция текста.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. ISN. *Global Kidney Health Atlas*. 2023 [cited 06.12.2023]. Available from: <https://www.theisn.org/initiatives/global-kidney-health-atlas/>
2. 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)
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. Bakris G, Agarwal R, Anker S, 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>
7. Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С., Шамхалова М.Ш. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: новые мишени лекарственного воздействия // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 492–498. [Trubitsyna NP, Zaitseva NV, Severina AS, Shamkhalova MS. Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: new targets of medicine action. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):492–498. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12944>
8. Салухов В.В., Шамхалова М.Ш., Дуганова А.В. Кардиоренальные эффекты финеренона и его место в терапии хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Терапевтический архив*. — 2023. — Т. 95. — №3. — С. 261–273. [Salukhov VV, Shamkhalova MS, Duganova AV. Finerenone cardiorenal effects and its placement in treatment of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A review. *Therapeutic Archive*. 2023;95(3):261–273. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202152>
9. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474–484. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
10. 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>
11. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // *Нефрология*. 2021;25(5):10–82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology*. 2021;25(5):10–82. (In Russ.).]
12. Agarwal R, Anker S, Pitt B, et al. Association of urine albumin-to-creatinine ratio and its early change with cardiorenal outcomes in FIDELIO-DKD: A mediation analysis. Abstract PO2528. ASN; 2021.
13. Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых, 2022* [Russian Association of Endocrinologists. *Clinical recommendations. Type 2 diabetes in adults, 2022*. (In Russ.).]
14. Naaman S, Bakris G. Disclosures: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S281–S282. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-SDIS>
15. Rossing P, Burgess E, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes according to baseline HbA1c and Insulin Use: An analysis from the FIDELIO-DKD study. *Diabetes Care*. 2022;45(4):888–897. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-1944>
16. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(2):196–213. doi: <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1673>
17. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J*. 2014;35(7):416–418. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf515>
18. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2383–2392. doi: <https://doi.org/10.1002/ehjhf.2064>
19. Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, et al. Baseline Characteristics of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circ Heart Fail*. 2018;11(7):e004962. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004962>
20. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(6):996–1005. doi: <https://doi.org/10.1002/ehjhf.2469>
21. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627–3639. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
22. Filippatos G, Anker S, Agarwal R, et al. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation*. 2021;143(6):540–552. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898>

23. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
24. Ku E, Lee B, Wei J, et al. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(1):120-131, doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.044>
25. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(1):28-41. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.10.003>
26. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S191-S202. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S011>
27. Levey A, Astor B, Stevens L, et al. Chronic kidney disease, diabetes, and hypertension: what's in a name. *Kidney Int*. 2010;78(1):19-22, doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2010.115>
28. Williams B, MacDonald T, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-2068, doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)
29. Calhoun D, White W, et al. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(6):462-468, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2008.05.005>
30. Ouzan J, Pérault C, Lincoff A M, et al. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15(4Pt1):333-339. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(01\)02342-1](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(01)02342-1)
31. Ruilope L, 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>
32. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000003480>
33. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018;27(6):314-340, doi: <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177>
34. Xu J, Luc J, Phan K, et al. Atrial fibrillation: review of current treatment strategies. *J Thorac Dis*. 2016;8(9):E886-E900, doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.09.13>
35. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
36. Bohne L, Johnson D, Rose R, et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights. *Front Physiol*. 2019; 10: 135, doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00135>
37. Lavall D, Selzer C, Schuster P, et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *J Biol Chem*. 2014;289(10):6656-6668, doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.519256>
38. Filippatos G, Bakris G, Pitt B, et al. Finerenone reduces new-onset atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(2):142-152, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.079>
39. Reil J, Hohl M, Selejan S, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2098-2108, doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr266>
40. Schefold J, Filippatos G, Hasenfuss G, et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(10):610-623, doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.113>
41. Rossing P, Burgess E, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes according to baseline HbA1c and insulin use: An analysis from the FIDELIO-DKD study. *Diabetes Care*. 2022;45(4):888-897, doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-1944>
42. Marso S, Daniels G, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22, doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
43. Mann J, Ørsted D, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839-848, doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>
44. Marso S, Bain S, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844, doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
45. 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>
46. Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):22-31, doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7)
47. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, 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>
48. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, et al. Finerenone in predominantly advanced CKD and type 2 diabetes with or without sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy. *Kidney Int Rep*. 2021;7(1):36-45, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.10.008>
49. Rossing P, Agarwal R, Anker SD, et al. Efficacy and safety of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by GLP-1RA treatment: A subgroup analysis from the FIDELIO-DKD trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(1):125-134, doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14558>
50. Heerspink HJL, Jongs N, Neuen BL, et al. Effects of newer kidney protective agents on kidney endpoints provide implications for future clinical trials. *Kidney Int*. 2023;104(1):181-188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.03.037>
51. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD. A scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):84-104. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.06.009>
52. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S158-S190, doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S010>
53. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S191-S202, doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S011>
54. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Summary of revisions: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(S1):S5-S9, doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-Srev>
55. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Соловьева И.В. Финеренон — новый высокоселективный нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов для профилактики кардиоренальных осложнений у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа // *Эффективная фармакотерапия*. — 2023. — Т. 19. — №12. — С. 16-28. [Mkrumjan AM, Podachina SV, Solov'eva IV. Finerenon — novyy vysokoselektivnyy nesteroidnyy antagonist mineralokortikoidnykh receptorov dlja profilaktiki kardiorenal'nykh oslozhenenij u pacientov s hronicheskoj bolezn'ju pochek i saharnym diabetom 2 tipa. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2023;19(12):16-28. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-12-30-34>
56. Naaman SC, Bakris GL. Diabetic nephropathy: Update on pillars of therapy slowing progression. *Diabetes Care*. 2023;46(9):1574-1586, doi: <https://doi.org/10.2337/dci23-0030>
57. Heerspink HJL, Vart P, Jongs N, et al. Estimated lifetime benefit of novel pharmacological therapies in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A joint analysis of randomized controlled clinical trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2023;25(11):3327-3336. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15232>
58. Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, et al. Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CREDENCE results. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(7):1261-1269, doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab336>

59. Cherney D, Folkerts K, Mernagh P, et al. FC083: Finerenone and Canagliflozin in the Treatment of Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Matching-Adjusted Indirect Treatment Comparison of Fidelio-DKD and Credence. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(S3):3327-3336. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac115.003>
60. Ishak KJ, Proskorovsky I, Benedict A. Simulation and matching-based approaches for indirect comparison of treatments. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(6):537-549. doi: <https://doi.org/10.1007/s40273-015-0271-1>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***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](mailto:shamkhalova@mail.ru)

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

**Евлоева Мадина Иссаевна**, аспирант [Madina I. Yevloyeva, MD, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-9872>; eLibrary SPIN: 4887-5455; e-mail: [madevis\\_6@mail.ru](mailto:madevis_6@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Евлоева М.И. Исследование FIDELIO: значимость и место финеренона — нестероидного антагониста минералокортикоидных рецепторов в терапии пациентов с ХБП и СД2 // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 603-614. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13107>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Shamkhalova MS, Sukhareva OY, Yevloyeva MI. FIDELIO study: significance and place of finerenone as nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist in therapy of patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):603-614. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13107>

## СИСТЕМЫ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА С ОТКРЫТЫМ КОДОМ: ОПЫТ РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ



© В.В. Климонтов, К.С. Шишин

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

Системы автоматизированного введения инсулина с замкнутым контуром (АВИ-ЗК) и открытым кодом все чаще применяются в лечении сахарного диабета (СД). Не будучи официально одобренными, такие системы применяются пациентами в порядке собственной инициативы. Соответственно, медицинское сообщество имеет очень мало информации об удовлетворенности и потребностях пациентов, использующих некоммерческие системы АВИ-ЗК. Нами проведен анонимный Интернет-опрос российских пользователей систем АВИ-ЗК с открытым кодом. Девяносто пять респондентов сообщили об использовании систем AndroidAPS (60%), FreeAPS X (16,6%), Loop (10,5%), FreeAPS (5,3%), OpenAPS (3,2%), Omnia (2,1%). Длительность использования систем варьировала от 0,1 до 6 лет (медиана — 2,1 года). Средний уровень гликированного гемоглобина у пользователей составил 6,1% (до начала использования систем — 7,3%). Большинство респондентов отметили увеличение времени в целевом диапазоне (88%), уменьшение количества эпизодов гипогликемии (73%), улучшение качества сна (76%), общего самочувствия (73%), уменьшение уровня стресса (56%), улучшение социальной адаптации (56%) и уверенности в себе (69%) после начала использования системы. Девяносто (94%) участников опроса отметили повышение удовлетворенности лечением. Большинство респондентов (68%) считают себя продвинутыми пользователями гаджетов. Тем не менее у 79% пользователей возникали технические трудности при первичной настройке системы, у 46% возникают трудности в понимании настроек алгоритма/программы, 35% тратят много сил на изучение системы. О поддержке со стороны лечащего врача сообщили 27% респондентов, 35% отметили нейтральное отношение врача к использованию системы, в 18% случаев врач не был осведомлен о ее использовании. Все респонденты, за исключением двух затруднившихся с ответом, планируют продолжать использование систем. Таким образом, с точки зрения пациентов, системы АВИ-ЗК с открытым кодом оказывают положительный эффект на гликемический контроль и качество жизни. Медицинскому сообществу следует уделять больше внимания потребностям пациентов, использующих данные системы в лечении.

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

### OPEN SOURCE AUTOMATED INSULIN DELIVERY SYSTEMS: EXPERIENCE OF RUSSIAN PATIENTS

© Vadim V. Klimontov, Konstantin S. Shishin

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

Open source closed loop automated insulin delivery (CL-AID) systems are increasingly used in the treatment of diabetes. Not being officially approved, such systems are used by patients on their own initiative. Accordingly, the medical community has very little information about the treatment satisfaction and needs of patients that use these systems. We conducted an anonymous internet survey of Russian users of open source CL-AID systems. Ninety-five respondents reported using AndroidAPS (60%), FreeAPS X (16.6%), Loop (10.5%), FreeAPS (5.3%), OpenAPS (3.2%), and Omnia (2.1%). The duration of use of the systems ranged from 0.1 to 6 years (median 2.1 years). The mean HbA1c in users was 6.1% v.s. 7.3% on previous therapy. Most respondents reported an increase in Time in Range (88%), a decrease in the number of hypoglycemic episodes (73%), an improvement in the sleep quality (76%), general well-being (73%), social adaptation (56%) and self-confidence (69%), as well as a decrease in stress levels (56%) after switching to the systems. Ninety (94%) survey participants reported increase in the treatment satisfaction. The majority of respondents (68%) consider themselves advanced gadget users. However, 79% of them had technical difficulties when setting up the system for the first time, 46% had difficulty understanding the settings of the algorithm / program, and 35% spent a lot of effort studying the system. Support from the attending physician was reported by 27% of respondents, 35% noted the neutral attitude to the use of the system, and in 18% of cases the doctor was not aware of its use. All respondents, with the exception of two who found it difficult to answer, plan to continue using the system. Thus, from the patient's point of view, open source CL-AID systems have a positive effect on glycemic control and quality of life. The medical community should pay more attention to the needs of patients using these systems in treatment.

**KEYWORDS:** diabetes; automated insulin delivery; insulin delivery system; artificial pancreas; closed loop; open source

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В современных условиях, благодаря развитию техники и социальных коммуникаций, люди с сахарным диабетом (СД) могут участвовать в создании медицинских устройств и технологий лечения [1]. Примером могут являться системы автоматизированного введения инсулина с замкнутым контуром (АВИ-ЗК) и открытым кодом, которые все чаще применяются в лечении СД [2]. Собранные по принципу «сделай сам», эти системы объединяют инсулиновые помпы, устройства для непрерывного мониторинга глюкозы и алгоритмы, которые управляют скоростью введения инсулина с учетом уровня глюкозы и прочих параметров. Растущий объем данных указывает на то, что некоммерческие системы АВИ-ЗК (OpenAPS, AndroidAPS, Loop и другие) обеспечивают достижение высоких значений времени в целевом диапазоне при минимальном риске гипогликемии и повышают удовлетворенность лечением у больных СД 1 типа [3, 4].

Не будучи официально одобренными, системы АВИ-ЗК с открытым кодом применяются пациентами в порядке собственной инициативы [5]. Соответственно, для медицинского сообщества они во многом остаются terra incognita. Очень мало информации о том, какие пациенты используют данные системы, в какой степени использование систем удовлетворяет потребности пациентов и какие проблемы при этом остаются нерешенными.

## МЕТОДОЛОГИЯ

С целью изучения удовлетворенных и неудовлетворенных потребностей пациентов с СД 1 типа при использовании систем АВИ-ЗК с открытым кодом нами проведен Интернет-опрос российских пользователей таких систем. Опрос был создан с использованием Google forms. Ссылка на опрос была размещена в тематических группах по АВИ-ЗК в Telegram — отдельно по каждой из систем: AndroidAPS, FreeAPS X, Loop, Omnia (AIAPS), OpenAPS: <https://t.me/androidapsgroup>, <https://t.me/freeapsx>, <https://t.me/LoopAPS>, <https://t.me/aiaps>, [https://t.me/my\\_openaps](https://t.me/my_openaps). Данные группы созданы ак-

тивными участниками движения #WeAreNotWaiting [6] и являются основными группами по АВИ-ЗК в России.

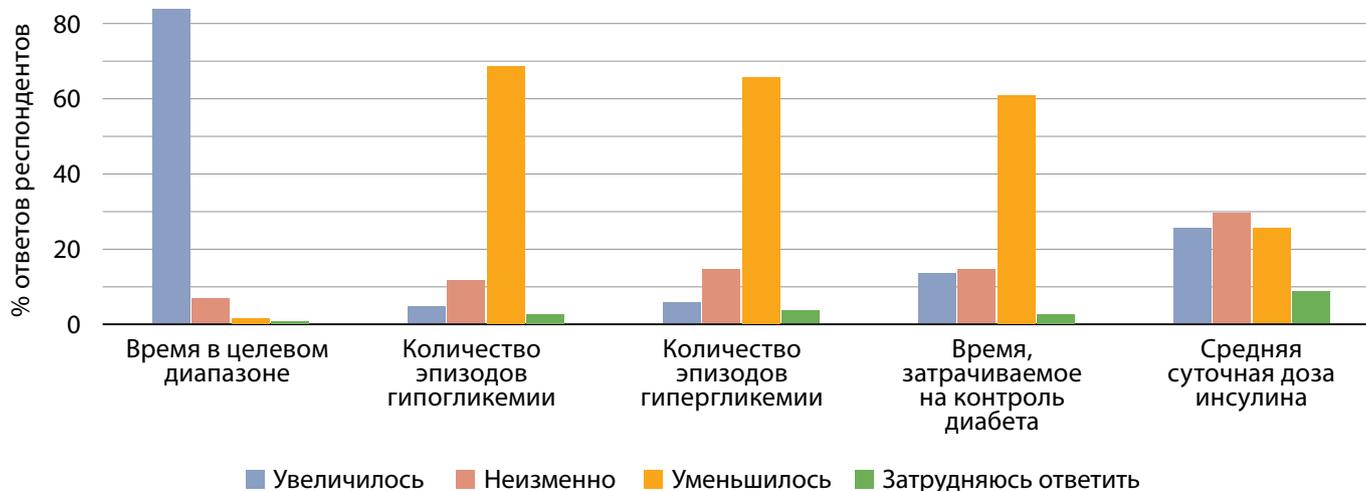
Опросник включал 22 вопроса. Помимо общей информации (пол, возраст, длительность СД), участникам предлагалось ответить на вопросы об опыте использования АВИ-ЗК с открытым кодом, динамике уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), суточной дозе инсулина, частоте эпизодов гипогликемии и кетоацидоза, общей удовлетворенности лечением и неудовлетворенных потребностях после перехода на лечение с использованием системы. Заполнение опроса проводилось анонимно. В случае использования АВИ-ЗК ребенком на вопросы анкеты отвечали родители.

Результаты опроса доступны по ссылке: [https://docs.google.com/forms/d/1LwP9ZW7S5KSbDpRyqPhXPEbhRHUWBLVAc54sOO7F8\\_Q/viewanalytics](https://docs.google.com/forms/d/1LwP9ZW7S5KSbDpRyqPhXPEbhRHUWBLVAc54sOO7F8_Q/viewanalytics).

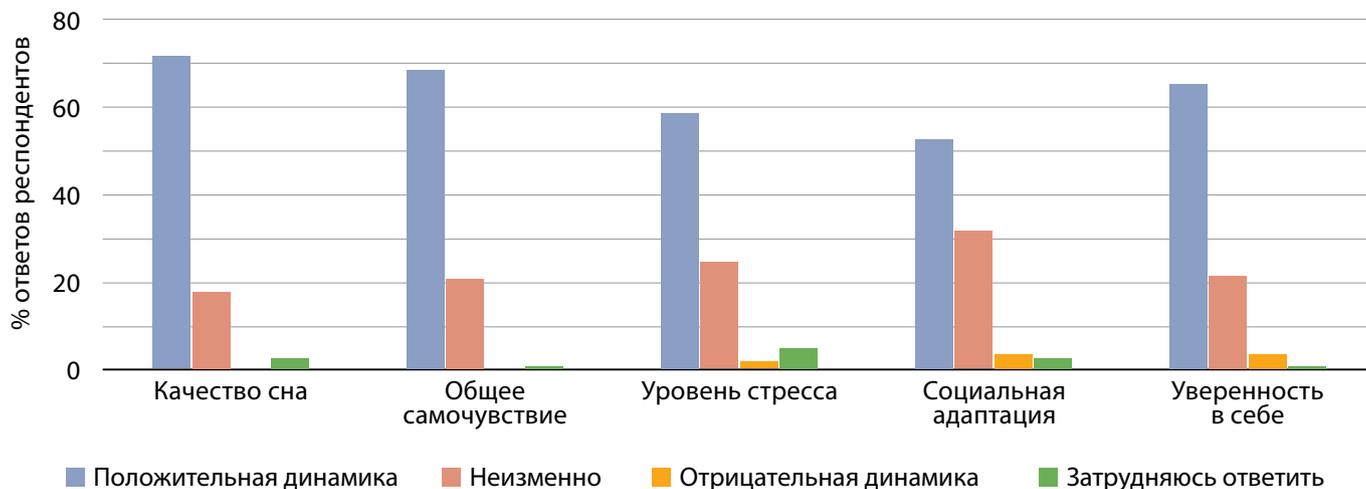
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На вопросы анкеты получены ответы 95 респондентов, 50 женского и 45 мужского пола. Возраст пациентов составил от 4 до 65 лет (медиана возраста — 27 лет; до 18 лет — 40 респондентов). Длительность СД варьировала от одного года до 45 лет (медиана — 12,5 года). Большинство пользователей до перехода на АВИ-ЗК использовали помповую инсулинотерапию (61 человек, 64,2%), другие перешли на АВИ-ЗК с режима многократных инъекций (31 пользователь, 32,6%). Длительность использования систем варьировала от 0,1 до 6 лет (медиана — 2,1 года). Более половины пользователей использовали AndroidAPS ( $n=57$ , 60%), остальные применяли FreeAPS X ( $n=16$ , 16,6%), Loop ( $n=10$ , 10,5%), FreeAPS ( $n=5$ , 5,3%), OpenAPS ( $n=3$ , 3,2%), Omnia ( $n=2$ , 2,1%).

Средний уровень  $HbA_{1c}$  перед переходом на АВИ-ЗК составил 7,3%, после перехода — 6,1%. Время в целевом диапазоне увеличилось у 88% пользователей ( $n=84$ ), у 7% ( $n=7$ ) осталось неизменным, у 2% ( $n=2$ ) — уменьшилось (рис. 1). У 73% ( $n=69$ ) пользователей уменьшилось количество эпизодов гипогликемии, у 13% ( $n=12$ ) этот показатель остался неизменным, у 5% ( $n=5$ ) — увеличился. У 12,6% ( $n=12$ ) опрошенных при применении



**Рисунок 1.** Динамика процента времени нахождения уровня глюкозы в целевом диапазоне, количества эпизодов гипо- и гипергликемии, количества времени, затрачиваемого на контроль сахарного диабета, среднесуточной дозы инсулина после перехода на лечение с использованием некоммерческих систем автоматизированного введения инсулина с замкнутым контуром. Представлено количество ответов респондентов



**Рисунок 2.** Динамика качества сна, общего самочувствия, уровня стресса, социальной адаптации, уверенности в себе после перехода на лечение с использованием некоммерческих систем автоматизированного введения инсулина с замкнутым контуром. Представлено количество ответов респондентов

систем АВИ-ЗК возникали эпизоды тяжелой гипогликемии, у 14% (n=13) — эпизоды тяжелой гипергликемии или кетоацидоза. Время, затрачиваемое на контроль диабета, уменьшилось у 61 пользователя (64%), у 14 (15%) — увеличилось, у 15 (16%) осталось неизменным. Среднесуточная доза инсулина у 32% (n=30) осталась неизменной, у 27% (n=26) — увеличилась, у 27% (n=26) — уменьшилась; 9% (n=9) затруднились ответить на данный вопрос. Медиана дозы до и после перехода осталась неизменной — 42 Ед.

Большинство пользователей отметили улучшение качества сна (n=72, 76%), общего самочувствия (n=69, 73%) при использовании системы (рис. 2). Более половины респондентов (n=59, 62%) отметили уменьшение уровня стресса, улучшение социальной адаптации (n=53, 56%) и уверенности в себе (n=66, 69%). У остальных данные показатели были неизменными либо (в единичных случаях, 4%) ухудшались. Девяносто (94%) участников опроса отметили повышение удовлетворенности результатами лечения с переходом на АВИ-ЗК.

По данным опроса, 65 (68%) пользователей считают себя продвинутыми пользователями гаджетов (имеют опыт использования и могут самостоятельно настраивать свои устройства), 15 (16%) — экспертами (имеют глубокие знания о технических аспектах работы гаджетов), 8 имеют минимальные навыки работы с гаджетами, а 5 увлечены технологиями или имеют обширные знания о гаджетах. Тем не менее у 75 (79%) пользователей возникали технические трудности при первичной настройке системы, из них 44 участника справились с трудностями, прибегнув к посторонней помощи, 31 справились самостоятельно.

Следующий вопрос был необязательным, по нему было получено 82 ответа. У 38 (46%) пользователей возникают трудности в понимании настроек алгоритма/программы, среди них 29 (35%) тратят много сил на изучение системы, но в итоге приходят к успеху, 7 (8%) продолжают использовать систему, несмотря на то, что не разобрались в некоторых настройках, 2% пациентов приходится очень тяжело, и пока не получается разобраться с настройками. Около половины пользователей (n=42, 51%) не испытывают трудностей в понимании настроек алгоритма, среди них 28 (34%) справляются сами (в т.ч. используя техническую документацию), 14 (17%) — с посторонней помощью.

О поддержке со стороны лечащего врача при использовании системы АВИ-ЗК сообщили 26 (27%) респондентов, 33 (35%) ответили, что лечащий врач к использованию системы относится нейтрально, в 17 (18%) случаях врач не осведомлен об использовании системы, в двух случаях — не поддерживает. Все респонденты, за исключением двух затруднившихся с ответом, планируют в дальнейшем продолжать использование системы АВИ-ЗК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов или родителей детей, использующих системы АВИ-ЗК с открытым кодом, отмечают положительный эффект применения систем на течение СД 1 типа (уровень  $HbA_{1c}$ , время в целевом диапазоне, частота эпизодов гипогликемии) и параметры качества жизни (качество сна, общее самочувствие, уровень стресса, социальная адаптация, уверенность в себе). Большинство пользователей АВИ-ЗК с открытым кодом обладают достаточными навыками работы с гаджетами, проявляют активность и заинтересованность в изучении систем АВИ-ЗК, однако около половины сталкиваются с трудностями в настройке систем и в понимании работы алгоритмов. Очевидна недостаточная осведомленность об использовании систем АВИ-ЗК со стороны лечащих врачей. Медицинскому сообществу следует уделять больше внимания потребностям пациентов, использующих данные системы в лечении.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.

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

**Участие авторов.** Климонтов В.В. — разработка концепции, составление опроса, анализ результатов, написание текста; Шишин К.С. — составление опроса, анализ результатов, написание текста.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. O'Donnell S, Cooper D, Chen Y, et al. Barriers to uptake of Open-Source automated insulin delivery Systems: Analysis of socioeconomic factors and perceived challenges of adults with type 1 diabetes from the OPEN survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;197(2):110235. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110235>
2. Шишин К.С., Климонтов В.В. Системы автоматизированного введения инсулина с открытым кодом: преимущества, ограничения и вызовы в лечении сахарного диабета // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 352-362. [Shishin KS, Klimontov VV. Open source automated insulin delivery systems: benefits, limitations and challenges in diabetes care. *Diabetes mellitus.* 2023;26(4):352-362. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13022>
3. Melmer A, Züger T, Lewis DM, et al. Glycaemic control in individuals with type 1 diabetes using an open source artificial pancreas system (OpenAPS). *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(10):2333-2337. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13810>
4. Knoll C, Peacock S, Wäldchen M, et al. Real-world evidence on clinical outcomes of people with type 1 diabetes using open-source and commercial automated insulin dosing systems: A systematic review. *Diabet Med.* 2022;39(5):e14741. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14741>
5. Murray JA, Clayton MF, Litchman ML. Health care provider knowledge and perceptions of FDA-Approved and Do-It-Yourself automated insulin delivery. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(6):1017-1021. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296819895567>
6. Litchman ML, Walker HR, Fitzgerald C, et al. Patient-driven diabetes technologies: sentiment and personas of the #WeAreNotWaiting and #OpenAPS Movements. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(6):990-999. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820932928>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор [Vadim V. Klimontov, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2 [address: 22 Timakov str., 630060 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; Researcher ID: R-7689-2017; Scopus Author ID: 8295977000; e-mail: klimontov@mail.ru

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

## ЦИТИРОВАТЬ:

Климонтов В.В., Шишин К.С. Системы автоматизированного введения инсулина с открытым кодом: опыт российских пациентов // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 615-618. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13033>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV, Shishin KS. Open source automated insulin delivery systems: experience of russian patients. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(6):615-618. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13033>

## НАЦИОНАЛЬНЫЙ СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ: МЕСТО ИНГИБИТОРОВ ДПП-4 В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© М.В. Шестакова<sup>1</sup>, Г.Р. Вагапова<sup>2</sup>, О.К. Викулова<sup>1</sup>, Г.Р. Галстян<sup>1</sup>, Т.Ю. Демидова<sup>3</sup>, Е.Н. Дудинская<sup>3</sup>, Т.П. Киселева<sup>4</sup>, А.М. Мкртумян<sup>5</sup>, Н.А. Петунина<sup>6</sup>, О.Н. Ткачева<sup>3</sup>, В.В. Фадеев<sup>6</sup>, Ю.Ш. Халимов<sup>7</sup>, Е.А. Шестакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия, Казань

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>4</sup>Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

<sup>5</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

<sup>6</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

<sup>7</sup>Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург

Ежегодный рост распространенности сахарного диабета 2 типа (СД2) подчеркивает актуальность поиска новых возможностей лечения заболевания наряду с необходимостью регулярного пересмотра зарекомендовавших себя терапевтических решений. На сегодняшний день ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4, глиптины) являются эффективной и безопасной сахароснижающей терапией, которая входит в современные стандарты лечения СД2. В 2022 г. доступность данной группы препаратов для российских пациентов значительно повысилась. Это обстоятельство стало предпосылкой проведения Национального Совета Экспертов при участии членов Российской ассоциации эндокринологов. Задачей Совета стало определение места иДПП-4 в лечении пациентов с СД2 в 2023 г. В рамках заседания Совета эксперты обобщили доказательную базу иДПП-4 с учетом последних научных данных и определили оптимальные клинические портреты пациентов для применения иДПП-4 в соответствии с обновленными национальными рекомендациями.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ингибиторы ДПП-4; сахарный диабет 2 типа; глиптины; ситаглиптин

### NATIONAL COUNCIL OF EXPERTS: THE PLACE OF DPP-4 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Marina V. Shestakova<sup>1</sup>, Gulnar R. Vagapova<sup>2</sup>, Olga K. Vikulova<sup>1</sup>, Gagik R. Galstyan<sup>1</sup>, Tatiana Y. Demidova<sup>3</sup>, Ekaterina N. Dudinskaya<sup>3</sup>, Tatiana P. Kiseleva<sup>4</sup>, Ashot M. Mkrtyumyan<sup>5</sup>, Nina A. Petunina<sup>6</sup>, Olga N. Tkacheva<sup>3</sup>, Valentin V. Fadeev<sup>6</sup>, Yuriy S. Khalimov<sup>7</sup>, Ekaterina A. Shestakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>5</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>6</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>7</sup>Health Committee of the Government of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia

The annual increase in the prevalence of type 2 diabetes mellitus emphasizes the relevance of the search for new treatment options, along with necessity for regular review of proven therapeutic solutions. Today, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i, gliptins) are effective and safe hypoglycemic therapy, which is included in modern standards of treatment of type 2 diabetes. In 2022, the availability of this group of drugs for Russian patients has significantly increased. This circumstance became a prerequisite for holding a National Council of Experts with the participation of members of the Russian Association of Endocrinologists. The task of the Council was to determine the place of DPP-4i in the treatment of patients with type 2 diabetes in 2023. During the meeting of the Council, experts summarized the evidence base of DPP-4i taking into account the latest scientific data and determined the optimal clinical portraits of patients for the use of DPP-4i in accordance with updated national recommendations.

**KEYWORDS:** DPP-4 inhibitors; type 2 diabetes mellitus; gliptins; sitagliptin

16 марта 2023 г. состоялось заседание Национального Совета Экспертов, посвященное обсуждению современной позиции ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4, глиптинов) в терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Экспертный Совет прошел под председательством академика РАН, профессора, д.м.н. М.В. Шестаковой.

В рамках заседания Экспертного совета был проведен детальный обзор доказательной базы по иДПП-4 на примере ситаглиптина (профессор, д.м.н. А.М. Мкртумян), определено место данной группы препаратов в структуре назначений в РФ по данным Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД) в РФ (д.м.н. О.К. Викулова), обсуждены возможности инициации терапии ситаглиптином в комбинации с метформином: предпосылки, портрет пациента, оценка эффективности старта двойной комбинацией (д.м.н. Е.А. Шестакова), рассмотрены возможности применения иДПП-4 в разных периодах жизни пациентов (совместный доклад член-корреспондента РАН, профессора, д.м.н. О.Н. Ткачевой и д.м.н. Е.Н. Дудинской). На заседании Совета экспертов прошло продуктивное и многоплановое обсуждение рекомендованных и перспективных направлений применения иДПП-4 в клинической практике и расширения возможностей использования данной группы препаратов за счет европейского дженерика ситаглиптина — Асиглия® и его фиксированной комбинации с метформином — Асиглия®Мет.

Открывая заседание Совета, академик РАН, профессор, д.м.н. М.В. Шестакова актуализировала проблему роста распространенности СД по всему миру, включая Российскую Федерацию. Отмечено, что число пациентов с СД в мире к концу 2021 г. превысило 537 млн человек. По данным ФРСД, в РФ на 01.01.2023 г. на диспансерном учете состояли 4 962 762 человека (3,42% населения), из них 92,3% — с СД2. Однако, исходя из данных российского эпидемиологического исследования NATION, реальная численность пациентов с СД2 в РФ ожидается на уровне 10–11 млн человек [1]. Согласно данным ФРСД, в состоянии оптимальной компенсации СД2 (лабораторный показатель гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) <7%) в 2022 г. находились лишь 42,2% пациентов [2]. В связи с тем, что большинство пациентов не достигают целевых значений гликемии и остаются в зоне высокого риска развития сосудистых осложнений, актуальной остается задача компенсации пациентов с СД2 с дебюта заболевания. Оптимизация подходов к лечению пациентов с СД2 остается актуальной задачей.

В рамках доклада профессора, д.м.н. А.М. Мкртумяна отмечено, что ситаглиптин является первым иДПП-4, зарегистрированным в РФ. Клиническое исследование эффективности и безопасности ситаглиптина было завершено в 2006 г. [3]. С этого момента ситаглиптин был изучен в множестве клинических испытаний: по результатам метаанализа 18 рандомизированных клинических исследований ситаглиптин в монотерапии позволяет не только значительно снижать уровень  $HbA_{1c}$  в среднем на 0,74%, но и улучшать функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, определенную с помощью показателя НОМА-В [4]. В метаанализе было подтверждено важное преимущество ситаглиптина как представителя иДПП-4, заключающееся в отсутствии гипогликемий и других тяжелых нежелательных явлений на фоне его назначения [5].

Для большинства представителей иДПП-4 были получены данные относительно сердечно-сосудистой безопасности в масштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. В исследовании TECOS была доказана кардиоваскулярная безопасность ситаглиптина в группе пациентов с подтвержденными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ACC3): по результатам ситаглиптин не повышал частоту случаев смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии [6]. Кардиоваскулярная безопасность саксаглиптина была изучена в исследовании SAVOR-TIMI среди пациентов с ACC3 и/или наличием факторов риска. Следует обратить внимание на то, что количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в группе саксаглиптина оказалось на 27% больше, чем в группе плацебо [7]. Кардиоваскулярная безопасность алоглиптина изучена в исследовании EXAMINE среди пациентов с недавними инфарктом миокарда или госпитализацией по поводу нестабильной стенокардии [8], линаглиптина — в исследованиях среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском CARMELINA (плацебо-контролируемое) [9] и CAROLINA (в сравнении с глимепиридом) [10]. Таким образом, в большинстве исследований иДПП-4 продемонстрировали безопасность, т.е. отсутствие повышения сердечно-сосудистого риска. Было обращено внимание, что к благоприятным эффектам иДПП-4 можно отнести возможность применения на любой стадии хронической болезни почек (ХБП) с тем лишь условием, что для большинства иДПП-4 при ХБП С3б-5 необходима коррекция дозы препарата.

В заключение своего выступления проф. А.М. Мкртумян отметил высокий уровень доказательной базы, который мы имеем на сегодняшний день по группе иДПП-4: препараты изучены в ходе множества контролируемых рандомизированных исследований и пострегистрационных исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики, а большинство представителей соответствуют критериям кардиоваскулярной безопасности и исходов лечения в различных популяциях пациентов по всему миру [6–15]. Препараты неизменно демонстрируют эффективность и хорошую переносимость в монотерапии и в комбинированной терапии с другими противодиабетическими средствами, а также отсутствие влияния на массу тела и низкий риск гипогликемии во всех популяциях пациентов с СД2 [16–18]. иДПП-4 также тщательно изучены с точки зрения механизма действия, особенно в контексте различных показаний и клинического применения в субпопуляциях, представляющих интерес и имеющих важное значение [19, 20].

В следующем выступлении Совета экспертов д.м.н. О.К. Викулова охарактеризовала место иДПП-4 в структуре назначений и представила данные ФРСД в РФ. Самая частая стартовая комбинация сахароснижающих препаратов в РФ представлена метформином и производными сульфонилмочевины (ПСМ). По состоянию на конец 2022 г. частота назначения комбинации метформин + ПСМ составляла 71,42%, а комбинации метформин + иДПП-4 — 16,75% [2]. В период с 2010 по 2022 гг. назначение иДПП-4 в различных комбинациях возросло с 0,3 до 13,3%, однако все еще значительно уступает ПСМ.

Продолжая тему применения иДПП-4 в дебюте СД2, д.м.н. О.К. Викулова отметила, что, по данным ФРСД, в РФ проблемой лечения пациентов с СД2 остается недостаточная интенсификация терапии: 41,6% пациентов продолжают получать 1 сахароснижающий препарат, лишь 5,8% пациентов получают 3-компонентную сахароснижающую терапию [2]. В дебюте заболевания частота назначения монотерапии еще выше — 56%, двойной комбинации — 31%. С учетом принятой в клинических рекомендациях тактики постепенной интенсификации терапии такое распределение частот назначения моно- и комбинированной терапии допускается на старте заболевания, однако монотерапия превалирует и при более длительном течении СД2. Так, у пациентов с длительностью СД2 от 1 до 2 лет монотерапия сохраняется в 57% случаев, от 3 до 5 лет — в 53%, от 6 до 8 лет — в 48%, от 9 до 11 лет — в 39%. Даже у пациентов с длительностью заболевания более 20 лет монотерапия представлена в 26% случаев.

Важным показателем эффективности иДПП-4, в том числе в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, является доля пациентов, достигших целевых показателей  $HbA_{1c}$ . По данным ФРСД, уровень  $HbA_{1c}$  на различных схемах терапии иДПП-4 в 2022 г. в среднем составил 7,2%; доля лиц, достигших  $HbA_{1c}$  менее 7%, составила 48%. При этом самой эффективной оказалась комбинация иДПП-4 с метформином: доля лиц, достигших  $HbA_{1c}$  менее 7%, составила 55% (рис. 1) [21].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 8 международных непатентованных наименований (МНН), которые относятся к иДПП-4: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, гозоглиптин, гемиглиптин, эвоглиптин. Было отмечено, что широкому внедрению класса иДПП-4 мешало то обстоятельство, что длительное время эти препараты позиционировались в клинических рекомендациях как имеющие высокую стоимость. Вместе с тем доступность иДПП-4 постепенно увеличивается, что связано с выходом дженерических препаратов на российский рынок. Появление в 2022 г. ситаглиптина от компании КРКА — Асиглия® и фиксированной комбинации ситаглиптина и метформина — Асиглия®Мет благодаря своей доступной стоимости существенно расширило возможности применения класса иДПП-4 в реальной клинической практике.

В следующем выступлении д.м.н. Е.А. Шестакова остановилась на вопросах инициации терапии ситаглиптином в комбинации с метформином, подробно обсудив предпосылки, портрет пациента, оценку эффективности старта терапии двойной комбинацией. С 2021 г. в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» предложен вариант начальной интенсификации сахароснижающей терапии, заключающийся в том, что для пациентов в дебюте СД2 стало возможным назначение не монотерапии, а комбинации препаратов [22]. Доказательной базой для такой рекомендации являлось исследование VERIFY, по результатам которого эффективность стартовой комбинации вилдаглиптина с метформином по достижению и удержанию  $HbA_{1c} < 7\%$  значительно превышала эффективность отложенного добавления вилдаглиптина к монотерапии метформином [23]. Эта позиция была укреплена в теку-

щем издании «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2023 г., где в разделе «Персонализация выбора сахароснижающих препаратов» выделена группа пациентов в дебюте СД2. В этой группе комбинация метформин + иДПП-4 указана как имеющая преимущества для долгосрочного гликемического контроля за счет сохранения инсулин-секретирующей функции [24]. Таким образом, класс иДПП-4 является одним из приоритетных для раннего назначения у пациентов с СД2.

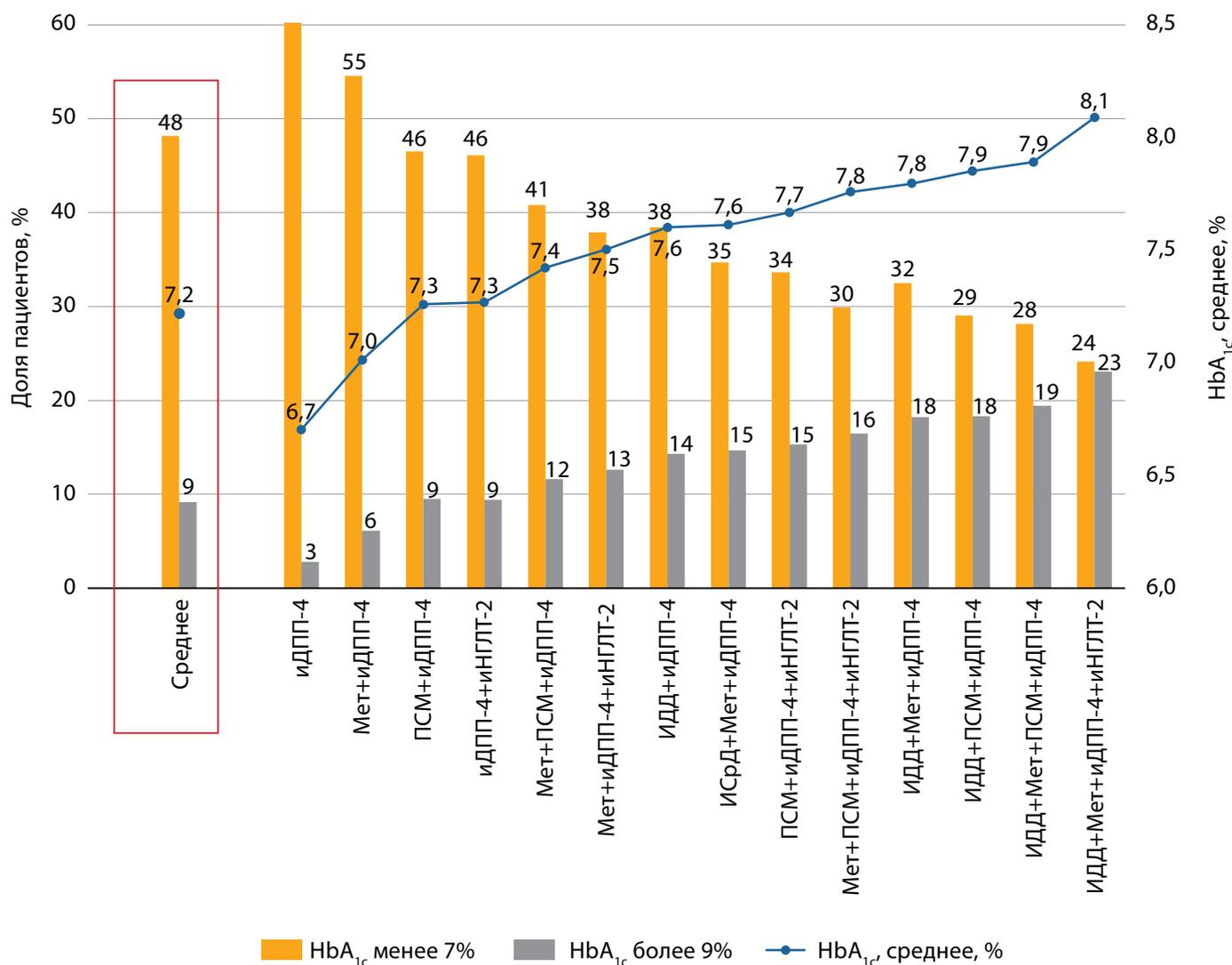
Д.м.н. Е.А. Шестакова отметила, что стартовая комбинированная терапия метформином и иДПП-4 позволяет активировать эффект «позитивной метаболической памяти», заключающийся в достижении и удержании оптимального контроля гликемии с дебюта заболевания, что приводит к снижению темпов прогрессирования СД2 и потребности в интенсификации сахароснижающей терапии [25]. Это является важным отличием данной комбинации от комбинации метформина и ПСМ. В исследовании, посвященном оценке долгосрочной эффективности обеих комбинаций, было показано, что сочетание метформина и иДПП-4 позволяет обеспечивать более надежный контроль гликемии по сравнению с ПСМ [26].

В заключение доклада д.м.н. Е.А. Шестакова подчеркнула, что достоинством стартовой комбинации метформина и иДПП-4 является ее универсальность с точки зрения дальнейшей интенсификации терапии. При необходимости добавления третьего препарата фиксированную комбинацию метформин и иДПП-4 можно сочетать с ингибиторами натрий-глюкозного транспортера 2 типа (иНГЛТ2), пиоглитазоном, ПСМ, а также базальным инсулином [24].

Возможности применения иДПП-4 в разных периодах жизни стали темой обсуждения доклада с совместным авторством член-корреспондента РАН, профессора, д.м.н. О.Н. Ткачевой и д.м.н. Е.Н. Дудинской. Распространенность СД2 в РФ начинает постепенно возрастать после 45 лет, в группе лиц 60–64 года составляет 11,66%, к возрасту 65–69 лет достигает максимума — 13,63% и далее до 80 лет сохраняется в диапазоне до 12,3% [1]. Среди лиц пожилого возраста наличие СД2 и применение сахароснижающей терапии сопряжены с рядом проблем. Пожилые люди подвержены высокому риску полипрагмазии, когнитивных нарушений, депрессии и распространенных гериатрических синдромов, таких как недостаточность питания, старческая астения, нарушения сна, падения и др. [27, 28]. У пациентов с СД2 пожилого возраста как гипер-, так и гипогликемия повышают риск когнитивных нарушений и деменции [29]. Поэтому, согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», к терапии пожилых людей с СД2 предъявляются следующие требования:

- минимальный риск гипогликемий;
- отсутствие нефро-, гепато- и кардиотоксичности;
- отсутствие взаимодействия с другими препаратами;
- удобство применения [24].

Д.м.н. Е.Н. Дудинская подчеркнула, что этим критериям полностью отвечают иДПП-4, делая их более привлекательными препаратами для назначения в пожилом возрасте, чем ПСМ [30, 31].



**Рисунок 1.** Уровень гликированного гемоглобина на различных схемах терапии ингибиторами дипептидилпептидазы 4 типа в Российской Федерации на дату 01.01.23 г. (Данные Федерального регистра сахарного диабета).

**Примечание.** идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа; Мет — метформин; ПСМ — производные сульфонилмочевины; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа; ИДД — инсулин длительного действия; ИСрД — инсулин средней продолжительности действия

Ситаглиптин активно изучался у пациентов пожилого возраста. По результатам одного из недавних мультицентровых рандомизированных исследований, добавление ситаглиптина позволяло достигать целевого значения HbA<sub>1c</sub> < 7,4% у 69,4% пациентов через 6 мес лечения, что значительно больше, чем при добавлении плацебо [32]. Важно отметить, что назначение ситаглиптина в этой группе не сопровождалось увеличением числа нежелательных явлений.

Для пожилых пациентов характерно ускорение процессов «сосудистого старения». К этому явлению относятся изменения стенки артерий, которые включают в себя повышение жесткости артерий, увеличение толщины стенки артерий (в первую очередь за счет утолщения интимы), появление признаков субклинического атеросклероза, эндотелиальную дисфункцию. Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что нарушения углеводного обмена способствуют ускоренным изменениям сосудистой стенки [33]. Для класса идПП-4 описана способность влиять на процессы «сосудистого старения» [34]. Возможного положительно влияния идПП-4 на характеристики сосудистой стенки

можно ожидать у пациентов с исходно высоким уровнем HbA<sub>1c</sub> за счет улучшения контроля гликемии [35].

В заключение заседания, в ходе обсуждения, эксперты обобщили основные положения и выводы.

По данным ФРСД, в РФ идПП-4 пока остаются резервными препаратами при первоначальной монотерапии и двойной комбинированной терапии СД2. Вместе с этим, текущие клинические рекомендации говорят о значимой пользе раннего применения этого класса препаратов в комбинации с метформином. Способность фиксированной комбинации метформина и идПП-4 длительно удерживать контроль гликемии вывела эту терапию в приоритетную для назначения пациентам с СД2 **в дебюте заболевания**.

Также идПП-4 предпочтительны к применению **у лиц пожилого и старческого возраста**. Первоочередную проблему в данной группе пациентов представляют гипогликемии, которые не только увеличивают риск развития осложнений, но и ухудшают функциональный статус пациента, снижают его автономность и когнитивное здоровье. Более того, наличие полиморбидности у пациента зачастую приводит к возникновению

противопоказаний к применению тех или иных препаратов. Поэтому у лиц в возрасте старше 60 лет выбор препарата основан на максимальной безопасности и умеренном сахароснижающем потенциале. Препараты из группы иДПП-4 характеризуются преимуществами, важными для пожилых пациентов: обладают наиболее благоприятным профилем безопасности, в том числе в отношении развития гипогликемии, и возможностью применения при любой стадии ХБП, не увеличивают массу тела, риск сердечно-сосудистых событий. Они являются более предпочтительными препаратами по сравнению с ПСМ для интенсификации терапии у пожилых людей.

Появление дженерических препаратов иДПП-4, в частности ситаглиптина (Асиглия®) и его фиксированной комбинации с метформином (Асиглия®Мет), позволило значительно снизить стоимость этой терапии и увеличить возможность применения у различных категорий пациентов.

Таким образом, клинические портреты пациентов для выбора иДПП-4 при СД2 включают в себя молодых пациентов для ранней инициации двойной комбинированной терапии, а также коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Все авторы статьи принимали участие в Национальном Совете Экспертов по определению места иДПП-4 в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа, который проводился при поддержке ООО «КРКА ФАРМА», и результаты которого легли в основу этой статьи.

**Участие авторов.** 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

- Dedov I, Shestakova M, Benedetti MM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;(115):90-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.010>
- 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>
- Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2006;49(11):2564-2571. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0416-z>
- Zhan M, Xu T, Wu F, Tang Y. Sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2012;5(3):154-165. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1756-5391.2012.01189.x>
- Ku EJ, Jung KY, Kim YJ, et al. Four-year durability of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes in clinical practice; COSMIC study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129477. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129477>
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [published correction appears in *N Engl J Med.* 2015;373(6):586]. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-242. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-1326. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-1335. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(1):69-79. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>
- Mathieu C, Barnett AH, Brath H, et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract.* 2013;67(10):947-956. doi: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12252>
- McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(11):1085-1092. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12548>
- Merck Sharp & Dohme Ltd. *Januvia — Summary of Product Characteristics.* July 2013.
- Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. *Onglyza – Summary of Product Characteristics.* July 2013.
- Novartis Europharm Ltd. *Galvus—Summary of Product Characteristics.* July 2013.
- Boehringer Ingelheim International GmbH. *Trajenta — Summary of Product Characteristics.* August 2013.
- Dedov I, Shestakova M, Benedetti MM, et al. 7. Approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care.* 2016;39(S1):S52-S59. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-S010>
- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298(2):194-206. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.2.194>
- Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology.* 2010;86(1):44-57. doi: <https://doi.org/10.1159/000314690>
- Keating GM. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2014;74(5):587-610. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0199-3>
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(2):CD006739. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006739.pub2>
- Данные Федерального регистра сахарного диабета Московской области [дата обращения: 09.01.2023]. [Data of the Federal Register of Diabetes Mellitus of the Moscow Region [date of access: 01/09/2023] (In Russ.)].
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №51. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care (10-th edition). *Diabetes Mellitus.* 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019;394(10208):1519-1529. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (11-й выпуск) / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — М.; 2023. [Standards of specialized diabetes care (11-th edition). Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. Moscow: 2023 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>

25. Шестакова Е.А. Выбор второй линии терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: активация метаболической памяти // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 356-362. [Shestakova E.A. Second line therapy in type 2 diabetes: legacy effect activation. *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):356-362. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8793>
26. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy. *Pharmacol Res*. 2015;(100):127-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.019>
27. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Функциональный статус пожилого пациента с сахарным диабетом // *Consilium Medicum*. — 2020. — Т. 22. — №4. — С. 31-35. [Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Functional status of an elderly patient with diabetes. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):31-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.4.200156>
28. *Гериатрия. Национальное руководство. 2-е издание, переработанное и дополненное* / Под ред. Р.И. Абсальмова, Е.А. Андреевой, А.Н. Бариновой, и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. [Geriatrics. National Guide, 2nd edition, revised and supplemented. Ed by Absalyamov RI, Andreeva EA, Barinova AN, et al. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/9704-7109-8GNR-2023-1-720>
29. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1353(1):60-71. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12807>
30. Schott G, Martinez YV, Ediriweera de Silva RE, et al. Effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes in older adults: a systematic review and development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr*. 2017;17(S1):226. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0571-8>
31. Boccardi V, Mecocci P. DPP-4 inhibitors: meeting the needs of the very old population. *Acta Diabetol*. 2019;56(7):819. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01329-2>
32. Nagao M, Sasaki J, Sugihara H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin treatment in older adults with moderately controlled type 2 diabetes: the STREAM study. *Sci Rep*. 2023;13(1):134. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-27301-9>
33. Браилова Н.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., и др. Взаимосвязь активности теломеразы с показателями углеводного обмена и параметрами сосудистой стенки // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2019. — Т. 18. — №6. — С. 33-39. [Brailova NV, Dudinskaya EN, Tkacheva ON, et al. Relationship between telomerase activity and parameters of carbohydrate metabolism and vascular wall. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):33-39. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2233>
34. Kang SM, Park JH. Pleiotropic benefits of DPP-4 inhibitors beyond glycemic control. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2021;14(1):117955142110516. doi: <https://doi.org/10.1177/11795514211051698>
35. Antoniou S, Naka KK, Papadakis M, et al. Effect of glycemic control on markers of subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus: A review. *World J Diabetes*. 2021;12(11):1856-1874. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv.12.i11.1856>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Researcher ID: НКО-5485-2023; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: Shestakova.Marina@endocrincentr.ru

**Вагапова Гульнар Рифатовна**, д.м.н., профессор [Gulnar R. Vagapova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8493-7893>; Researcher ID: C-1421-2019; Scopus Author ID: 56663181000; e-mail: g.r.vagapova@gmail.com

**Викулова Ольга Константиновна**, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, Associate Professor]; eLibrary SPIN: 9790-2665; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; Scopus Author ID: 8697054500; e-mail: gos.registr@endocrincentr.ru

**Галстян Гагик Радикович**, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; Researcher ID: B-5925-2017; Scopus Author ID: 6701438348; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

**Демидова Татьяна Юльевна**, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; Researcher ID: D-3425-2018; Scopus Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

**Дудинская Екатерина Наильевна**, д.м.н. [Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD]; ORCID: 0000-0001-7891-6850; Researcher ID: H-3281-2013; Scopus Author ID: 55308206900; eLibrary SPIN: 4985-6315; e-mail: katharina.gin@gmail.com

**Киселева Татьяна Петровна**, д.м.н., профессор [Tatiana P. Kiseleva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0425-6567>; Scopus Author ID: 57340680000; eLibrary SPIN: 3072-5384; e-mail: kistapet@mail.ru

**Мкртумян Ашот Мусаелович**, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Scopus Author ID: 6602962407; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrshot@mail.ru

**Петунина Нина Александровна**, д.м.н., профессор [Nina A. Petunina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; Researcher ID: P-7717-2015; Scopus Author ID: 6603436552; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

**Ткачева Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор [Olga N. Tkacheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; Researcher ID: M-4510-2014; Scopus Author ID: 6602941818; eLibrary SPIN: 677476; e-mail: tkacheva@rgnkc.ru

**Фадеев Валентин Викторович**, д.м.н., профессор [Valentin V. Fadeev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; Scopus Author ID: 7005742629; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

**Халимов Юрий Шавкатович**, д.м.н., профессор [Iurii S. Khalimov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; Scopus Author ID: 55531165300; eLibrary SPIN: 7315-6746;

e-mail: [yushkha@gmail.com](mailto:yushkha@gmail.com)

**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>; Researcher ID: N-8409-2014; Scopus Author ID: 55554041400;

eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: [katiashestakova@mail.ru](mailto:katiashestakova@mail.ru)

#### **ЦИТИРОВАТЬ:**

Шестакова М.В., Вагапова Г.Р., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Дудинская Е.Н., Киселева Т.П., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Ткачева О.Н., Фадеев В.В., Халимов Ю.Ш., Шестакова Е.А. Национальный Совет Экспертов: место ингибиторов ДПП-4 в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 619-625. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13110>

#### **TO CITE THIS ARTICLE:**

Shestakova MV, Vagapova GR, Vikulova OK, Galstyan GR, Demidova TY, Dudinskaya EN, Kiseleva TP, Mkrtyumyan AM, Petunina NA, Tkacheva ON, Fadeev VV, Khalimov YS, Shestakova EA. National Council of Experts: the place of DPP-4 inhibitors in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):619-625. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13110>



