

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 27
выпуск 1 (2024)

научно-практический
медицинский журнал



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

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

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ГНЦ РФ ФГБУ Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии Минздрава
России
ОО Российской ассоциации эндокринологов

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

Рекомендован ВАК

(приравнен к изданиям категории K1)
Q3 (Scopus)

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 Гривороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Н.П. Тарасова
Дизайн обложки А. Авдеева

Сдано в набор 05.02.2024 г.
Подписано в печать 15.03.2024 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-rr.ru>
T20795 – подписной индекс

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

Сахарный диабет

Том 27, №1**Январь-Февраль****2024****ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ****ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

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

SCOPUS metrics	CiteScore 2022	1.70*
	SJR 2022	0.170
	SNIP 2022	0.516

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

EDITORIAL CONTACT

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

E-mail: journal@rae-org.ru

WEB: www.endojournals.ru

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

Fax: +7 (499) 124-6203

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"

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

SUBSCRIPTION

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

T20795 - subscription index

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

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

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

Diabetes Mellitus

Vol. 27 Issue 1 January-February 2024

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.Б. Анциферов, Ж.Д. Кобалава, Т.Ю. Демидова, Т.Н. Маркова, В.В. Толкачева, Л.Ю. Моргунов, А.В. Андреева, Е.Ю. Пашкова, М.Р. Хазиахметова, Е.С. Самбунова, С.Г. Ведяшкина, А.М. Мкртумян, Н.А. Петунина, А.Н. Серебров, Т.М. Деева, А.Ю. Караева		Antsiferov M.B., Kobalava Z.D., Demidova T.Y., Markova T.N., Tolkacheva V.V., Morgunov L.Y., Andreeva A.V., Pashkova E.Y., Khaziakhmetova M.R., Samburova E.S., Vedyashkina S.G., Mkrtyumyan A.M., Petunina N.A., Serebrov A.N., Deeva T.M., Karaeva A.Y.
ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В МНОГОПРОФИЛЬНЫЕ СТАЦИОНАРЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (КРЕДО)	4	PREVALENCE OF HEART FAILURE AMONG HOSPITALIZED PATIENT WITH T2D: RESULTS OF A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL MULTICENTER STUDY (CREDO)
Т.С. Свеклина, С.Б. Шустов, С.Н. Колюбаева, А.Н. Кучмин, В.А. Козлов, Е.В. Смирнова, А.В. Жарков	15	Sveklina T.S., Shustov S.B., Kolyubayeva S.N., Kuchmin A.N., Kozlov V.A., Smirnova E.V., Zharkov A.V.
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА	15	METABOLIC BIOMARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION
Я.А. Краснер, В.В. Романов, О.Н. Фазуллина, М.Ф. Осипенко, В.В. Климонтов	25	Krasner Y.A., Romanov V.V., Fazullina O.N., Osipenko M.F., Klimontov V.V.
БИОМАРКЕРЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ФИБРОЗОМ ПЕЧЕНИ, У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	25	SERUM BIOMARKERS ASSOCIATED WITH LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES
Д.Н. Лаптев, Е.А. Сечко, Е.М. Романенкова, И.А. Еремина, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова, Н.Г. Мокрышева	33	Laptev D.N., Sechko E.A., Romanenkova E.M., Eremina I.A., Bezlepkin O.B., Peterkova V.A., Mokrysheva N.G.
МОДЕЛЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА МОДУ ТИПА У ДЕТЕЙ	33	CLINICAL PREDICTION MODEL FOR MODY TYPE DIABETES MELLITUS IN CHILDREN
Ю.Н. Юсеф, М.Х. Дуржинская, В.Г. Павлов, Д.В. Петрачков, И.Б. Гуревич, В.В. Яшина, А.Т. Тлеубаев, В.В. Фадеев, И.В. Полубояринова, А.Е. Гольдсмит, Р.А. Карамуллина, Д.В. Липатов, М.В. Будзинская	41	Yusef Y.N., Durzhinskaya M.H., Pavlov V.G., Petrachkov D.V., Gurevich I.B., Yashina V.V., Tleubaev A.T., Fadeyev V.V., Poluboyarinova I.V., Goldsmit A.E., Karamullina R.A., Lipatov D.V., Budzinskaya M.V.
АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ РЕТИНАЛЬНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА	41	AUTOMATED ANALYSIS OF RETINAL MICROCIRCULATION IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS
М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Н.Ф. Нуралиева, В.А. Иоутси, О.Ю. Реброва, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева	50	Yukina M.Y., Troshina E.A., Nuralieva N.F., Ioutsi V.A., Rebrova O.Y., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G.
ДИАГНОСТИКА АРТИФИЦИАЛЬНОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ В СЛЕДСТВИЕ ПРИЕМА ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С ТАНДЕМНЫМ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ	50	DIAGNOSIS OF ARTIFICIAL HYPOGLYCEMIA DUE TO ORAL HYPOGLYCEMIC DRUGS BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH TANDEM MASS SPECTROMETRIC DETECTION
А.Г. Фарманов, Е.В. Бублик, О.И. Виноградская, О.В. Удовиченко, А.В. Зилов, С.М. Деунежева, Е.Г. Рыжкова, В.И. Егоров, В.В. Фадеев, А.В. Живов, И.Е. Тобианская	59	Farmanov A.G., Bublik E.V., Vinogradskaya O.I., Udovichenko O.V., Zilov A.V., Deunezheva S.M., Ryzhkova E.G., Egorov V.I., Fadeev V.V., Zhivov A.V., Tobianskaya I.E.
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛИКЕМИИ GUARDIAN CONNECT У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ДУОДЕНОПАНКРЕАТЭКТОМИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ НА ЭТАПЕ ВНУТРИВЕННОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ	59	USE OF THE GUARDIAN CONNECT GLYCEMIC MONITORING SYSTEM IN PATIENTS AFTER TOTAL DUODENOPANCREATECTOMY IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD ON INTRAVENOUS INSULIN THERAPY
Sara Khalifah Saleh Aldekheel, Mahmoud Abdel Hameed Shahin	69	Sara Khalifah Saleh Aldekheel, Mahmoud Abdel Hameed Shahin
ЭПИЗОДЫ ГИПОГЛИКЕМИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В УНАЙЗЕ, САУДОВСКАЯ АРАВИЯ: ПРИЧИНЫ, ЛЕЧЕНИЕ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ФАКТОРЫ	69	HYPOGLYCEMIC EPISODES AMONG TYPE 1 DIABETIC PATIENTS IN UNAIZAH, SAUDI ARABIA: CAUSES, MANAGEMENT, AND ASSOCIATED FACTORS
ОБЗОРЫ		REVIEWS
Е.Г. Старостина, М.В. Ананян	81	Starostina E.G., Ananyan M.V.
СИНДРОМ ПИЩЕВЫХ ЭКСЦЕССОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ	81	BINGE EATING DISORDER: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL, PATHOPHYSIOLOGICAL, AND TREATMENT ASPECTS
Ю.Ш. Халимов, Г.В. Семикова, Ю.А. Шутова	93	Khalimov Y.S., Semikova G.V., Shutova Y.A.
ПЕРСПЕКТИВЫ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КАРДИОНЕФРОПРОТЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК	93	NOVEL CARDIOPROTECTIVE AND NEPHROPROTECTIVE COMBINATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: PERSPECTIVES OF USE
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
В.В. Салухов, Д.А. Шипилова, А.А. Минаков	104	Salukhov V.V., Shipilova D.A., Minakov A.A.
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРЕВОДА ПАЦИЕНТКИ С ТЕРАПИИ АГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 В КОМБИНАЦИИ С МЕТФОРМИНОМ НА ИНГИБИТОР ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 В КОМБИНАЦИИ С ПИОГЛИТАЗОНОМ И ИНГИБИТОРОМ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА	104	LONG-TERM RESULTS OF TRANSFERRING THE PATIENT FROM THERAPY WITH GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS IN COMBINATION WITH METFORMIN TO A DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITOR IN COMBINATION WITH PIOGLITAZONE AND INHIBITOR OF TYPE 2 SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER IN TYPE 2 DIABETES

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В МНОГОПРОФИЛЬНЫЕ СТАЦИОНАРЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (КРЕДО)



© М.Б. Анциферов¹, Ж.Д. Кобалава^{2,3}, Т.Ю. Демидова^{4,5}, Т.Н. Маркова^{6,7}, В.В. Толкачева^{2,3}, Л.Ю. Моргунов⁸, А.В. Андреева⁹, Е.Ю. Пашкова¹⁰, М.Р. Хазиахметова¹¹, Е.С. Самбунова¹², С.Г. Ведяшкина¹², А.М. Мкртумян⁷, Н.А. Петунина¹³, А.Н. Серебров², Т.М. Деева⁵, А.Ю. Караева⁹

¹Эндокринологический диспансер, Москва

²Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, Москва

³Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁵Городская клиническая больница им. В.П. Демикова, Москва

⁶Городская клиническая больница №52, Москва

⁷Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

⁸Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва

⁹Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева, Москва

¹⁰Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

¹¹Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева, Москва

¹²Городская клиническая больница им. Л.А. Ворохобова, Москва

¹³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Сердечная недостаточность (СН) стоит на первом месте в структуре сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Одним из факторов, определяющих прогноз больных с такой патологией, является госпитализация. Трудности ведения пациентов связаны с неоднородностью популяции. В ряде случаев СН у пациентов с СД2 остается недиагностированной, а данные об истинной частоте СН у пациентов с СД2 и их клинико-лабораторных характеристиках в условиях реальной клинической практики остаются ограниченными.

ЦЕЛЬ. Оценить распространенность СН, клинико-демографические характеристики и профиль терапии у пациентов с СД2, госпитализированных в многопрофильные стационары.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. На базе городских клинических больниц Департамента здравоохранения города Москвы было проведено проспективное наблюдательное многоцентровое исследование. За период с августа 2022 по апрель 2023 гг. были проанализированы данные пациентов с СД2, госпитализированных в многопрофильные стационары города. Сбор данных осуществлялся на одном визите. Дизайн исследования не предполагал каких-либо вмешательств в рутинную клиническую практику, в том числе выбор метода диагностики или лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование было включено 445 пациентов в соответствии с основными критериями включения: СД2, возраст старше 50 лет, длительность СД2 более 3 лет. Частота СН у пациентов с СД2 при выписке составила 76,6%. Из них диагноз СН был подтвержден в 48,7% случаев (n=217), впервые выявленная СН встречалась в 27,9% случаев (n=124) случаев, у 12,6% пациентов (n=56) диагноз СН был снят, в 10,8% (n=48) случаев диагноз СН не был установлен. Частота назначения препаратов при выписке составила: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа — 77,3% (n=344), статины — 86,7% (n=386), антагонисты минералокортикоидных рецепторов — 23,1% (n=103), диуретики — 46,1% (n=205).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Диагноз СН при выписке имели 76,6% пациентов с СД2, госпитализированных в многопрофильные стационары Москвы. Полученные результаты подтверждают возможность выявления СН и инициацию кардиопротективной терапии на госпитальном этапе с использованием стационарного клинико-диагностического обследования, а пациентов с СД2 длительностью более 3 лет и в возрасте старше 50 лет можно отнести в группу высокого риска развития СН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; хроническая сердечная недостаточность; госпитализация в стационар; NT-proBNP; фракция выброса левого желудочка.

PREVALENCE OF HEART FAILURE AMONG HOSPITALIZED PATIENT WITH T2D: RESULTS OF A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL MULTICENTER STUDY (CREDO)

© Mikhail B. Antsiferov¹, Zhanna D. Kobalava^{2,3}, Tatyana Y. Demidova^{4,5}, Tatyana N. Markova^{6,7}, Veronica V. Tolkacheva^{2,3}, Leonid Y. Morgunov⁸, Anna V. Andreeva⁹, Evgenia Y. Pashkova¹⁰, Milyausha R. Khaziakhmetova¹¹, Ekaterina S. Samburova¹², Svetlana G. Vedyashkina¹², Ashot M. Mkrtyumyan⁷, Nina A. Petunina¹³, Alexander N. Serebrov², Tatyana M. Deeva⁵, Albina Y. Karaeva⁹

¹Endocrinological Dispensary, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

²V.V. Vinogradov Hospital, Moscow, Russia

³RUDN University (The Peoples' Friendship University of Russia), Moscow, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵V.P. Demikhov Hospital, Moscow, Russia

⁶City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia V.V. Veresaev Hospital, Moscow, Russia

⁷A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁸A.K. Eramishantsev Hospital, Moscow, Russia

⁹V.V. Veresaev Hospital, Moscow, Russia

¹⁰S.P. Botkin Hospital, Moscow, Russia

¹¹D.D. Pletnev Clinical Hospital, Moscow, Russia

¹²L.A. Vorobobov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

¹³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: Heart failure (HF) is in the first place in the structure of cardiovascular death in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D). One of the factors determining the prognosis of patients with this pathology is hospitalization. The difficulties of managing patients are related to the heterogeneity of the population. In some cases, HF in patients with T2D remains undiagnosed, and data on the true frequency of HF in patients with T2D and their clinical and laboratory characteristics in real clinical practice remain limited.

AIM: To assess the prevalence of HF, clinical and demographic characteristics and therapy profile in patients with T2D admitted to multidisciplinary hospitals.

MATERIALS AND METHODS: A prospective observational multicenter study was conducted at the city clinical hospitals of the Moscow. For the period from August 2022 to April 2023, data from patients with T2D were analyzed. Data collection was carried out at one visit. The study design did not involve any intervention in routine clinical practice, including the choice of diagnostic method or treatment.

RESULTS: The study included 445 patients in accordance with the main inclusion criteria - T2D, age over 50 years, duration of T2D more than 3 years. The incidence of HF in patients with type 2 diabetes at discharge was 76.6%. The diagnosis of HF was confirmed in 48.7% (n=217), newly diagnosed HF occurred in 27.9% (n=124) of cases, in 12.6% of patients (n=56) the diagnosis of HF was withdrawn, in 10.8% (n=48) of cases the diagnosis of HF was not established. The frequency of prescribing drugs at discharge was iSGLT-2 — 77.3% (n=344), statins — 86.7% (n= 386), MRAs — 23.1% (n=103), diuretics — 46.1% (n=205).

CONCLUSION: 76.6% of patients with T2D admitted to multidisciplinary Moscow hospitals were diagnosed with HF at discharge. The results obtained confirm the possibility of detecting HF and initiating cardioprotective therapy at the hospital stage, using inpatient clinical diagnostic examination, and patients with type 2 diabetes lasting more than 3 years and aged over 50 years can be classified as a high risk group for developing HF.

KEYWORDS: type 2 diabetes; chronic heart failure; hospitalization; NT-proBNP; ejection fraction.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечная недостаточность (СН) — тяжелые патологические состояния, которые оказывают взаимное отрицательное влияние. В РФ основными причинами СН являются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС); их комбинация встречается у половины пациентов [1].

СН — одна из основных причин госпитализации пациентов, особенно старшего возраста, которая сопровождается высокой смертностью и нередко приводит к инвалидизации [2, 3]. У пациентов с СД2, по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг., основной причиной смерти остаются болезни системы кровообращения, среди которых первое место принадлежит хронической СН — 24,2% [4].

За период с 2010 до 2022 гг. зарегистрирован прирост распространенности СН у данной когорты пациентов с 0,46 до 3,13%, т.е. в 6,8 раза [4].

СД2 является самостоятельным фактором риска СН, не зависимым от других сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с СД2 возраст, длительность нарушений углеводного обмена, применение инсулина, наличие ИБС, АГ, ожирения, а также повышение уровня сывороточного креатинина рассматриваются как не-

зависимые факторы риска развития СН. Неудовлетворительный контроль гликемии связан с повышенным риском развития СН: на каждый 1% повышения уровня HbA_{1c} риск развития СН повышается на 8–36% [5]. В свою очередь СН у пациентов с СД2 протекает в более тяжелой клинической форме, чем у людей без СД даже при сходных показателях геометрии сердца [6]. Пациенты с СД2 и СН как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса (ФВ) имеют более высокий функциональный класс по классификации NYHA по сравнению с людьми без СД даже при одинаковой ФВ [7].

В рамках одноцентрового проспективного исследования по изучению частоты СН, ее фенотипов и клинико-лабораторной характеристики у пациентов с СД2 по данным госпитального регистра было показано, что среди пациентов с СН и СД2 по сравнению с пациентами без СН чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности АГ, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и фибрилляция/трепетание предсердий. У большей части пациентов была диагностирована СН с сохраненной ФВ (47,2%), а пациенты с СН с умеренно низкой и низкой ФВ были представлены в равном соотношении (26,5 и 26,2% соответственно). Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² и анемия

статистически значимо чаще встречались в группе пациентов с СН вне зависимости от ее фенотипа по сравнению с группой пациентов без СН, а у больных СН с сохраненной ФВ чаще встречался перенесенный ИМ, но не ИБС [8].

За последние годы, с появлением новых классов сахароснижающих препаратов, принципиально изменились подходы к ведению пациентов с СД2. При выборе сахароснижающих средств, определении целей гликемического контроля врач руководствуется доминирующей клинической проблемой. В частности, основываясь на результатах ряда крупных исследований, для пациентов с СД2 и СН терапией выбора будут служить препараты группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2): дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, эртуглифлозин [5].

Трудность ведения пациентов с СД2 и СН связана с гетерогенностью популяции пациентов. В ряде случаев СН у пациентов с СД2 остается недиагностированной, а данные о фенотипах СН при СД2 в российской госпитальной практике немногочисленны [9, 10].

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить кардио-ренальные диабетические осложнения (КРЕДО), распространенность СН, клинико-демографические характеристики и профиль терапии у пациентов с СД2, госпитализированных в многопрофильные стационары.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное многоцентровое исследование на базе городских клинических больниц Департамента здравоохранения города Москвы. За период с августа 2022 по апрель 2023 гг. проанализированы данные 445 пациентов с СД2, госпитализированных в многопрофильные стационары. Причиной госпитализации было выраженное ухудшение контроля СД, необходимость в коррекции получаемой сахароснижающей терапии. Сбор данных осуществлялся на одном визите. Дизайн исследования не предполагал каких-либо вмешательств в рутинную клиническую практику, в том числе выбор метода диагностики или лечения.

Критерии включения в исследование

Основные: СД2, возраст ≥ 50 лет, длительность СД2 > 3 лет.

Дополнительные (необходимо наличие минимум двух дополнительных критериев): наличие более трех типичных жалоб хронической СН (ХСН), индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2 , фибрилляция предсердий любой формы, отклонения на ЭКГ, АГ с приемом двух и более препаратов, наличие анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), стентирование артерий, коронарное шунтирование (КШ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), транзиторные ишемические атаки (ТИА), заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК) или стеноз артерий более 50% с клиническими симптомами).

Критерии не включения: возраст < 50 лет на момент включения в исследование, СД 1 типа.

Исследуемые параметры включали: демографические и антропометрические параметры (возраст, пол, масса тела, ИМТ), анамнез СД2, анамнез СН (категория СН в зависимости от ФВ, функциональный класс по NYHA, стадия СН, ФВ, типичные симптомы и признаки СН), сопутствующие состояния, результаты эхокардиографии [ФВ, E/e', толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), индекс объема левого предсердия (ИОЛП), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), скорость трикуспидальной регургитации], данные лабораторных исследований: гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), гемоглобин, ХС-ЛПНП, рСКФ, отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи, NT-proBNP (или BNP), результаты диагностики СН (наличие диагноза, категория СН в зависимости от ФВ, функциональный класс по NYHA, стадия СН), данные о назначении лекарственной терапии ХСН при выписке.

Диагноз СН устанавливался в соответствии с алгоритмом, представленным на рис. 1.

При наличии СН с сохраненной ФВ проводилась оценка морфо-функциональных параметров сердца с оценкой наличия диастолической дисфункции и уровня биомаркера NT-proBNP. При нормальных морфо-функциональных показателях сердца, отсутствии диастолической дисфункции и $\text{NT-proBNP} < 125 \text{ пг/мл}$ диагноз СН с сохраненной ФВ считался маловероятным и был снят. Решение вопроса о снятии диагноза СН принималось совместно с кардиологом.

Первичная и вторичные конечные точки

Первичная конечная точка — доля лиц с ХСН среди исследованных с СД2.

Вторичные конечные точки: доля лиц с впервые установленным диагнозом ХСН, доля лиц со снятым диагнозом ХСН, назначенная терапия пациентам с ХСН.

Статистический анализ

Категориальные признаки представлены в виде числа случаев (n) и частот (%). Непрерывные переменные представлены с использованием средних значений, стандартного отклонения (СО), медианы, квартилей и диапазонов значений. Для переменных, обозначаемых как «бинарные», в случае необходимости рассчитаны точные (Clopper-Pearson) 95% доверительные интервалы. Для категориальных переменных с более чем двумя категориями 95% доверительные интервалы рассчитаны с использованием метода Sison CP и Glaz J. Анализ данных производился с помощью специализированного программного обеспечения «The R Project for Statistical Computing» (<https://www.r-project.org>) версии не ниже 3.6.3. Порогом статистической значимости различий считается значение $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования №209 от 7 июля 2022 года был рассмотрен этическим комитетом «БиоЭтика», принято положительное решение.

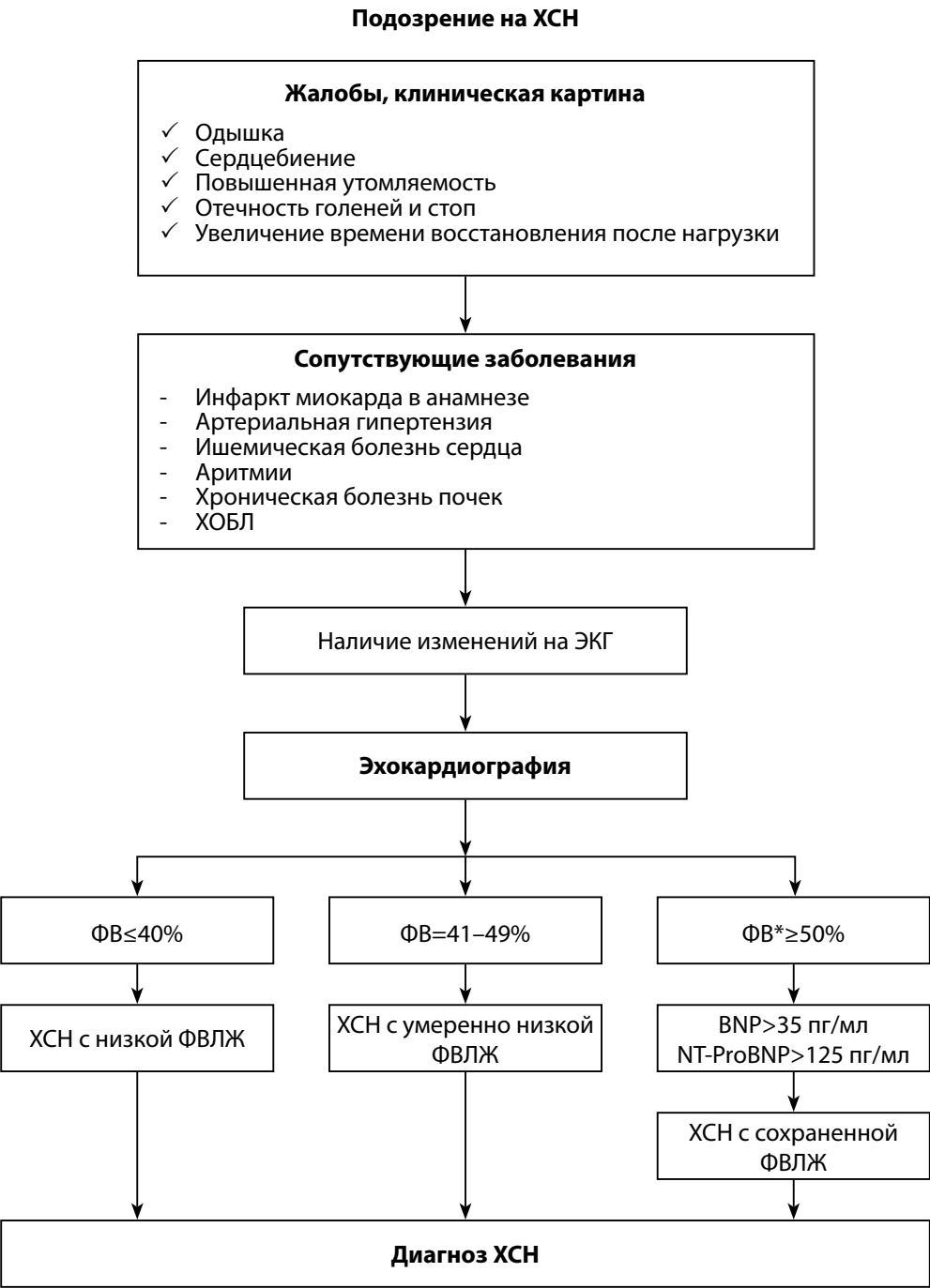


Рисунок 1. Алгоритм диагностики хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Примечание. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЭКГ — электрокардиография; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

*Оценка вероятности наличия ХСН у пациентов с ФВЛЖ≥50% дополнительно проводилась по шкале H2 FPEF (табл. 1) [11].

Таблица 1. Шкала H2 FPEF

Клиническая характеристика		Значение	Баллы
H ₂	Ожирение	Индекс массы тела>30 кг/м ²	2
	Артериальная гипертензия	2 или более антигипертензивных препарата	1
F	Фибрилляция предсердий	Пароксизмальная или постоянная	3
P	Легочная гипертензия	СДЛА>35 мм рт.ст.	1
E	Пожилрой возраст	>60 лет	1
F	Давление наполнения ЛЖ	Е/е'>9	1

Примечание. СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ЛЖ — левый желудочек. Трактовка суммы оценочных баллов: 0–1 балла — низкая вероятность диагноза СН с сохраненной ФВ; 2–5 — промежуточная вероятность, необходимо дополнительное обследование; 6–9 баллов — диагноз СН с сохраненной ФВ подтверждается.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов

В исследование включено 445 пациентов в соответствии с основными критериями включения: СД2, возраст старше 50 лет, длительность СД более 3 лет. На момент включения более трех типичных жалоб ХСН выявлено у 60,2% чел. (n=268), ИМТ более 30 кг/м² — у 65,4% чел. (n=291), фибрилляция предсердий любой формы — у 25,6% чел. (n=114), отклонения на ЭКГ — у 63,8% чел. (n=284), АГ с приемом двух и более препаратов — у 84,5% чел. (n=376), наличие анамнеза ССЗ (ПИКС, ЧКВ, КШ, ОНМК, ТИА, ЗАНК или стеноз артерий более 50% с клиническими проявлениями) — у 50,1% чел. (n=223) (табл. 2).

При анализе типичных симптомов и проявлений ХСН наличие одышки было отмечено у 61,12% чел. (n=272), пароксизмальной ночной одышки — у 9,4% чел. (n=42), снижение толерантности к физической нагрузке — у 82% чел. (n=365), отеки голеней и стоп — у 52,6% чел. (n=234), ортопноэ — у 6,1% чел. (n=27), хрипов в легких — у 7,6% чел. (n=34).

Клинико-демографическая и лабораторная характеристика, данные анамнеза пациентов, включенных в исследование представлены в табл. 2.

Характеристика пациентов с СД2 в зависимости от фенотипов ФВ ЛЖ, функционального класса по NYHA и стадии ХСН при поступлении представлены в табл. 3.

Из 445 пациентов исходно диагноз ХСН был указан в медицинской документации у 204 чел. (45,8%), ФВ отмечена у 108 чел. (24,3%). В ходе госпитализации среди обследованных больных доля пациентов с подтвержденным диагнозом ХСН составила 48,8% (n=217), с впервые выявленным диагнозом ХСН — 27,9% (n=124), со снятым диагнозом ХСН — 12,6% (n=56).

Первичная конечная точка: доля лиц с ХСН среди госпитализированных с СД2

Среди пациентов с СД2 доля лиц с подтвержденным, впервые выявленным и снятым диагнозом ХСН представлены на рис. 2.

Вторичные конечные точки

Уровень гликированного гемоглобина в подгруппах пациентов (HbA_{1c}) в зависимости от наличия/отсутствия ХСН составил: у пациентов с подтвержденной ХСН 9,2±2,1% (n=212), с впервые выявленной ХСН — 8,8±2,0% (n=124), со снятым диагнозом ХСН — 9,3±2,1% (n=56), без ХСН — 9,4±2,0% (n=48). Статистически значимых отличий по уровню HbA_{1c} между группами выявлено не было (p=0,172 между группами).

Отдельно было проанализировано распределение по уровню HbA_{1c} в этих подгруппах (рис. 3).

Как видно на рис. 2, большинство пациентов, поступивших в стационары, имели уровень HbA_{1c} ≥9,0%, что и стало основной причиной госпитализаций.

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов

Характеристика		Включенные пациенты (n=445)
Возраст, лет		69,3±9,7
Пол, n (%)	Мужчины	154 (34,6)
	Женщины	291 (65,4)
Вес, кг		89,2±18,7
ИМТ, кг/м ²		32,7±6,3
Анамнез заболеваний особого интереса, n (%)	Артериальная гипертензия	442 (99,3)
	Фибрилляция предсердий	115 (25,8)
	Постинфарктный кардиосклероз	129 (29)
	Стентирование	71 (15,9)
	Аортокоронарное шунтирование	24 (5,4)
	Острое нарушение мозгового кровообращения	67 (15,1)
	Транзиторная ишемическая атака	17 (3,8)
	Заболевание артерий нижних конечностей	87 (19,5)
	Стеноз почечных артерий >50% с клиникой	10 (2,25)
	Хроническая обструктивная болезнь легких	15 (3,4)
Анемия, гемоглобин ниже 70 г/л		14 (3,15)
Средняя длительность СД2, лет		14,7±7,9
Уровень HbA _{1c} , % (n=440)		9,1±2,1
Уровень гемоглобина, г/л (n=434)		135,6±19,2
Уровень рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (n=434)		59,3±19,6
Уровень NT-ProBNP, пг/мл (n=323)		307 [107; 893,5]*
Уровень ЛПНП, ммоль/л (n=425)		2,9±1,2
Альбумин/креатинин в моче, мг/г (n=239)		38,6 [11,4; 141,3]*

Результаты приведены в виде среднего ± стандартное отклонение, если не указано другое;

*медиана и квартили (Me [Q1; Q3])

ИМТ — индекс массы тела; NT-ProBNP — мозговой натрийуретический гормон; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 3. Характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от фенотипов фракции выброса левого желудочка, функционального класса по NYHA и стадии хронической сердечной недостаточности при поступлении

Характеристика		Пациенты (n=445)*
Фенотип ХСН, n (%)	С сохраненной ФВ	59 (13,3)
	С умеренно низкой ФВ	15 (3,4)
	С низкой ФВ	13 (2,9)
	Не указан	117 (26,3)
Класс по NYHA, n (%)	I	23 (5,2)
	II	125 (28,1)
	III	26 (5,8)
	IV	1 (0,2)
	Не указан	29 (6,5)
Стадия ХСН, n (%)	A	71 (16)
	B	36 (8,1)
	C	21 (4,7)
	D	1 (0,2)
	Не указан	75 (16,8)

Примечание. Результаты на момент госпитализации представлены как количество пациентов (n), *доля пациентов с указанием на наличие ХСН исходно, на момент госпитализации (n=204, 45,8%). ФВ — фракция выброса; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

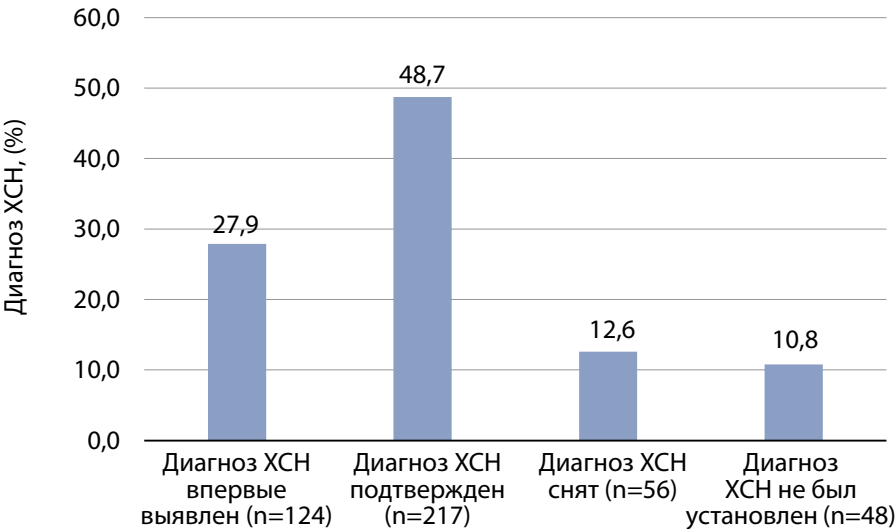


Рисунок 2. Доля пациентов с подтвержденным, впервые выявленным и снятым диагнозом хронической сердечной недостаточности у лиц с сахарным диабетом 2 типа.

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

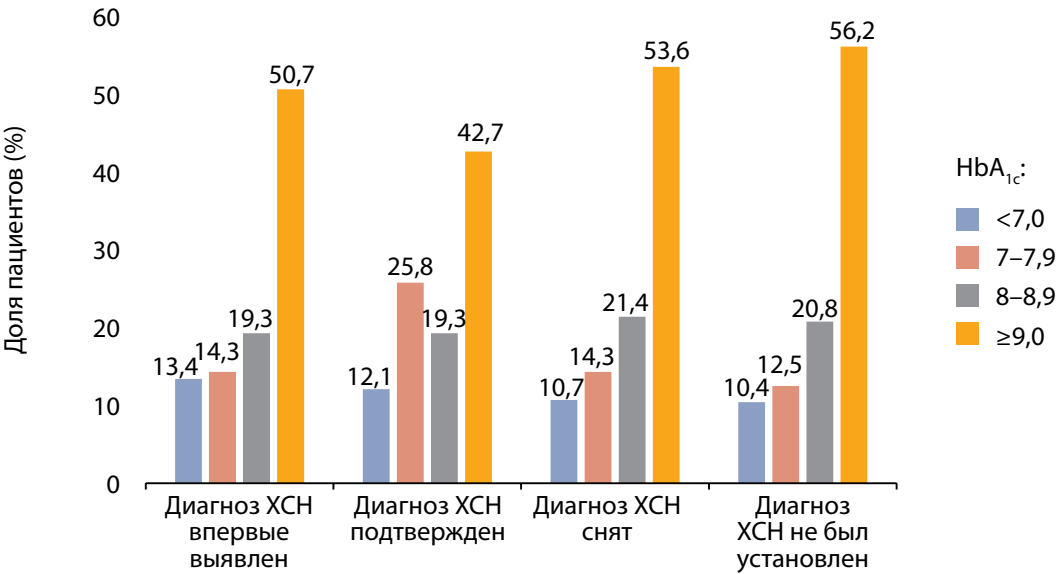


Рисунок 3. Доля пациентов с разными уровнями HbA_{1c} по подгруппам в зависимости от диагноза хронической сердечной недостаточности..

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Длительность СД2 у пациентов с подтвержденным диагнозом ХСН составила $15,1 \pm 8,4$ лет ($n=217$), с впервые выявленной ХСН — $14,4 \pm 7,9$ лет ($n=124$), со снятым диагнозом ХСН — $14,7 \pm 7,0$ лет ($n=56$), без ХСН — $13,4 \pm 6,7$ лет ($n=48$). Статистически значимых отличий по длительности СД2 между подгруппами выявлено не было ($p=0,585$ между группами).

Индекс массы тела

ИМТ в подгруппах пациентов в зависимости от наличия/отсутствия ХСН составил: у больных с подтвержденной ХСН $32,5 \pm 6,3$ кг/м² ($n=217$), с впервые выявленной ХСН — $32,3 \pm 5,9$ кг/м² ($n=124$), со снятым диагнозом ХСН — $33,5 \pm 6,7$ кг/м² ($n=56$) и у пациентов без ХСН ($n=48$) — $33,2 \pm 7,0$. Статистически значимых отличий по ИМТ между группами выявлено не было ($p=0,832$

между группами). Отдельно было проанализировано распределение по ИМТ в этих подгруппах (рис. 4).

ИМТ >30 кг/м² определялся у большинства пациентов с СД2, госпитализированных в стационары (62,9–69,6%).

Сахароснижающая терапия у пациентов с СД2

Из **445 пациентов с СД2 сахароснижающую терапию на момент госпитализации** получали 95,1% (423 чел.). Из всех пациентов препараты сульфонилмочевины (ПСМ) получали 37,7% (168 чел.), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4) — 19,8% (88 чел.), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1) — 7,6% (34 чел.), иНГЛТ-2 — 30,1% (134 чел.), инсулинотерапию — 53,7% (239 чел.), метформин — 26,1% (116 чел.), метформин+глинид — 0,45% (2 чел.) и у 0,67% данных о сахароснижающей терапии не было (3 чел.) (рис. 5).

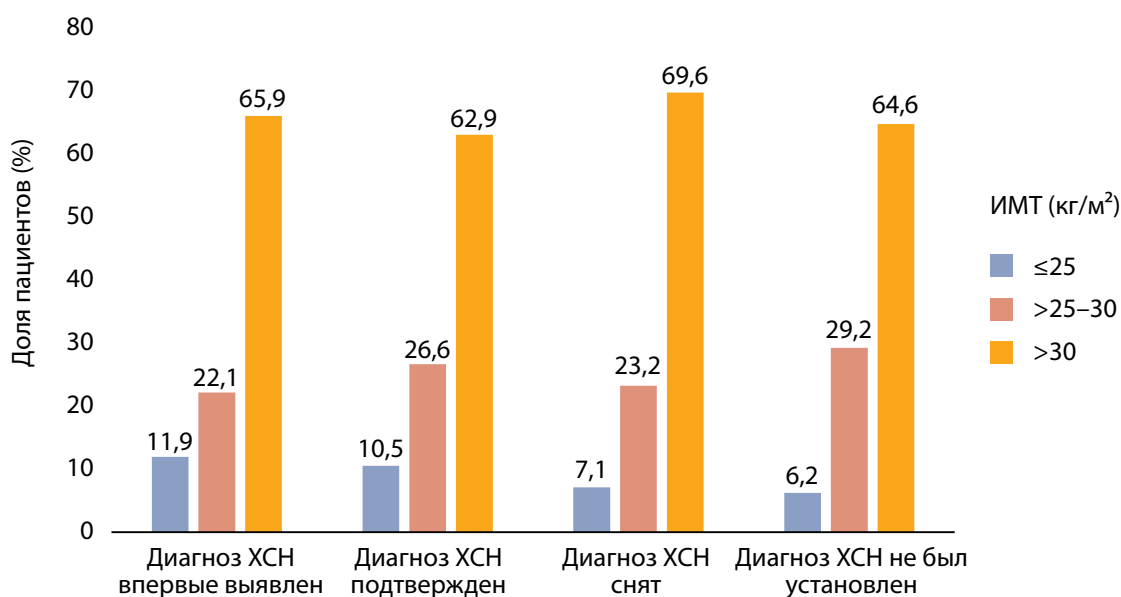


Рисунок 4. Доля пациентов с разными значениями индекса массы тела по подгруппам в зависимости диагноза хронической сердечной недостаточности.

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМТ — индекс массы тела.

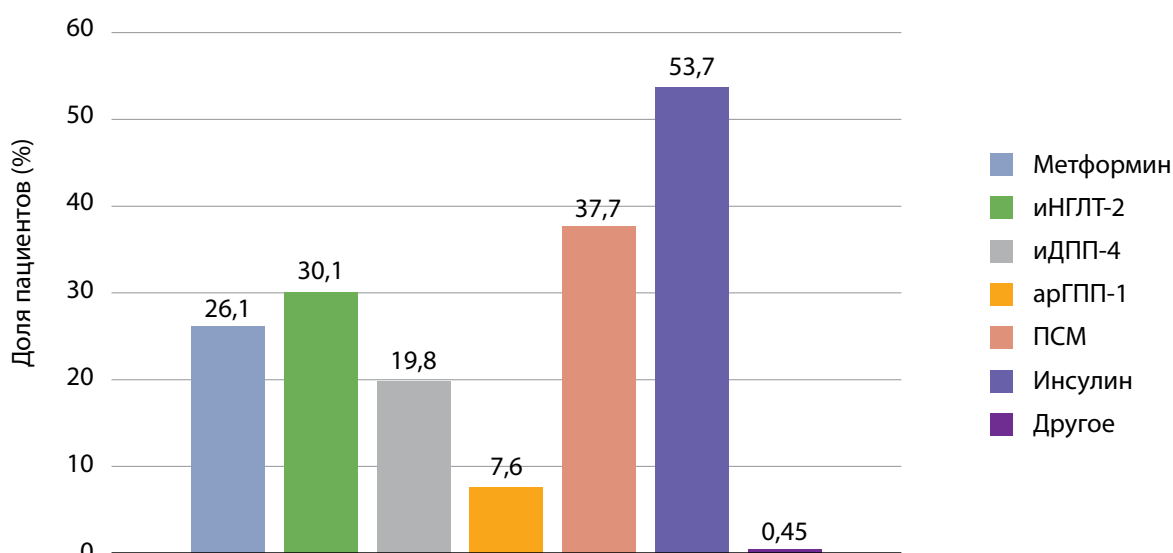


Рисунок 5. Сахароснижающая терапия на момент госпитализации.

Примечание. иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4; арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ПСМ — производные сульфонилмочевины.

Была проанализирована сахароснижающая терапия в подгруппах пациентов с впервые выявленным, подтвержденным и снятым диагнозом ХСН (рис. 6).

Таким образом, большинство пациентов с СД2, госпитализированных в стационары, получали инсулинотерапию (48,6–64,3%) или ПСМ (32,1–42,8%). Различий по сахароснижающей терапии в исследуемых подгруппах не выявлено.

Анализ значений NT-ProBNP в подгруппах пациентов выявил следующие (данные представлены в виде меди-

аны и квартилей): у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ уровень NT-ProBNP был 393 пг/мл [220; 923] (n=173), с ХСН с умеренно низкой ФВ — был 575 пг/мл [305,5; 1199,5] (n=42), с ХСН с низкой ФВ — 1406 пг/мл [579,5; 3250] (n=27), в группе пациентов, которым был снят диагноз ХСН — 53,8 пг/мл [28,4; 78] (n=44). Отличия по уровню NT-ProBNP между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$) (рис. 7). Таким образом, наиболее высокие показатели NT-ProBNP были выявлены в подгруппе пациентов СД 2 с ХСН с низкой ФВ (1406 пг/мл).

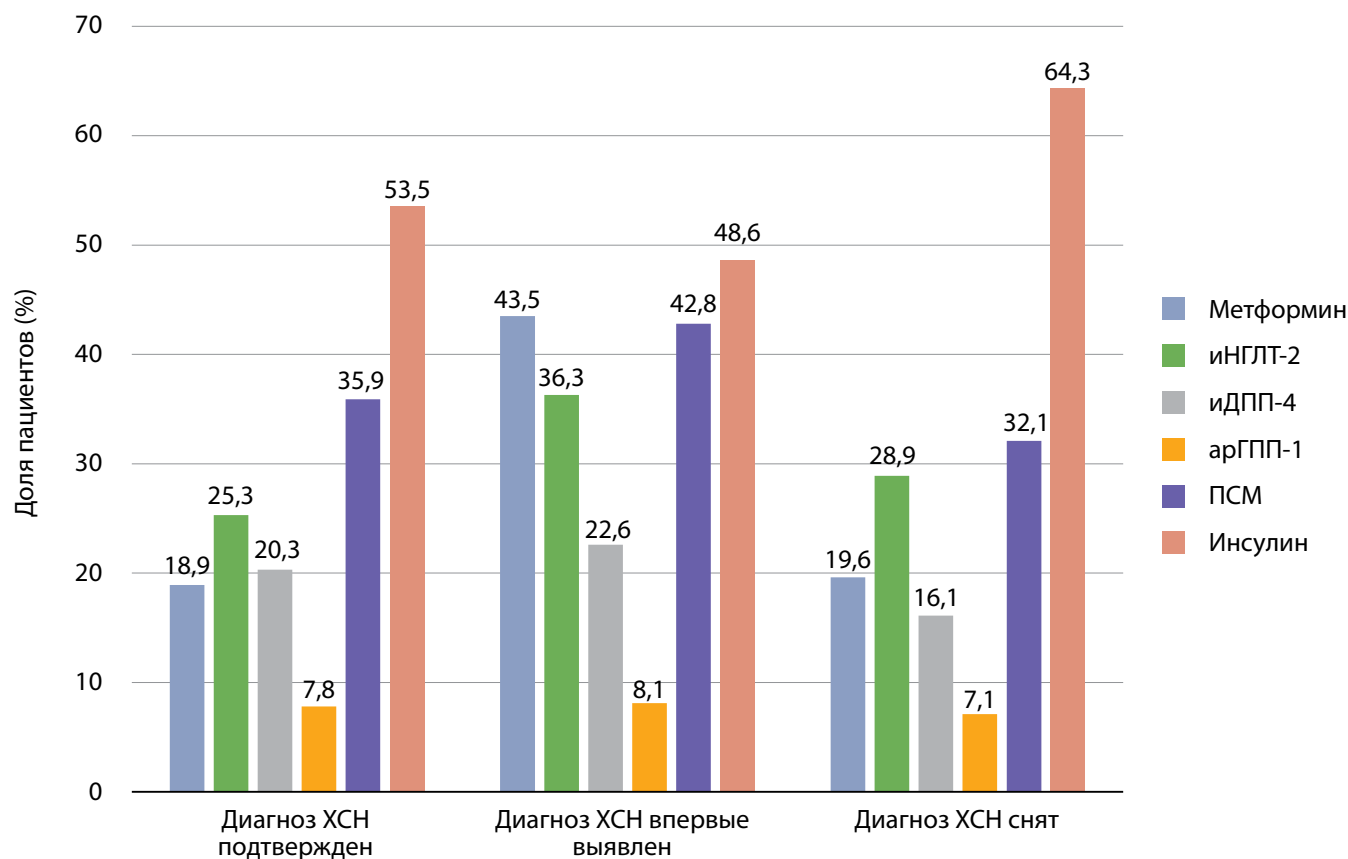


Рисунок 6. Сахароснижающая терапия в подгруппах пациентов с впервые выявленным, подтвержденным и снятым диагнозом хронической сердечной недостаточности.

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4; арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ПСМ — производные сульфонилмочевины.

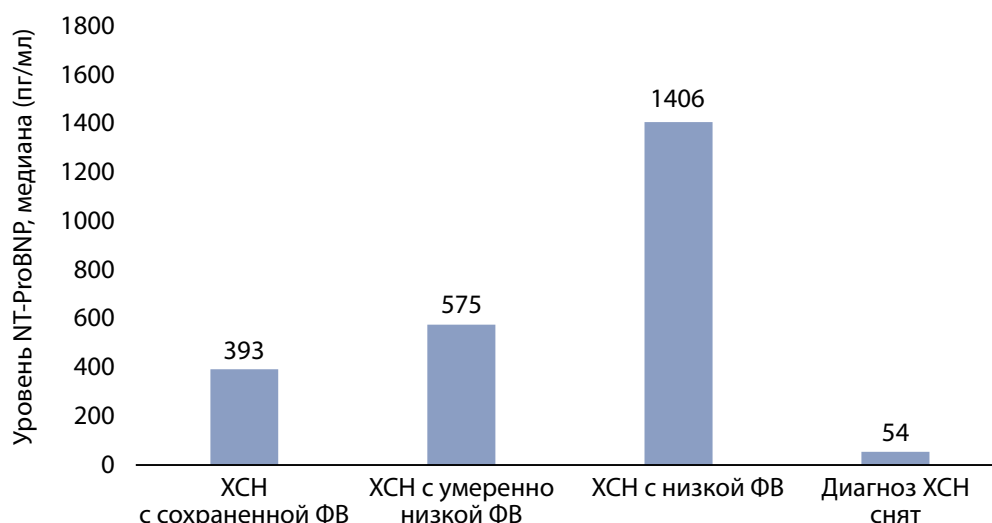


Рисунок 7. Уровни NT-ProBNP у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса.

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВ — фракция выброса левого желудочка; NT-ProBNP — мозговой натрийуретический гормон.

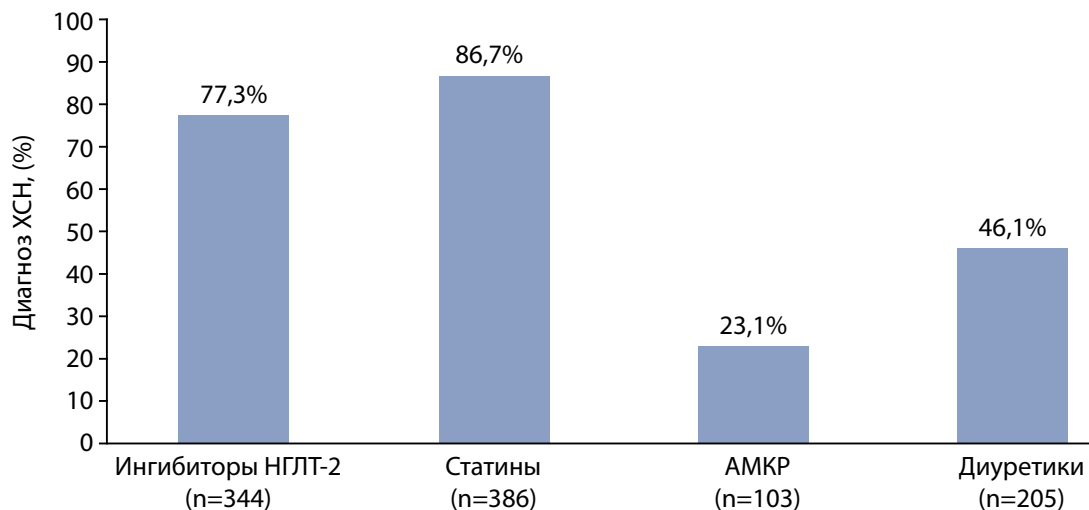


Рисунок 8. Доля пациентов, получающих разные классы препаратов на момент выписки из стационара.

Примечание. АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ингибиторы НГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

При выписке частота назначения препаратов из класса ингибиторов НГЛТ-2 составила 77,3% (n=344), статинов — 86,7% (n=386), АМКР — 23,1% (n=103), диуретиков — 46,1% (n=205) (рис. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До недавнего времени ХСН оставалась недооцененным осложнением СД2 [12]. При этом ХСН у пациентов с СД 2 является значимым сопутствующим заболеванием, особенно в условиях старения населения во всем мире [13–15]. Высокая распространенность ранее недиагностированной СН может быть связана с тем, что пациенты с симптомами СН не обращаются к врачу, а эндокринологи не часто спрашивают пациента об этих симптомах. Другая возможная сложность заключается в том, что когда у пациентов действительно появляются симптомы, врачи не распознают СН, так как ее симптомы неспецифичны: одышка, кашель, отеки, быстрая утомляемость. В то же время, пациенты с СД2 имеют в 2–4 раза выше вероятность развития ХСН [16, 17], а наличие сопутствующей СН у них сопряжено с плохим прогнозом. Так, по данным ряда исследований, у пациентов с СД2 старше 65 лет сопутствующая СН приводила к 10-кратному увеличению смертности [18].

Проведенное исследование является неинтервенционным, целью которого была оценка распространенности и клинических характеристик ХСН у пациентов с СД2, госпитализированных в многопрофильные стационары. Среди 445 госпитализированных пациентов с СД2 у 48,8% пациентов диагноз ХСН подтвержден, у 27,9% больных был впервые установлен, у 12,6% диагноз снят и у 10,8% диагноз ХСН не был установлен. Таким образом, диагноз ХСН при выписке имело 76,6% больных с СД2. Распространенность ранее недиагностированной СН в нашей работе составила 27,9%, что соответствует данным ряда других исследований. Так, в перекрестном исследовании, выполненном в Нидерландах, частота впервые выявленной СН составила 27,7% [19].

Проведенное исследование акцентировало внимание на группе пациентов, находящихся в зоне повы-

шенного риска развития ХСН: СД2 длительностью более 3 лет, возраст старше 50 лет. Исходя из этого следует рассмотреть возможность проведения скрининга на наличие СН у данной когорты пациентов с учетом высоких показателей распространенности ранее недиагностированной СН. Врачам необходимо уделять внимание признакам и симптомам, указывающим на СН, особенно у пациентов старше 50 лет с СД2 длительностью более 3 лет. Кроме того, эхокардиография и/или ЭКГ, или измерение показателей NT-ProBNP могло бы стать частью ежегодного скрининга пациентов. Однако в настоящее время ежегодное рутинное обследование на наличие СН у больных с СД2 не предусмотрено в клинических руководствах по лечению СД2 [5]. Полученные результаты дают оценку реальных возможностей выявления ХСН и инициации кардиопротективной терапии на госпитальном этапе с использованием стандартных методов клинико-диагностического обследования, что можно использовать в качестве доказательной базы для внесения подобного предложения в клинические рекомендации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Спонсор исследования — компания «АстраЗенека», Россия.

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

Участие авторов. Анциферов М.Б. — научное руководство проводимого исследования, разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи и редактирование текста рукописи; Кобалава Ж.Д., Маркова Т.Н., Толкачева В.В., Андреева А.В., Моргунов Л.Ю., Демидова Т.Ю., Пашкова Е.Ю., Хазиахметова М.Р., Самбурава Е.С., Ведяшкина С.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных, редактирование текста рукописи; Петунина Н.А., Мкртумян А.М., Серебров А.Н., Деева Т.М., Караева А.Ю. — 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

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
2. Komajda M, Hanon O, Hochadel M, et al. Contemporary management of octogenarians hospitalized for heart failure in Europe: Euro Heart Failure Survey II. *Eur Heart J*. 2009 Feb;30(4):478-86. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn539>
3. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013 Nov;106(11):570-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2013.08.002>
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;26(2):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. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й выпуск. — М.; // *Сахарный диабет*. 2023; 26(25): 1-231. [Standards of Specialized diabetes care/ Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. — 11th Edition — М.; Diabetes Mellitus. 2023; 26(25):1-231 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
6. Бондаренко И.З., Бубнова М.Г. Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность: новые стратегии лечения // *Кардиоматика*. 2021;12(4):234–238. [Bondarenko IZ, Bubnova MG. Type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure: new treatment strategies. *Cardiosomatics*. 2021;12(4):234–238. doi: <https://doi.org/10.17816/22217185.2021.4.201062>
7. Петунина Н.А., Трухин И.В., Трухина Л.В. и др. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 79-87. [Petunina N.A. Heart failure and diabetes mellitus: insight into comorbidity // *Diabetes Mellitus*. — 2019;22(1):79-87. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9784>
8. Ешниязов Н.Б., Медовщиков В.В., Сафарова А.Ф. и др. Частота, клиническая характеристика и эхокардиографические фенотипы сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Клин. фармакол. тер.* 2020;29(4): 44-8 [Yeshniyazov NB, Medovchshikov VV, Safarova AF, et al. Prevalence, clinical characteristics, and echocardiographic phenotypes of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 29(4):44-8 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-44-48>
9. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012 Aug;55(8):2154-62. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2579-0>
10. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018 May;20(5):853-872. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1170>
11. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // *Circulation*. 2018;138:861-70. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646>
12. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, et al. Heart failure: a cardio-vascular outcome in diabetes that can no longer be ignored *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:843-851. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70031-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70031-2)
13. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018;39:4243-4254. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy596>
14. Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, et al. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:968-974. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13612>
15. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62:298-302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.003>
16. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1628-1637. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00582-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00582-9)
17. van Melle JP, Bot M, de Jonge P, et al. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care*. 2010;33:2084-2089. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0286>
18. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:699-703. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.699>
19. LJM Boonman-de Winter, FH Rutten, MJ M Cramer, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* (2012) 55:2154–2162. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2579-0>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Анциферов Михаил Борисович**, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 119034, Москва, ул. Пречистенка, д. 37 [address: 37 Prechistenka Street, 119034 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

Кобалава Жанна Давидовна, д.м.н., профессор [Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>; eLibrary SPIN: 9828-5409; e-mail: zkobalava@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

Толкачева Вероника Владимировна, д.м.н., профессор [Veronika V. Tolkacheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6847-8797>; eLibrary SPIN: 2282-2127; e-mail: tolkachevav@mail.ru

Андреева Анна Владимировна [Anna V. Andreeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5097-3033>; eLibrary SPIN: 6866-4908; e-mail: andreevaaw@gmail.com

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор [Leonid Y. Morgunov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>; eLibrary SPIN: 5586-3482; e-mail: morgunov.ly@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; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Пашкова Евгения Юрьевна, к.м.н. [Evgeniya Y. Pashkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>; e-Library SPIN: 4948-8315; e-mail: parlodel@mail.ru

Хазиахметова Миляуша Равиловна [Miliausha R. Khaziakhmetova, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3450-5659>; e-mail: milayshar@yandex.ru

Самбунова Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Samburova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1640-2745>;

e-Library SPIN: 4948-8315; e-mail: samdoc2003@gmail.com

Ведяшкина Светлана Георгиевна [Svetlana G. Vedyashkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3710-0174>;

eLibrary SPIN: 6606-8598; e-mail: vsg60@mail.ru

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор [Nina A. Petunina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Серебров Александр Николаевич [Alexandr N. Serebrov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6646-4393>;

e-mail: alexandrerebrov@mail.ru

Деева Татьяна Михайловна [Tatiana M. Deeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5275-0387>;

e-mail: t.m.deeva@68gkb.ru

Караева Альбина Юрьевна [Albina Y. Karaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2975-0530>;

eLibrary SPIN: 6738-6353; e-mail: albina-karaeva@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Анциферов М.Б., Кобалава Ж.Д., Демидова Т.Ю., Маркова Т.Н., Толкачева В.В., Моргунов Л.Ю., Андреева А.В., Пашкова Е.Ю., Хазиахметова М.Р., Самбунова Е.С., Ведяшкина С.Г., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Серебров А.Н., Деева Т.М., Караева А.Ю. Оценка распространенности сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в многопрофильные стационары: результаты проспективного наблюдательного многоцентрового исследования (КРЕДО) // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13124>

TO CITE THIS ARTICLE:

Antsiferov MB, Kobalava ZD, Demidova TY, Markova TN, Tolkacheva VV, Morgunov LY, Andreeva AV, Pashkova EY, Khaziakhmetova MR, Samburova ES, Vedyashkina SG, Mkrtumyan AM, Petunina NA, Serebrov AN, Deeva TM, Karaeva AY. Prevalence of heart failure among hospitalized patient with T2D: results of a prospective observational multicenter study (CREDO). *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13124>

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА



© Т.С. Свеклина^{1*}, С.Б. Шустов¹, С.Н. Колюбаева¹, А.Н. Кучмин¹, В.А. Козлов², Е.В. Смирнова¹, А.В. Жарков³

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

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

³Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Половина всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеют сохраненную фракцию выброса (ХСН-сФВ). Применение для лечения ХСН-сФВ препаратов, эффективных при сердечной недостаточности с уменьшенной фракцией выброса (ХСН-нФВ), снижает частоту госпитализации, но не влияет на частоту сердечно-сосудистой или общей смертности у пациентов с сохраненной фракцией выброса. Поиск биомаркеров ХСН, направленный на определение различающихся патологических фенотипов ХСН, является актуальной научной проблемой.

ЦЕЛЬ. Изучить межгенные связи биомаркеров метаболических нарушений, повреждения миокарда и оценить их роль в развитии ХСН у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследовали частоты полиморфизмов генов нарушения липидного, углеводного обменов у пациентов с ХСН-сФВ и СД2 (48 человека), ХСН-нФВ и СД2 (46) и пациентов с метаболическим синдромом (МС) без ХСН (68), средний возраст пациентов во всех группах 69,7 лет $\pm$ 5,3 лет. ДНК выделяли из венозной крови по методике фирмы производителя. Полиморфизмы генов определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Возможные связи исследуемых полиморфизмов с клиническими и лабораторными данными, а также ассоциации между клиническими и лабораторными исследованиями выявляли с помощью регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе контроля полиморфизмы генов *PPARG*, *APOC3* C3238G rs5128, *LIPC* -250 G>A rs2070895, *APOA1* G-75A rs670, *FABP2* Ala54Thr G>A rs1799883, *ADRB2* 5318 C>G rs1042714 наряду с созависимыми полиморфными генами *ADRB3*, *FTO*, *FABP2* образуют генную сеть, регулирующую плазменные концентрации липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), мочевой кислоты и суточного артериального давления (САД). У пациентов с ХСН-сФВ обнаружены следующие связи генных полиморфизмов с клиническими и/или лабораторными показателями: связь *PPARG* C1A Gly482Ser G>A rs8192678 с САД; *PPARG* T-2821C rs12497191 с уровнем HbA_{1c}; *FTO* A>T rs9939609 (ген α -кетоглутарат зависимой диоксигеназы) с объемом талии; *LEPR* A>G rs1137101 (ген рецептора лептина) с диастолическим артериальным давлением (ДАД). У пациентов с ХСН-нФВ обнаружена связь полиморфизмов: *LIPC* -250 G>A rs2070895 (ген липазы триглицеридов печени) с ДАД; *PPARG* C1A Gly482Ser G>A rs8192678 с ДАД; *FTO* A>T rs9939609 с объемом талии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Из результатов нашего исследования следует, что больные с СД2, имеющие ХСН с различной ФВ, значительно различаются между собой наличием полиморфных генов, склонных к сетевому взаимодействию. Наибольшее число таких взаимодействий наблюдается в группе ХСН-сФВ, что, очевидно, определяет более сложное, чем у больных с ХСН-нФВ, течение этого варианта ХСН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; сахарный диабет 2 типа; полиморфизм; rs769452; rs5128; rs662; rs328; rs2070895; rs8192678; rs773267; rs1801282; rs3856806; rs1801282; rs12497191; rs1801282; rs9939609; rs670; rs1799883; rs1137101; rs1042714; rs1042713; rs4994.

METABOLIC BIOMARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

© Tatiana S. Sveklina^{1*}, Sergey B. Shustov¹, Svetlana N. Kolyubayeva¹, Alexey N. Kuchmin¹, Vadim A. Kozlov², Elena V. Smirnova¹, Alexandr V. Zharkov³

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

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

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Half of all patients with chronic heart failure (CHF) have preserved ejection fraction (CHF-nEF). The drug's use effective for treatment of CHF with reduced ejection fraction (CHF-nFV) reduces the hospitalization incidence but does not affect the cardiovascular incidence or overall mortality in patients with CHF-nFV. Finding differences between CSN-SFV and CSN-nFV biomarkers is a pressing scientific problem.

AIM: To study the metabolic disorders biomarkers intergenic relationships, myocardial damage, and to evaluate their role in the CHF development in patients with DM2.



MATERIALS AND METHODS: We studied the lipid and carbohydrate metabolism disorder genes polymorphisms frequencies in patients with CHF-CFV and DM2 (48 patients), CHF-NFV and DM2 (46) and patients with metabolic syndrome (MS) without CHF (68), mean age of patients was $69,7 \pm 5,3$ yo. DNA was isolated from venous blood according to the manufacturer's methodology. Gene polymorphisms were determined by real time PCR. The studied polymorphisms correlations with clinical and laboratory data and associations between clinical and laboratory tests were identified by regression analysis.

RESULTS: In the control group, PPARG, APOC3 C3238G rs5128, LIPC -250 G>A rs2070895, APOA1 G-75A rs670, FABP2 Ala-54Thr G>A rs1799883, ADRB2 5318 C>G rs1042714 genes polymorphisms, along with co-dependent ADRB3, FTO, FABP2 genes polymorphic form a gene network regulating plasma concentrations of LDL, uric acid and CAD. Gene polymorphisms have been found to be associated with clinical and/or laboratory parameters in patients with CHF-CFV: PPARGC1AGly482Ser G>A rs8192678 with CAD; PPARGT-2821C rs12497191 with glycated hemoglobin level; FTO A>T rs9939609 (α -ketoglutarate dependent dioxygenase gene) with waist circumference; LEPR A>G rs1137101 (leptin receptor gene) with MAP. The following polymorphisms were found to be associated in patients with CHF-NFV: LIPC-250 G>A rs2070895 (liver triglyceride lipase gene) with MAP; PPARGC1A Gly482Ser G>A rs8192678 with MAP; FTO A>T rs9939609 with waist volume.

CONCLUSIONS: From the study results, it is evident that patients with DM2 having CHF with different PV differ significantly among themselves by the presence of polymorphic genes prone to network interactions. The greatest number of such interactions is observed in the group of CHF-sFV, which determines a more complex course of this variant of CHF than in patients with CHF-nFV.

KEYWORDS: congestive heart failure with preserved ejection fraction; type 2 diabetes mellitus; polymorphism; rs769452; rs5128; rs662; rs328; rs2070895; rs8192678; rs773267; rs1801282; rs3856806; rs1801282; rs12497191; rs1801282; rs9939609; rs670; rs1799883; rs1137101; rs1042714; rs1042713; rs4994.

ОБОСНОВАНИЕ

Половина всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) имеют нескомпрометированную или сохраненную фракцию выброса (ХСН-сФВ) [1]. Тем не менее она остается диагностической и терапевтической проблемой, учитывая, что прогноз такой же неблагоприятный, как и при ХСН с низкой фракцией выброса. Ранее в классификации придерживались кардиоцентрического подхода, основанного сугубо на определении фракции выброса (ФВ). Это была стартовая позиция, определяющая дальнейшую тактику обследования и лечения. Последние данные указывают на постепенный сдвиг в сторону определения фенотипов ХСН-сФВ и ответа на терапию. Применение для лечения ХСН-сФВ препаратов, эффективных при ХСН с уменьшенной ФВ (ХСН-нФВ), снижает частоту госпитализаций при ХСН-сФВ, но не влияет на частоту сердечно-сосудистой или общей смертности в этой когорте больных. Это демонстрирует важность классификации ХСН на основе фенотипов с точки зрения более целенаправленного подхода к лечению [2]. В отличие от пациентов с низкой ФВ, когда ремоделирование обусловлено гибелью кардиомиоцитов чаще всего вследствие ишемии, крупные исследования, тестирующие препараты, влияющие на нейрогуморальные механизмы, не смогли продемонстрировать влияние на риск и прогноз пациентов с ХСН-сФВ. Вероятнее всего, это связано с фенотипическим разнообразием больных с сохраненной ФВ. Один из самых частых и ярких патологических фенотипов наблюдается у больных с метаболическим синдромом (МС) и/или сахарным диабетом 2 типа (СД2). Эти экстракардиальные заболевания стимулируют ремоделирование и последующую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) через системное воспаление и микрососудистую эндотелиальную дисфункцию [3, 4]. Диастолическая дисфункция ЛЖ развивается из-за инфильтрации макрофагами, приводящей к интерстициальному фиброзу, и изменения паракринной передачи сигналов к кардиомиоцитам,

которые гипертрофируются и становятся ригидными вследствие низкого содержания оксида азота и циклического гуанозинмонофосфата [5].

Таким образом, поиск биомаркеров ХСН, направленный на определение критически различающихся патологических фенотипов ХСН, является актуальной научной проблемой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить межгенные связи биомаркеров метаболических нарушений, повреждения миокарда и оценить их роль в развитии ХСН у больных СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Данные о больных были получены на базах Городского диабетологического центра №2, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Кировской клинической межрайонной больницы. Все лабораторно-инструментальные исследования проводились в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Время исследования. Сбор данных осуществлялся с 01.12.2019 по 10.09.2022 гг. Анализ проводился с 01.10.2022 по 12.02.2023 гг. на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Исследуемые популяции

Критерии включения в исследование: в исследование включали больных с диагнозом:

- «ХСН I-II функционального класса», установленным в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [6] и соответствующим критериям NYHA;
- МС, установленным в соответствии с критериями ВНОК от 2009 г. [7];
- СД2, установленным на основании клинических рекомендаций по СД2 у взрослых от 2019 г. [8].

У всех пациентов наблюдались ожирение 1–2 степени, артериальная гипертензия (АГ), в группе ХСН-нФВ у пациентов имелась ишемическая болезнь сердца. Больные получали базисную терапию имеющихся заболеваний (включая ХСН) согласно действующим рекомендациям (антигипертензивная, сахароснижающая, гиполипидемическая, в группе пациентов с ХСН-нФВ также диуретическая, антитромботическая терапия).

Критерии исключения: в исследование не включали пациентов с инфекционными и онкологическими заболеваниями, фибрилляцией предсердий, острым коронарным синдромом, клапанной патологией, кардиомиопатиями, болезнями накопления, хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, синдромом обструктивного ночного апноэ, анемией, болезнями почек, а также с заболеваниями, требующими оказания хирургической помощи.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

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

Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование.

Методы

В исследование включено 162 пациента, из них: 68 человек с признаками МС, но без ХСН, 48 человек с ХСН-сФВ и 46 — с ХСН-нФВ, находившихся на лечении в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Кировской межрайонной клинической больнице и наблюдавшихся в Городском диабетологическом центре №2 в период с 2019 по 2022 гг. Средний возраст больных составил 69,7 лет $\pm$ 5,3 лет. Они были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, длительности заболеваний. Исследование осуществляли в трех группах. Контрольная группа включала больных с МС без ХСН. Вторая группа состояла из больных СД2 и ХСН-сФВ, третья представлена пациентами с СД2 и ХСН-нФВ.

Плановое клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов включало: сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, измерение массы тела, роста, окружности талии, расчет индекса массы тела (ИМТ), биохимическое исследование крови, в том числе: уровень глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты. Также у всех пациентов был определен мозговой натрийуретический пептид (NTproBNP), выполнена эхокардиография, тест с нагрузкой, кардиореспираторное мониторирование и генетический анализ. NTproBNP, эхокардиография и нагрузочный тест проводились с целью исключения или подтверждения ХСН, кардиореспираторное мониторирование проводили для исключения синдрома обструктивного апноэ во сне. Диагноз ХСН подтверждали значением NTproBNP выше 125 пг/мл

и изменениями эхокардиографических данных (снижение ФВ для пациентов с низкой ФВ и нормальная ФВ в сочетании с наличием диастолической дисфункции или положительного диастолического стресс-теста для пациентов с сохраненной ХСН). Пациенты с промежуточной ФВ в анализ не включались. Генетический анализ включал исследование полиморфизма следующих генов: *APOE Leu28Pro rs769452*, *APOC3 C3238G rs5128*, *PON1, Gln192Arg A>G rs662*, *LPL Ser447Ter C>G rs328*, *LIPC-250 G>A rs2070895*, *PPARGC1A Gly482Ser G>A rs8192678*, *PPARGC1B Ala203Pro G>C rs773267*, *PPARG2 Pro12AlaC34Grs1801282*, *PPARG C1431Trs3856806*, *PPARG Pro12AlaC-681Grs1801282*, *PPARGT-2821Crs12497191*, *PPARGA-2819Grs*, *PPARGA-2823Grs*, *PPARGPro12AlaC34Grs1801282*, *FTOA>Trs9939609*, *APOA1 G>A rs670*, *FABP2 G>A rs1799883*, *LEPRA>Grs1137101*, *ADRB2 C>G rs1042714*, *ADRB2 Arg16Gly 46A>Grs1042713*, *ADRB3 190T>Crs4994*. Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли согласно методике фирмы-производителя (Литех и ДНК-технология, Россия), чистоту и концентрацию выделенной ДНК контролировали на спектрофотометре *Nanodrop2000C* (*Thermoscientific*, США). Для определения генотипов и аллелей полиморфных локусов использовали метод ПЦР в режиме реального времени (*Real-time PCR*) на амплификаторе ДТ-прайм 5. Частоту встречаемости аллелей риска в генах лиц контрольной группы сравнивали с частотой встречаемости этого показателя у лиц европейской популяции по данным литературы, как это было применено в публикации A. Ašić и соавт. [9].

Статистический анализ

Клинические и лабораторные данные обработаны методами вариативной статистики. После проверки массива данных на соответствие распределению Стюдента с помощью вычисления коэффициентов вариации, асимметрии и эксцесса было установлено, что распределение отличается от нормального. Поэтому различия групп устанавливали с помощью критерия χ^2 . Данные представлены в виде $\bar{M} \pm m$, где $\bar{M}$ — средняя, m — стандартная ошибка средней.

Возможные связи исследуемых полиморфизмов с клиническими и лабораторными данными, а также между результатами клинических и лабораторных исследований выявляли с помощью регрессионного анализа. В качестве зависимого предиктора выбирали кодифицированные данные о наличии полиморфных аллелей у обследуемых. При этом гомозиготам по дикому аллелю присваивали ранг «1», гетерозиготам с полиморфным аллелем — ранг «2», а гомозиготам, носителям полиморфных аллелей, — «3». Соответственно, при анализе данных с помощью линейной регрессии наиболее сильные связи выявляются между теми генными полиморфизмами, частоты аллелей которых в каждой ранговой когорте близки или аутентичны. Это позволяет построить регрессионную линию с минимальным разбросом данных в ранговых когортах. Аналогично, величины параметров клинических или лабораторных данных должны иметь тенденцию к монотонному увеличению или уменьшению от ранга «1» до ранга «3». Примененный прием позволяет выявить как паттерны полиморфизмов, встречающиеся примерно с одинаковой частотой, так и оценить силу связи по величине фактора F .

Таблица 1. Клинические и лабораторные данные обследуемых пациентов

Переменные	Контрольная группа, n=68		ХСН-сФВ, n=48		ХСН-нФВ, n=46		Значения p=		
	<i>M±m</i>	КВ	<i>M±m</i>	КВ	<i>M±m</i>	КВ	1 к 2	1 к 3	2 к 3
	1		2		3				
Объем талии (см)	89,6±5,9	6,9	96,7±8,4	8,7	103,0±9,2	8,9	0,000	0,000	0,000
САД (мм рт.ст.)	126,0±8,0	7,2	136,0±9,0	7	133,0±10,0	8,0	0,000	0,000	0,018
ДАД (мм рт.ст.)	71,0±5,0	6,7	78,0±7,0	8	77,0±6,0	8,0	0,179	0,361	0,760
Общий холестерин (ммоль/л)	5,0±0,8	16,5	5,4±1,4	26,3	4,0±0,6	15,6	0,991	1,000	0,123
ЛПНП (ммоль/л)	2,8±0,7	23,5	2,7±0,9	32,7	1,6±0,5	29,6	1,000	0,050	0,008
ЛПОНП (ммоль/л)	0,6±0,2	30,7	1,0±0,5	56,0	0,6±0,2	29,9	1,000	1,000	0,560
Триглицериды (ммоль/л)	0,9±0,1	16,1	2,1±0,7	35,9	1,4±0,6	41,6	0,000	0,000	0,024
ЛПВП (ммоль/л)	1,2±0,2	19,4	1,3±0,2	17,6	1,0±0,2	22,1	1,000	1,000	1,000
Мочевая кислота (мкмоль/л)	299,4±55,2	18,4	433,1±75,2	17,4	358,4±40,7	11,4	0,000	0,000	0,000
Глюкоза (ммоль/л)	6,0±0,5	11,0	7,2±1,4	19,8	6,5±1,0	15,2	0,217	0,860	0,967
HbA _{1c} (%)	6,3±0,3	5,9	7,2±0,9	13,1	7,0±0,7	10,7	0,996	0,999	1,000
NTproBNP (пг/мл)	82,0±18,0	21,8	156,0±36,0	23,2	200,0±92,0	46,1	0,000	0,000	1,000

Примечание: КВ — коэффициент вариации (%); коэффициенты вариации более 25% выделены курсивом; жирным шрифтом выделены статистически значимые значения p.

Здесь и далее: ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ВМедА им. С.М. Кирова, выписка из протокола №271 от 22.11.2022 г. Все пациенты перед проведением любых процедур подписывали добровольное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные дескриптивного анализа клинических и лабораторных данных представлены в табл. 1. При оценке вариабельности численных рядов исследуемых показателей установлено, что контрольная группа в целом однородна, поскольку коэффициенты вариации всех исследуемых показателей менее 25%, кроме показателей ЛПОНП. В группах пациентов с ХСН-сФВ и ХСН-нФВ показатели липидного обмена неоднородны. Наиболее высока неоднородность концентраций ЛПОНП у больных ХСН-сФВ (КВ=56,0%) и триглицеридов у больных ХСН-нФВ (41,6%).

Установлено, что объем талии в группах ХСН-сФВ и ХСН-нФВ был статистически значимо выше, чем в группе контроля (на 14,4 и 21,8% соответственно), а в группе ХСН-нФВ — выше, чем в группе ХСН-сФВ на 6,5%. Несмотря на то, что на момент исследования систолическое артериальное давление (САД) у обследуемых находилось в пределах физиологического референтного интервала, у пациентов групп ХСН-сФВ и ХСН-нФВ оно было статистически значимо выше, чем в контрольной группе, на 17,0 и 14,7%. В среднем диастолическое артериаль-

ное давление (ДАД) у обследуемых больных было также выше на 9,9 и 8,5% соответственно, чем в контрольной группе, но различия статистически не значимы.

У пациентов группы ХСН-нФВ плазменная концентрация ЛПНП в среднем оказалась на 42,9% ниже, чем в группе контроля, тогда как в группе ХСН-сФВ она аутентична данным контрольной группы. Плазменные концентрации триглицеридов у пациентов группы ХСН-сФВ были в 2,3 раза выше, а в группе ХСН-нФВ в 1,6 раза выше, чем в группе контроля. В обеих группах обследуемых пациентов оказались статистически значимо более высокими средние показатели плазменной концентрации мочевой кислоты — в 1,5 и 1,2 раза (ХСН-сФВ и ХСН-нФВ, соответственно) и в 1,2 раза больше в группе ХСН-сФВ, чем в ХСН-нФВ.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий показателей концентрации глюкозы в крови и уровня HbA_{1c}, эти показатели все же были выше в группах с ХСН, чем в контрольной группе, и выходят за пределы физиологического референтного интервала.

Концентрация NTproBNP в крови у обследованных контрольной группы находилась в пределах возрастной нормы (табл. 1), тогда как в группах ХСН-сФВ и ХСН-нФВ этот показатель в 1,9 и 2,44 раза был выше, чем в контрольной, если в группе контроля и в группе ХСН-сФВ коэффициент вариации этого показателя менее 25%, то вариативность концентрации NTproBNP в плазме крови у больных группы ХСН-нФВ высокая.

В результате проведения регрессионного анализа с зависимым предиктором «Группа» (R²=0,8151, F=89,136) оказались связаны «PPARG T-2821C rs12497191» (p=0,0003), «APOA1 G>A rs670» (p=0,0000), «ADRB3 190 T>C» rs4994

($p=0,0018$), «Общий холестерин» ($p=0,0015$), «ЛПНП» ($p=0,0000$), «Объем талии» ($p=0,0000$), «Глюкоза» ($p=0,0059$), «HbA_{1c}» ($p=0,0001$). Ранее было установлено, что все три генных полиморфизма ассоциированы с изменением углеводного и/или липидного обмена [10, 11, 12]. Неудивительно, что в регрессионную модель, кроме них, попали перечисленные выше независимые предикторы. Тем не менее, регрессионный анализ не позволяет выяснить, какая именно из групп или какие пары приводят к полученному результату. Поэтому нами дополнительно был проведен регрессионный анализ внутри групп.

Результаты регрессионного анализа внутри групп показаны в таблицах 2–4. Оказалось, что в группе контроля большая часть независимых предикторов генных полиморфизмов созависимы. Особенно наглядно это видно на примере генов рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом — *PPARG*, а также полиморфизмов *APOC3 C3238G rs5128*, *LIPC -250 G>A rs2070895*, *APOA1 G-75A rs670*, *FABP2 Ala54Thr G>A rs1799883*, *ADRB2 5318C>G rs1042714*. Полученный результат позволяет предположить, что эта группа полиморфных генов наряду с созависимыми генами *ADRB3*, *FTO*, *FABP2* образует генную сеть, регулирующую плазменные концентрации ЛПОНП (регрессионные коэффициенты b во всех случаях отрицательные), мочевой кислоты и САД (регрессионные коэффициенты b во всех случаях положительные). То есть появление этих полиморфизмов в геноме ведет к снижению плазменных концентраций ЛПОНП и увеличению концентраций мочевой кислоты и САД. Ожидаемо, зависимый предиктор полиморфизм *rs5128*, ассоциируемый с увеличением продукции триглицеридов [13], оказался связан с концентрацией триглицеридов плазмы крови (регрессионные коэффициенты b положительные). Кроме того, оказались связанными разные полиморфизмы гена β -адренорецептора, ведущие к увеличению плазменных концентраций липидов в крови. Таким образом,

допустимо сделать вывод, что полиморфные варианты этих генов меняют САД, плазменные концентрации триглицеридов и мочевой кислоты — в сторону увеличения, а ЛПОНП — в сторону уменьшения, тем самым создавая преморбидный фон, что прослеживается даже у относительно здоровых лиц.

При проведении регрессионного анализа в контрольной группе (табл. 2) обнаружено большое число созависимых полиморфизмов с нарушением липидного и/или углеводного обмена. Отмечено, что в этой группе практически нет связей с генными полиморфизмами и клиническими и/или лабораторными показателями. Связи обнаружены только у полиморфизмов:

- *PPARGC1A Gly482Ser G>A rs8192678* (коактиватор 1 α гена рецептора, активируемого пролифератором пероксисом- γ) с САД;
- *PPARGT-2821C rs12497191c* уровнем гликированного гемоглобина;
- *FTOA23525T A>T rs9939609* (ген, связанный с жировой массой и ожирением) с объемом талии;
- *LEPRArg223Gln A>Grs 1137101* (ген рецептора лептина) с ДАД.

Фактор F оказался наиболее высоким между генами β_2 -адренорецептора (*ADRB2*) и в семействе *PPARG*, а также *FABP2* с одной стороны, и геном β_3 -адренорецептора и ЛПОНП (регрессионные коэффициенты b отрицательные) с другой.

По-видимому, это свидетельствует о том, что для развития рассматриваемой патологии полиморфизмы, перечисленные в табл. 2, должны наследоваться вместе. Вероятно, они создают группы одновременно экспрессирующихся полиморфных генов, то есть образуют одну или несколько созависимых генных сетей, конечным результатом функционирования которых является формирование фенотипа коморбидной патологии — ХСН-сФВ, развивающаяся на фоне СД2.

Таблица 2. Связи между генными полиморфизмами, клиническими и лабораторными данными у пациентов контрольной группы

Зависимый предиктор	Независимый предиктор	R ²	F	Значения p=
<i>APOC3 C3238G rs5128</i>	Триглицериды	0,0793	5,6847	0,0199
<i>PPARGC1A Gly482Ser G>A rs8192678</i>	САД	0,0772	5,5276	0,0217
<i>FABP2 G>Ars1799883</i>	<i>ADRB3 T>C</i>	0,2305	10,8850	0,0007
	ЛПОНП			0,0007
<i>PPARGC1B Ala203Pro G>C rs773267</i>	<i>PPARG Pro12Ala C-681G</i>	0,2850	6,2607	0,0010
	<i>FTO A>T</i>			0,0025
	ЛПОНП			0,0218
	Мочевая кислота			0,0015
	САД			0,0183
<i>PPARG2 Pro12AlaC34Grs1801282</i>	<i>FABP2 G>A</i>	0,0495	4,4393	0,0390
<i>PPARG C1431T rs3856806</i>	<i>PPARG PRO12ALA C-681G</i>	0,1492	12,765	0,0007
<i>PPARG C-681G rs10865710</i>	<i>PPARG C1431T</i>	0,1492	12,756	0,0007
<i>PPARG T-2821C rs12497191</i>	<i>PPARGC1A Gly482Ser</i>	0,3522	13,142	0,0085
	<i>PPARG2 Pro12AlaC34G</i>			0,0147
	<i>PPARG Pro12Ala C-681G</i>			0,0000
<i>ADRB2 C>Grs1042714</i>	<i>ADRB2 A>G</i>	0,2071	17,457	0,0000

Проведенный регрессионный анализ данных больных с ХСН-сФВ позволил выявить неожиданно большое число связей в основном между генными полиморфизмами (табл. 3). Очевидно, это является доказательством того, что этот патологический фенотип формируется в результате одновременного наследования группы полиморфизмов. С другой стороны, полиморфизмы, ассоциируемые с нарушениями липидного и углеводного обмена, а также полиморфизмы генов β_2 адренорецепторов, которые регулируют сократительную способность миокарда и тонус периферических сосудов, образуют

несколько генных сетей, работающих на единый результат — формирование МС и СД2, а также развитие ХСН. У пациентов с ХСН-сФВ обнаружены следующие связи генных полиморфизмов с клиническими и/или лабораторными показателями:

- связь *PPARGC1AGly482SerG>Ars8192678* с САД оказалась устойчивым явлением, но в этой группе она входит в регрессионное уравнение с большим числом независимых полиморфных генных предикторов;
- PPARGT-2821Crs12497191* с уровнем гликированного гемоглобина;

Таблица 3. Связи между генными полиморфизмами, клиническими и лабораторными данными в группе хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Зависимый предиктор	Независимый предиктор	R ²	F	Значения р=
APOC3 C3238G rs5128	PPARGC1A Gly482Ser	0,7021	16,824	0,0000
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0046
	PPARG C1431T			0,0116
	PPARG C-681G			0,0000
	APOA1 G>A			0,0000
	FABP2 G>A			0,0000
	ADRB2 C>G			0,0005
LPL Ser447Ter C>G rs328	LIPC -250G>A	0,2795	7,0772	0,0344
	PPARG C-681G			0,0166
	ADRB2 C>G			0,0001
LIPC -250G>A rs2070895	LPL Ser447Ter C>G	0,4671	9,2391	0,0017
	PPARG C-681G			0,0048
	FTO A>T			0,0050
	LEPR A>G			0,0006
	ADRB2 C>G			0,0001
PPARGC1A Gly482Ser G>A rs8192678	APOC3 C3238G rs5128	0,6887	13,998	0,0008
	LIPC -250G>A rs2070895			0,0049
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0000
	PPARG C1431T			0,0001
	PPARG T-2821C			0,0000
	FABP2 G>A			0,0000
	ADRB2 C>G			0,0003
	САД			0,0249
PPARG2 Pro12AlaC34G rs1801282	APOC3 C3238G rs5128	0,5598	9,5374	0,0009
	PPARGC1A Gly482Ser G>A			0,0000
	PPARG T-2821C			0,0000
	FTO A>T			0,0027
	APOA1 G>A			0,0006
	FABP2 G>A			0,0000
	ADRB2 C>G			0,0037
PPARG C1431T rs3856806	PPARGC1A Gly482Ser G>A	0,2302	8,0279	0,0047
	FABP2 G>A			0,0019
PPARG C-681Grs10865710	APOC3 C3238G	0,1747	10,948	0,0018

Окончание таблицы 3.

Зависимый предиктор	Независимый предиктор	R ²	F	Значения p=
PPARG T-2821C rs12497191	PPARGC1A Gly482Ser G>A	0,3739	8,0174	0,0233
	FABP2 G>A			0,0407
	HbA _{1c}			0,0024
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0000
FTO A>T rs9939609	LIPC -250G>A rs2070895			0,0297
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0320
	Объем талии			0,0224
APOA1 G-75A G>A rs670	APOC3 C3238G rs5128	0,4531	8,7882	0,0000
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0397
	PPARG C-681G			0,0134
	FABP2 G>A			0,0000
	ADRB2 C>G			0,0006
FABP2 G>A rs1799883	APOC3 C3238G rs5128	0,7659	22,962	0,0000
	PPARGC1A Gly482Ser G>A			0,0000
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0000
	PPARG C1431T			0,0000
	PPARG T-2821C			0,0000
	APOA1 G>A			0,0001
	ADRB2 C>G			0,0000
LEPRA>G rs1137101	LIPC -250G>A	0,2407	8,4509	0,0009
	ДАД			0,0230
ADRB2 C>G rs1042714	APOC3 C3238G	0,5496	7,3713	0,0057
	LPL Ser447Ter C>G			0,0002
	LIPC -250G>A			0,0089
	PPARGC1A Gly482Ser G>A			0,0097
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0095
	PPARG C-681G			0,0002
	FTO A>T			0,0105
	APOA1 G>A			0,0010
	FABP2 G>A			0,0073

• FTOA>Trs9939609 (ген α-кетоглутарат зависимой диоксигеназы) с объемом талии;

• LEPRA>Grs1137101 (ген рецептора лептина) с ДАД.

Наиболее высокие значения фактора F оказались при расчете связей между полиморфизмом гена белка, связывающего жирные кислоты, FABP2 G>A и группой полиморфных генов PPARG, APOC3, APOA1 (гены аполипопротеинов) и ADRB2, а также между APOC3 C3238G rs5128 и семейством полиморфных генов PPARG с генами APOA1, FABP2, ADRB2; PPARGC1AGly482Ser G> Ars8192678 и семейством генов PPARG, а также APOC3, LIPC, FABP2, ADRB2 (табл. 3). В остальных случаях величина фактора F заметно ниже, но выявленные связи остаются статистически значимыми.

Как и в предыдущем случае, в группе больных ХСН-нФВ следует говорить об обнаружении групп со-

зависимых генных полиморфизмов, ведущих к формированию исследуемого патологического фенотипа (табл. 4). Однако таковых гораздо меньше, чем в группе с нормальной ФВ. Аналогично в формировании регрессионных моделей участвовали только некоторые клинические параметры, а именно обнаружена связь полиморфизмов:

- LIPC-250 G>A rs2070895 (ген липазы триглицеридов печени) с ДАД;
- PPARGC1A Gly482Ser G>A rs8192678 с ДАД;
- FTOA>T rs9939609 с объемом талии.

Во всех остальных случаях выявляются межгенные связи, которые должны наследоваться вместе, для того чтобы изучаемый патологический фенотип сформировался.

Таблица 4. Связи между генными полиморфизмами, клиническими и лабораторными данными в группе хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса

Зависимый предиктор	Независимый предиктор	R ²	F	Значения p=
LIPC -250G>A rs2070895	PPARGC1A Gly482Ser G>A	0,2534	5,8653	0,0136
	PPARG C-681G			0,0028
	ДАД			0,0184
PPARGC1A Gly482Ser G>A rs8192678	APOC3 C3238G rs5128	0,5946	11,513	0,0000
	PON1 Gln192Arg A>G			0,0299
	LIPC -250G>A rs2070895			0,0016
	PPARG A-2819G			0,0000
	APOA1 G>A			0,0012
	ДАД			0,0339
PPARGC1B Ala203Pro G>C rs773267	PPARG A-2819G	0,3363	23,799	0,0000
PPARG2 Pro12AlaC34G rs1801282	PPARG C1431T	0,4342	35,528	0,0000
PPARG C1431Trs3856806	PPARG2 Pro12AlaC34G	0,4342	35,528	0,0000
PPARG C-681G rs10865710	LIPC -250G>A rs2070895	0,2443	8,2733	0,0041
	PPARG T-2821C			0,0053
PPARG T-2821C rs12497191	PPARGC1B Ala203Pro G>C	0,2112	7,0229	0,0114
	PPARG C-681G			0,0028
PPARG A-2819G	PPARGC1B Ala203Pro G>C	0,3363	23,799	0,0000
FTO A>Trs9939609	APOC3 C3238G rs5128	0,2258	5,3748	0,0275
	PPARG2 Pro12AlaC34G			0,0215
	Объем талии			0,0061
APOA1 G-75A G>A rs670	PPARG A-2819G	0,2566	8,7680	0,0087
	ADRB2 A>G			0,0009
ADRB2 Arg16Gly 46A>Grs1042713	APOA1 G>A	0,1460	8,6899	0,0051
ADRB3 Trp64Arg T190Crs4994	APOC3 C3238G rs5128	0,1152	3,9303	0,0115
	PPARG A-2819G			0,0450

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечная недостаточность — осложнение с тяжелыми клиническими последствиями и плохо изученной патофизиологией [14]. Современные знания о связи генных полиморфизмов с патогенезом ряда заболеваний и появившиеся технологические возможности их поиска позволяют найти глубинные причины мультифакториальных заболеваний. Например, установлено, что в реализации фенотипа СД2 гены работают в результате ген-генных взаимодействий [15]. Выявление ген-генных взаимодействий привело к пониманию, что гены, ответственные за формирование фенотипических признаков, в том числе патологических, объединены в одновременно экспрессирующиеся группы и работают совместно с транслируемыми с них белками и регуляторными РНК. Это явление получило название генная сеть. Генная сеть — группа координированно функционирующих генов, обеспечивающих формирование определенного фенотипического признака организма (молекулярного, биохимического, физиологического, морфологического, поведенческого и т.д.).

Примененный рядом авторов метод анализа сети взвешенной коэкспрессии генов (WGCNA) основан

на выявлении попарных корреляций между переменными, где переменной является экспрессия конкретного гена, а набор переменных представляет собой матрицу экспрессии генов [16]. Методологически этот метод выявления генных сетей близок к использованной нами статистической технологии с кодифицированием вариантных аллелей и последующим регрессионным анализом матриц данных, содержащих в качестве переменных коды вариантных аллелей, клинические и некоторые лабораторные данные. Как следует из анализа данных таблиц 2–4, некоторые гены явно ведут себя как гены-концентраторы, то есть это гены, имеющие наибольшее число связей с другими генами и потому образующие некие кластеры. Исходя из логики регрессионного анализа, зависимый предиктор — образующий кластер ген — управляет независимыми предикторами, и в этом смысле его допустимо в первом приближении интерпретировать как ген-концентратор, а входящие в его кластер гены расценивать как гены, входящие в генную сеть.

В то же время даже поверхностный сопоставительный анализ выявленных нами ген-генных связей с известными фактами о белковых продуктах их экспрессии и об ассоциации этих генов с фенотипическими прояв-

лениями позволяет сделать вывод, что результат нашего анализа в целом соответствует устоявшимся научным представлениям о связи исследованных нами генных полиморфизмов с вызываемыми ими обменными нарушениями, ведущими к МС, СД2 и ХСН.

Результаты анализа генетических, клинических и лабораторных данных лиц из группы контроля, имевших признаки МС без ХСН, позволяют сделать вывод, что у части пациентов с МС, но без ХСН, встречаются полиморфные варианты исследованных генов с частотой, достаточной для выявления их связи с плазменными концентрациями ЛПОНП и мочевой кислоты, а также величиной артериального давления. Из этого следует, что у части этих пациентов наблюдается преморбидное состояние, предшествующее развитию ХСН. То, что риск развития ХСН у пациентов контрольной группы, имеющих некоторый набор полиморфных генов вероятен, следует из результата регрессионного анализа.

Если в контрольной группе выявлено только две группы связей, которые можно считать сетевым взаимодействием, а остальные связи попарны, то у больных с СД2 и ХСН таких связей гораздо больше. Из анализа собственных данных следует, что в группе ХСН-сФВ наибольшее число связей с другими генами наблюдается у полиморфизма генов рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами — семейство *PPAR*, которые оказались генами-концентраторами и в контрольной группе. Ранее установлено, что продукты генов семейства *PPAR* представлены тремя изоформами: *PPAR-α*, *PPAR-β/δ* и *PPAR-γ*, представительство которых в органах различается. В сердце *PPAR-α* и *PPAR-β/δ* являются основными изоформами, а их полиморфные варианты нарушают метаболизм сердечной мышцы [17]. Продукты *PPAR* образуют гетеродимеры с рецептором 9-цисретиновой кислоты [18]. Предполагается, что 9-цисретиновая кислота у больных СД2 предупреждает развитие диабетической кардиомиопатии [19]. Продукты полиморфных генов семейства *PPAR* могут вступать в конкурентное взаимодействие с 9-цисретиновой кислотой за связывание с ее рецептором и, вытесняя ее из регуляторного пути, способствовать развитию ХСН.

В эксперименте на мышах обнаружено, что у особей с чрезмерной экспрессией *PPAR-β/δ* сердце не подвергается изменениям, тогда как у мышей с чрезмерной экспрессией *PPAR-α* наблюдаются воспалительные изменения миокарда [20]. У мышей с подавленной экспрессией изоформы *β/δ* (но не *α*) отмечено снижение биогенеза митохондрий, гипертрофия миокарда и сердечная недостаточность [21].

В группе ХСН-нФВ гены семейства *PPAR*, как гены-концентраторы, также преобладали по числу взаи-

модействий над другими генами. Близким по результату образования связей в группах ХСН-сФВ и ХСН-нФВ оказался полиморфный ген *FTOA>T rs9939609* (табл. 3 и 4). В отличие от группы ХСН-сФВ, у полиморфизма *ADRB2 C>Grs1042714* выявлена только попарная связь с полиморфным геном *APOC3 C3238G rs5128*. Также появилась связь полиморфизма гена β_3 -адренорецептора с полиморфизмами *APOC3 C3238G rs5128* и *PPARGA2819G*. Выраженная склонность к образованию сети (пять связей) выявлена только у полиморфизма *PPARGC1AGly482SerG>A rs8192678*.

Таким образом, из результатов нашего исследования следует, что больные с СД2 имеющие ХСН с различной ФВ значительно различаются между собой наличием полиморфных генов, склонных к сетевому взаимодействию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для реализации определенных фенотипов ХСН необходим полиморфизм не одного конкретного гена, а целого комплекса связанных между собой генов, влияющих на обменные и другие процессы. В частности, для формирования ХСН-сФВ при МС и СД2 предположительно необходимы следующие межгенные полиморфизмы: между полиморфизмом гена белка, связывающего жирные кислоты, *FABP2 G>A* и группой полиморфных генов *PPARG*, *APOC3*, *APOA1* (гены аполипопротеинов) и *ADRB2*, а также между *APOC3 C3238G rs5128* и семейством полиморфных генов *PPARG* с генами *APOA1*, *FABP2*, *ADRB2*; *PPARGC1AGly482Ser G>A rs8192678* и семейством генов *PPARG*, а также *APOC3*, *LIPC*, *FABP2*, *ADRB2*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884>
- Gevaert AB, Kataria R, Zannad F, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart*. 2022;108(17):1342-1350. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319605>
- Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, et al. TIME-CHF investigators. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1006-1014. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.414>
- Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:312-314. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.007>
- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884>

6. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН РКО РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология*. — 2018. — Т.58. — №65. — С. 815. [Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical Recommendations OSSH RCO RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018;58(65): 8-15. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
7. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению МС (2-й пересмотр) // *Кардиоваск. тер. и профилактика*. — 2009. — Т.7. — №6. (Прил. 2). [Recommendations of VNOC experts on diagnostics and treatment of MS (2nd revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;7 (6). (Appendix 2). (In Russ.)]
8. Сахарный диабет 2 типа (Клинические рекомендации). Российская организация эндокринологов. — 2019. — 228 с. [Цифровой ресурс] https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf [Diabetes mellitus type 2 (Clinical Recommendations). Russian organization of endocrinologists. 2019. 228 p. [Digital] https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslyh.pdf (In Russ.)]
9. Aščić A, Salazar R, Storm N, et al. Population study of thrombophilic markers and pharmacogenetic markers of warfarin prevalence in Bosnia and Herzegovina. *Croat. Med. J.* 2019; 60(3): 212–220. doi: <https://doi.org/10.3325/cmj.2019.60.212>
10. Matsunaga T, Naito M, Yin G, et al. Associations between peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) polymorphisms and serum lipids: Two cross-sectional studies of community-dwelling adults. *Gene*. 2020;762:145019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145019>
11. Feng DW, Ma RL, Guo H, et al. Association of APOA1 gene polymorphisms (rs670, rs5069, and rs2070665) with dyslipidemia in the Kazakhs of Xinjiang. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). doi: <https://doi.org/10.4238/gmr.15028094>
12. Zafar U, Khaliq S, Ali Z, Lone KP. Adrenergic receptor beta-3 rs4994 (T>C) and liver X receptor alpha rs12221497 (G>A) polymorphism in Pakistanis with metabolic syndrome. *Chin J Physiol.* 2019;62(5):196–202. doi: https://doi.org/10.4103/CJPCJP_45_19
13. Surguchov AP, Page GP, Smith L, et al. Polymorphic markers in Apolipoprotein C-III gene flanking regions and hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996, 16: 941–947
14. Vilella-Figuerola A, Gallinat A, Escate R, et al. Systems Biology in Chronic Heart Failure-Identification of Potential miRNA Regulators. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15226. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232315226>
15. Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Жыргалбекова Б.Ж. и др. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов KCNJ11, ADIPOQ, оментина, лептина, TCF7L2 и PPAR γ в развитии сахарного диабета 2-го типа в Кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай-контроль с использованием MDR-анализа // *Проблемы эндокринологии*. 2018. — Т.64. — №4. — С. 216225. [Цифровой ресурс] [Isakova JT, Talaybekova ET, Zhyrgalbekova BJ, et al. Intergenic interactions and contribution of polymorphic loci of KCNJ11, ADIPOQ, omentin, leptin, TCF7L2 and PPAR γ genes to the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: preliminary results of a case-control study using MDR analysis. *Endocrinology Issues*. 2018;64(4):216–225. [Digital] (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl8344>
16. Zhang B, Horvath S. A general framework for weighted gene co-expression network analysis. *Stat Appl Genet Mol Biol.* 2005;4:Article17. doi: <https://doi.org/10.2202/1544-6115.1128>
17. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocrine Reviews.* 1999;20(5):649–688. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.20.5.0380>
18. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev.* 2003;24(1):78–90. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2002-0012>
19. Pan J, Guleria RS, Zhu S, Baker KM. Molecular Mechanisms of Retinoid Receptors in Diabetes-Induced Cardiac Remodeling. *J Clin Med.* 2014;3(2):566–94. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm3020566>
20. Liu J, Wang P, Luo J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta activation in adult hearts facilitates mitochondrial function and cardiac performance under pressure-overload condition. *Hypertension.* 2011;57(2):223–230. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164590>
21. Liu J, Wang P, He L, et al. Cardiomyocyte-restricted deletion of PPARbeta/delta in PPARalpha-null mice causes impaired mitochondrial biogenesis and defense, but no further depression of myocardial fatty acid oxidation. *PPAR Research.* 2011;13. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/372854.372854>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Свеклина Татьяна Сергеевна**, к.м.н. [Tatiana S. Svekline, PhD]; адрес: Россия, 191124, Санкт-Петербург, Суворовский пр., 63 [address: 63 Suvorovskiy av., 191124 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9546-7049>; eLibrary SPIN: 3561-6503; e-mail: Sveklinats@mail.ru

Шустов Сергей Борисович, д.м.н., профессор [Sergey B. Shustov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9075-8274>; eLibrary SPIN: 5237-2036; e-mail: sbs5555@mail.ru

Колюбаева Светлана Николаевна, д.б.н. [Svetlana N. Kolyubaeva, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2441-9394>; eLibrary SPIN: 2077-2557; e-mail: ksnwma@mail.ru

Кучмин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор [Alexey N. Kuchmin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2888-9625>; eLibrary SPIN: 7787-1364; e-mail: kuchmin.63@mail.ru

Козлов Вадим Авенирович, д.б.н. [Vadim A. Kozlov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>; eLibrary SPIN: 1915-5416; e-mail: pooh12@yandex.ru

Смирнова Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Smirnova, PhD]; eLibrary SPIN: 4266-7553; e-mail: tyfelka_85@mail.ru

Жарков Александр Вячеславович, к.м.н., ассистент [Alexandr V. Zharkov, PhD, assistant]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6649-0928>; e-mail: al.zharkov@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Свеклина Т.С., Шустов С.Б., Колюбаева С.Н., Кучмин А.Н., Козлов В.А., Смирнова Е.В., Жарков А.В. Метаболические биомаркеры у больных сахарным диабетом 2 типа и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 15–24. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13028>

TO CITE THIS ARTICLE:

Svekline TS, Shustov SB, Kolyubayeva SN, Kuchmin AN, Kozlov VA, Smirnova EV, Zharkov AV. Metabolic biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):15–24. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13028>

БИОМАРКЕРЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ФИБРОЗОМ ПЕЧЕНИ, У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Я.А. Краснер^{1,2}, В.В. Романов¹, О.Н. Фазуллина¹, М.Ф. Осипенко², В.В. Климонтов^{1*}

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

²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск

ОБОСНОВАНИЕ. Диагностика фиброза печени является важной задачей в ведении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Применяемые сегодня методы диагностики имеют ряд недостатков, связанных с инвазивностью, высокой стоимостью либо недостаточной чувствительностью и специфичностью. В связи с этим поиск новых неинвазивных маркеров фиброза печени остается актуальной задачей.

ЦЕЛЬ. Установить диагностическую значимость определения в сыворотке крови ростового фактора дифференцировки-15 (GDF-15), ассоциированного с микрофибриллами белка-4 (MFAP-4), альфа1 цепи коллагена IV типа (COL4alpha1), Mac-2 связывающего белка (M2BPGI) и хрящевого гликопротеина-40 (YKL-40) как потенциальных биомаркеров фиброза печени у больных СД2 с НАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое поперечное наблюдательное исследование. Обследовано 74 пациента, 23 мужчины и 51 женщина в возрасте от 18 до 74 лет. В качестве референсного метода диагностики фиброза печени применялась фиброэластометрия. Проводилась оценка неинвазивных индексов фиброза APRI и fib-4. Концентрации GDF-15, MFAP-4, COL4alpha1, M2BPGI и YKL-40 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Для оценки чувствительности и специфичности сывороточных маркеров в диагностике фиброза печени применяли ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Фиброз печени 1-й стадии верифицирован у 16 человек, 2-й стадии — у 12, 3-й стадии — у 7, 4-й стадии — у 19 человек. Больные с выраженным фиброзом печени (стадии 3–4) по сравнению с больными без выраженного фиброза (стадии 0–2) имели более высокие уровни GDF-15 ($p=0,003$), COL4alpha1 ($p=0,007$) и YKL-40 ($p=0,04$). У больных с фиброзом печени стадии 1–2 выявлены более высокие уровни COL4alpha1 по сравнению с больными без признаков фиброза ($p=0,02$). Значимых различий в уровне MFAP-4 и M2BPGI между больными с различной выраженностью фиброза не установлено. По данным ROC-анализа, GDF-15, COL4alpha1 и YKL-40 обладают диагностической ценностью в выявлении выраженного фиброза печени, сопоставимой с таковой индексов APRI и fib-4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. GDF-15, COL4alpha1 и YKL-40 могут рассматриваться как перспективные неинвазивные маркеры фиброза печени у больных СД2 с НАЖБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; неалкогольная жировая болезнь печени; фиброз печени; биомаркер; фиброэластометрия печени.

SERUM BIOMARKERS ASSOCIATED WITH LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

© Yakov A. Krasner^{1,2}, Vyacheslav V. Romanov¹, Olga N. Fazullina¹, Marina F. Osipenko², Vadim V. Klimontov^{1*}

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL — Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: The diagnosis of liver fibrosis is an important task in the management of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes. The currently used diagnostic methods have a number of disadvantages such as invasiveness and high cost, or insufficient sensitivity and specificity. Therefore, the search for new non-invasive markers of liver fibrosis remains an actual challenge.

AIM: To assess a diagnostic value of serum growth differentiation factor-15 (GDF-15), microfibril-associated glycoprotein 4 (MFAP-4), collagen type IV alpha1 (COL4alpha1), Mac-2 binding protein (M2BPGI) and chitinase-3-like protein 1 (YKL-40) as markers of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes and NAFLD.

MATERIALS AND METHODS: A single center cross-sectional observational study was performed. The study included 74 patients, 23 men and 51 women, aged 18 to 74 years. Liver elastography was used as reference method for the fibrosis evaluation. APRI and fib-4, non-invasive fibrosis indices, were assessed. Serum concentrations of GDF-15, MFAP-4, COL4alpha1, M2BPGI, and YKL-40 were determined by ELISA. ROC analysis was used to evaluate the sensitivity and specificity of serum markers for the diagnosis of the liver fibrosis.

RESULTS: Liver fibrosis stage 1 was verified in 16 subjects, stage 2 in 12, stage 3 in 7, and stage 4 in 19. Patients with advanced liver fibrosis (stages 3–4), compared with those without severe fibrosis (stages 0–2), had higher levels of GDF-15 ($p=0.003$), COL4alpha1 ($p=0.007$), and YKL-40 ($p=0.04$). Patients with stage 1–2 liver fibrosis had higher levels of COL4alpha compared to those without any signs of fibrosis ($p=0.02$). There were no significant differences in the level of MFAP-4 and M2BPGI between patients with different severity of fibrosis. According to the ROC analysis, GDF-15, COL4alpha1 and YKL-40 have diagnostic value in the detection of severe liver fibrosis comparable to that of the APRI and fib-4 indices.

CONCLUSION: GDF-15, COL4alpha1 and YKL-40 could be considered as promising non-invasive markers of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes and NAFLD.

KEYWORDS: type 2 diabetes; non-alcoholic fatty liver disease; liver fibrosis; biomarker; liver elastography.

ОБОСНОВАНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — одно из наиболее распространенных заболеваний, ассоциированных с сахарным диабетом 2 типа (СД2). По данным метаанализа Z.M. Younussi и соавт., распространенность НАЖБП среди больных СД2 достигает 55,5%, при этом у части пациентов имеется выраженный фиброз печени [1]. Также отмечается, что НАЖБП может стать одной из лидирующих причин развития цирроза и рака печени [2]. Поскольку прогноз течения НАЖБП в значительной степени определяется стадией фиброза, его верификация является важной клинической задачей [3].

На сегодняшний день в диагностике фиброза печени имеются объективные сложности. Исследование биоптатов печени считается «золотым стандартом» диагностики, однако данное исследование имеет ряд существенных недостатков, в числе которых — инвазивность, высокая стоимость, ограниченная доступность и возможность получения нерепрезентативных результатов [4, 5]. Альтернативой морфологическому методу является фиброзэластометрия, которая, несмотря на высокую диагностическую ценность, тоже имеет ряд ограничений: метод требует специального оборудования и наличия квалифицированного специалиста; результаты, полученные на разном оборудовании, не всегда сопоставимы [6]. В качестве решения проблемы зачастую предлагается применение расчетных индексов фиброза, таких как APRI и fib-4 [7, 8]. Однако эти методы обладают невысокой чувствительностью, особенно в отношении начальных стадий фиброза, что также ограничивает их диагностические возможности [9]. Поскольку прогноз в отношении течения НАЖБП определяется в том числе стадией фиброза, своевременная его диагностика, как и оценка динамики его прогрессирования с развитием цирроза, является важной задачей. Однако здесь клиницисты сталкиваются с рядом сложностей, описанных выше. Поскольку проблема своевременного выявления у больных НАЖБП фиброза печени и его прогрессирования стала достаточно очевидной, в последние годы ведется активный поиск новых диагностических методов. В последние годы большой интерес вызывают прямые сывороточные маркеры фиброза печени. Среди них считаются перспективными ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15) [11, 12], ассоциированный с микрофибриллами белок-4 (MFAP-4) [13], альфа1 цепь коллагена IV типа (COL4alpha1) [14], Мас-2 связывающий белок (M2BPGI) [15] и хрящевой гликопротеин-40 (YKL-40) [16]. В ряде исследований была продемонстрирована ассоциация перечисленных молекул с фиброзом печени, а также с риском развития гепатоцеллюлярного рака. Однако до настоящего времени не ясно, какой ценностью в от-

ношении диагностики фиброза печени обладают данные маркеры. В связи с этим представляет интерес их сравнение как между собой, так и с традиционно применяемыми сывороточными маркерами фиброза печени. Указанные соображения послужили обоснованием для проведения данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить диагностическую значимость определения в сыворотке крови GDF-15, MFAP-4, COL4alpha1, M2BPGI и YKL-40 как биомаркеров фиброза печени у больных СД2 с НАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось на базе клиники НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН в период с 2022 по 2023 гг.

Исследуемая популяция

В исследование были включены пациенты с СД2, получавшие плановую специализированную или высокотехнологичную помощь в условиях эндокринологического отделения клиники.

Критерии включения: возраст от 18 до 74 лет; СД2; любая сахароснижающая терапия; диагноз «НАЖБП», верифицированный данными ультразвукового исследования и фиброзэластометрии печени; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: иные диагностированные заболевания печени, в том числе вирусные гепатиты В и С; алкогольная болезнь печени; гемохроматоз; аутоиммунный гепатит; болезнь Вильсона-Коновалова; дефицит альфа-1-антитрипсина; беременность; терминальная стадия хронической болезни почек; тяжелые инфекции; интоксикации; злокачественные новообразования; аутоиммунные и воспалительные заболевания.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В исследование включались все пациенты, соответствовавшие критериям включения и не имевшие критериев исключения, наблюдавшиеся в течение указанного периода.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное (поперечное) исследование.

Методы

Всем участникам исследования после подписания информированного согласия проводился сбор анамнеза, физикальное, лабораторное, инструментальное обследование, направленные на оценку качества контроля СД2, скрининг/мониторинг осложнений и ассоциированных состояний. Обследования проводились в соответствии с текущей версией Алгоритмов оказания специализированной медицинской помощи больным СД [17]. Диагноз «НАЖБП» верифицировался по данным ультразвукового исследования печени в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [18]. Определение потребления алкоголя оценивали по опроснику AUDIT.

Биохимические исследования, включая определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамил-транспептидазы (ГГТП), показателей липидограммы проводили на аппарате «Beckman-Coulter AU-480» (Япония) с использованием тест-систем производителя аппарата. Образцы крови для определения биомаркеров брали из локтевой вены натощак, полученную сыворотку замораживали и хранили при -30°C до проведения исследования. Концентрации GDF-15, MFAP-4, COL4alpha1, M2BPGI и YKL-40 определяли методом иммуноферментного анализа на 8-канальном микропланшетном фотометре «Реал Р» («Вектор-Бест-Балтика», Россия) с помощью тест-систем фирмы «Cloud Clone Corp.» (Китай) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя.

Фиброэластометрия выполнялась в качестве референсного метода для оценки наличия и стадии фиброза печени. Исследование выполнялось на аппарате ECHOSENS «FibroScan 502 Touch» (Франция) в ФГБНУ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины (Новосибирск). У пациентов с ожирением при проведении фиброэластометрии использовали датчик Probe XL. Стадии фиброза печени оценивались по классификации Metavir. Для сопоставления данных фиброэластометрии со степенями фиброза использовались референтные значения L. Castera [19].

Проводился подсчет неинвазивных индексов фиброза печени $fib-4$ и $APRI$ в соответствии со следующими формулами [7, 8]:

$$APRI = \frac{ACT}{\text{(верхняя граница нормы ACT)}} * \frac{100}{\text{количество тромбоцитов (*10}^9/\text{л)}}$$

$$FIB4 = \frac{\text{возраст (годы)}}{\text{количество тромбоцитов (*10}^9/\text{л)}} * \frac{ACT}{\sqrt{ALT}}$$

Клинические данные не были доступны операторам, выполнявшим фиброэластометрию и иммуноферментный анализ уровня маркеров фиброза.

Определение объема выборки

Поскольку достаточный объем предварительных данных по исследуемой проблеме отсутствовал, минимальный объем выборки рассчитывался в соответствии с методом К.А. Отдельновой [20]. В качестве критического уровня статистической значимости было выбрано

значение $p < 0,05$. Для данного значения p для пилотных исследований минимальный объем выборки $n=44$.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с помощью пакетов программ Statistica 12 (StatSoft Inc, США) и SPSS (IBM, США). Распределение значений количественных показателей оценивалось на нормальность. При характере распределения, отличном от нормального, количественные показатели представлены в виде $M [Q1; Q3]$, где M — медиана, а $Q1-Q3$ — межквартильный размах. Для сравнения количественных показателей в разных группах больных применялся критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки связи количественных показателей применялся корреляционный анализ Спирмена. Ассоциация двух количественных показателей оценивалась при помощи четырехпольных таблиц сопряженности с подсчетом отношения шансов (OR) и доверительных интервалов (95% CI), а также критерия Пирсона. Доверительные интервалы (CI), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p=95\%$. Для оценки чувствительности и специфичности сывороточных маркеров в отношении диагностики фиброза печени применялось построение ROC-кривых с определением площади под кривой (AUC).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол №172 от 28.04.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика больных

В исследование было включено 74 больных СД2 в возрасте от 18 до 74 лет (медиана — 56 лет), 23 мужчины и 51 женщина. Длительность СД2 с момента установления диагноза варьировала от 1-го до 41-го года (медиана — 11 лет). Все больные на момент включения в исследование получали сахароснижающую терапию: 12 человек — только инсулин, 28 — инсулин и пероральные сахароснижающие препараты, 34 — только пероральные сахароснижающие препараты. Терапию метформином получали 64 пациента, препаратами сульфонилмочевины — 20, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 — 18, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 — 7, аналогами глюкагоноподобного пептида-1 — 3. Уровень HbA_{1c} варьировал от 5,4 до 13,6% (медиана — 8,3%).

У всех больных отмечалась избыточная масса тела ($n=7$) или ожирение ($n=67$). Кроме того, имелись следующие осложнения и ассоциированные состояния: диабетическая ретинопатия ($n=18$), хроническая болезнь почек ($n=44$), диабетическая нейропатия ($n=54$), артериальная гипертензия ($n=67$), ишемическая болезнь сердца ($n=17$), атеросклероз сосудов нижних конечностей ($n=11$), дислипидемия ($n=73$).

Ни у одного пациента, включенного в исследование, не отмечалось признаков клинически значимой портальной гипертензии (варикозного расширения вен пищевода, дилатации воротной и/или селезеночной вен, спленомегалии, расширения вен передней брюшной стенки), желтухи или асцита.

Данные фиброэластометрии печени

У 20 больных, включенных в исследование, не выявлено признаков фиброза печени по данным фиброэластометрии. Фиброз 1 стадии верифицирован у 16 человек, фиброз 2 стадии — у 12, фиброз 3 стадии — у 7, фиброз 4 стадии — у 19 человек.

Между группами больных без выраженного фиброза печени (0, 1 и 2 стадии) и с выраженным фиброзом (3 и 4 стадии) не выявлено значимых различий по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), соотношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), длительности СД, уровню HbA_{1c}, показателям липидного обмена и мочевой кислоты (табл. 1). Уровень аланинаминотрансферазы

(АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), ЩФ, ГГПТ был значимо выше у больных с фиброзом.

Результаты исследования биомаркеров

В сыворотке больных с выраженным фиброзом печени, по сравнению с больными без выраженного фиброза, отмечались более высокие уровни GDF-15, COL4alpha1, MAP1LC3alpha и YKL-40 (табл. 2). Статистически значимых различий в уровне MFAP-4 и M2BPGI не наблюдалось. У больных с фиброзом печени стадии 1–2 отмечались статистически более высокие уровни COL4alpha по сравнению с больными без признаков фиброза: 190 [176,5–214,5] нг/мл против 177,5 [162–189] нг/мл, $p=0,02$.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени с различной выраженностью фиброза печени

Параметр	Больные с выраженным фиброзом (n=26)	Больные без выраженного фиброза (n=48)	p
Возраст, годы	53 [44; 61]	57 [52; 63]	0,12
ИМТ, кг/м ²	39,4 [33,8; 49,1]	37,1 [31,9; 44,23]	0,18
ОТ/ОБ	0,9 [0,9; 0,98]	0,98 [0,9; 1,04]	0,26
Длительность СД2, годы	8,5 [2,0; 15,0]	12,5 [6,0; 16,0]	0,28
HbA _{1c} , %	7,9 [7,2; 9,4]	8,3 [6,5; 10,0]	0,76
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 [4,15; 5,69]	4,9 [3,8; 6,0]	0,44
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,7; 4,1]	3,3 [2,5; 4,0]	0,8
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,11 [0,88; 1,36]	1,1 [0,96; 1,31]	0,6
Триглицериды, ммоль/л	2,4 [1,8; 3,4]	1,8 [1,2; 3,2]	0,17
Мочевая кислота, мкмоль/л	389 [246; 442]	336 [286; 426]	0,8
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	86 [61; 97]	72 [58; 91]	0,24
АЛТ, ЕД/л	52 [24; 102]	27 [17; 45]	0,006
АСТ, ЕД/л	45 [27; 97]	25 [19; 36]	0,0002
ЩФ, ЕД/л	90 [75; 144]	72 [62; 91]	0,003
ГГТП, ЕД/л	60 [49; 112]	33 [19; 47]	0,0001
Билирубин общий, мкмоль/л	13,7 [11,0; 21,5]	12,3 [10,2; 18,6]	0,14
APRI	0,53 [0,31; 1,41]	0,23 [0,17; 0,40]	0,0007
FIB4	1,80 [1,03; 3,80]	1,13 [0,84; 1,51]	0,004

Примечания (здесь и в табл. 2): данные представлены как медианы [25; 75 процентиля]. ИМТ — индекс массы тела; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин A1; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации (по CKD-EPI); АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ГГТП — гаммаглутамилтранспептидаза; APRI (Aspartate-aminotransferase-to-Platelet Ratio Index), FIB4 — непрямые индексы фиброза печени.

Таблица 2. Уровень биомаркеров в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени с различной выраженностью фиброза печени

Параметр	Больные с выраженным фиброзом (n=26)	Больные без выраженного фиброза (n=48)	p
GDF-15, нг/мл	122,5 [96,2; 146,5]	97,75 [84,85; 117,5]	0,003
COL4alpha1, нг/мл	208 [190,5; 227,5]	185 [173; 200]	0,007
YKL-40, нг/мл	193,5 [156,5; 275,5]	165,5 [129,5; 204,5]	0,04
M2BPGI, нг/мл	64,4 [54,7; 76,8]	64,6 [53,1; 76,3]	0,99
MFAP-4, нг/мл	3,54 [3,13; 3,91]	3,35 [2,85; 3,88]	0,16

Примечание. GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15; MFAP-4 — ассоциированный с микрофибриллами белок-4; COL4alpha1 — коллаген-4 альфа1; M2BPGI — Мас-2 связывающий белок; YKL-40 — хрящевой гликопротеин-40.

В ранговом корреляционном анализе выявлена корреляция GDF-15 с уровнями COL4-alpha1 ($r=0,5$, $p<0,0001$), YKL-40 ($r=0,37$, $p=0,001$), АСТ ($r=0,35$, $p=0,002$), значениями индекса fib-4 ($r=0,62$, $p<0,0001$) и APRI ($r=0,41$, $p=0,0003$). Уровень COL4-alpha1 слабо, но статистически значимо коррелировал с уровнем АСТ ($r=0,29$, $p=0,01$), значениями индексов фиброза APRI ($r=0,29$, $p=0,01$) и fib-4 ($r=0,46$, $p<0,0001$). Уровень YKL-40 коррелировал с индексом fib-4 ($r=0,35$, $p=0,002$), но не коррелировал с уровнем трансаминаз и APRI. Две другие молекулы (M2BPGI, MFAP-4) не демонстрировали значимых связей с уровнем ферментов и индексами фиброза. Концентрации GDF-15, COL4-alpha1 и fib-4 положительно коррелировали с длительностью СД (все $r=0,36$, $p=0,002$). Связей с уровнем HbA_{1c}, С-реактивного белка, наличием и стадией хронической болезни почек, наличием и стадией или степенью артериальной гипертензии все изученные сывороточные маркеры не показали.

В анализе ROC-кривых (табл. 3, рис. 1), GDF-15, COL4alpha1 и YKL-40 демонстрировали чувствительность и специфичность, сопоставимую с таковой у неинвазивных маркеров фиброза печени APRI и fib-4.

Нежелательные явления

Не зафиксированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном пилотном исследовании мы сопоставили диагностическую значимость ряда молекул (GDF-15, MFAP-4, COL4alpha1, M2BPGI и YKL-40) как потенциальных биомаркеров фиброза печени у больных СД2 с НАЖБП. Среди изученных молекул GDF-15, COL4alpha1 и YKL-40 показали наиболее тесную ассоциацию с выраженностью фиброза по данным фиброэластометрии. Результаты исследования не позволяют достоверно установить причинно-следственную взаимосвязь между наличием фиброза печени и повышением уровня изучаемых молекул. Вместе с тем мы не выявили ассоциаций изученных маркеров с показателями, отражающими вовлечение почек и сердечно-сосудистой системы, а также с показателями нарушений углеводного обмена. В связи с этим можно предположить, что изменения уровня изучаемых маркеров связаны с выраженностью фиброза печени.

Таблица 3. Ценность прямых и непрямых сывороточных маркеров в диагностике выраженного фиброза печени у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени

Фактор	Значение	Se	Sp	AUC±SE	95% ДИ
GDF-15	103,5 нг/мл	0,6	0,6	0,707±0,070	0,569–0,845
COL4alpha1	191 нг/мл	0,7	0,6	0,621±0,074	0,476–0,766
YKL-40	181,5 нг/мл	0,65	0,6	0,650±0,076	0,502–0,798
APRI	0,38	0,73	0,68	0,782±0,061	0,663–0,902
FIB4	1,21	0,73	0,56	0,715±0,068	0,582–0,847

Примечание: представлены результаты ROC-анализа. GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15; MFAP-4 — ассоциированный с микрофибриллами белок-4; COL4alpha1 — коллаген-4 альфа1; M2BPGI — Мас-2 связывающий белок; YKL-40 — хрящевой гликопротеин-40; ОШ — отношение шансов; AUC — площадь под ROC-кривой; Se — чувствительность; Sp — специфичность; ДИ — доверительный интервал.

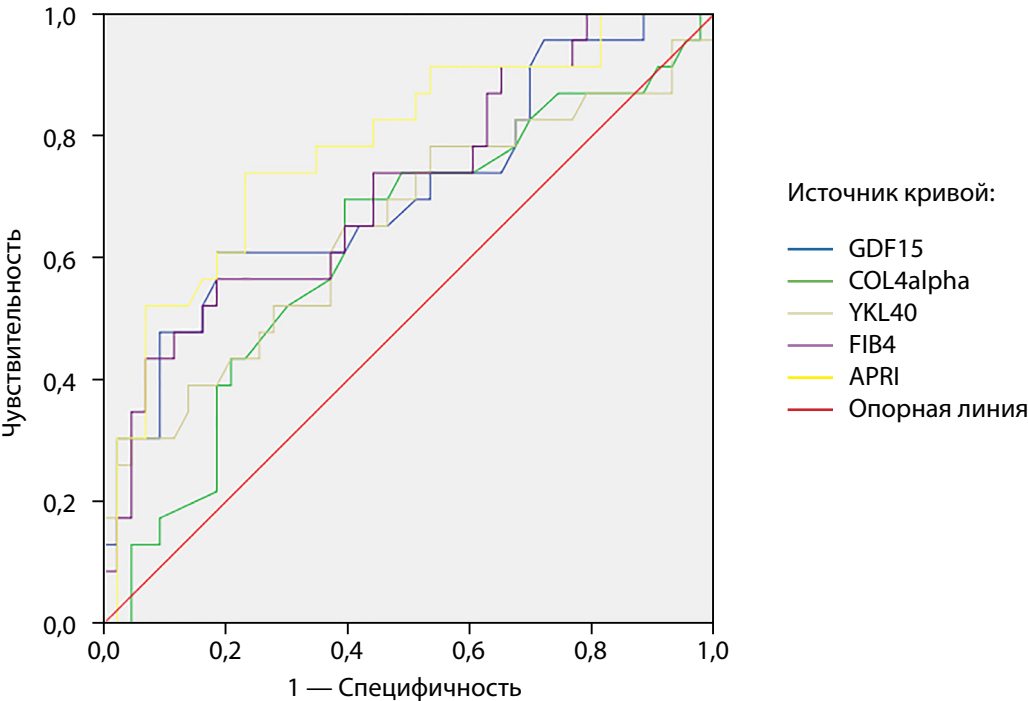


Рисунок 1. ROC-анализ прямых и непрямых сывороточных маркеров в диагностике выраженного фиброза печени у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени.

Примечание: GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15; COL4alpha1 — коллаген-4 альфа1; YKL-40 — хрящевой гликопротеин-40; APRI, FIB4 — непрямые индексы фиброза печени.

Репрезентативность выборок

С учетом критериев включения и исключения, применявшихся в нашем исследовании, можно считать, что выборка пациентов является достаточно репрезентативной в отношении больных СД2 с НАЖБП.

Сопоставление с другими публикациями

Полученные результаты в целом соответствуют данным литературы и согласуются с фундаментальными представлениями о патогенетической роли изучаемых молекул.

На основании анализа ROC-кривых среди исследованных цитокинов наибольшую диагностическую ценность в нашем исследовании продемонстрировал GDF-15. Цитокин относится к семейству трансформирующего фактора роста β (TGF- β), представители которого способны активировать пролиферацию фибробластов и, соответственно, обладают фиброгенным потенциалом. В настоящее время активно обсуждается роль GDF-15 в патогенезе идиопатического легочного фиброза и хронической обструктивной болезни легких [21]. При этом механизм профибротического эффекта GDF-15 остается неясным, так как единственный известный рецептор данного цитокина экспрессируется лишь в головном мозге. Описано влияние GDF-15 на пищевое поведение, что весьма интересно в контексте связи цитокина с метаболической патологией. Известно, что GDF-15 способен подавлять аппетит при искусственном введении цитокина, а физические нагрузки приводят к повышению уровня GDF-15 в сыворотке [22]. Также показано, что GDF-15 способен увеличивать потребление энергии мускулатурой и уменьшать выраженность стеатоза печени [23]. Это позволяет предположить, что повышение уровня GDF-15 у больных НАЖБП с фиброзом печени на самом деле может иметь компенсаторный характер.

Коллаген IV типа является одним из ключевых компонентов базальных мембран. Известно, что данная молекула синтезируется фибробластами, клетками эндотелия и звездчатыми клетками в ответ на повреждение печени, в том числе играя существенную роль в процессах регенерации и фиброгенеза печени при НАЖБП [24]. В связи с этим в последние годы активно изучается возможность использования коллагена IV типа в качестве маркера фиброза. Данная молекула является гетеродимером, состоящим из двух цепей: альфа-1 (COL4alpha1) и альфа-2. В контексте заболеваний печени внимание исследователей сосредоточено именно на цепи альфа-1, поскольку гиперэкспрессия гена COL4alpha1 наблюдается при гепатоцеллюлярном раке и закономерно рассматривается и как прогностический маркер, и как потенциальная терапевтическая мишень [25]. Представляется перспективным изучение прогностической роли данного маркера в отношении риска прогрессирования НАЖБП с развитием выраженного фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Хрящевой гликопротеин YKL-40 также рассматривается в качестве потенциального маркера фиброза и воспаления. Данная молекула синтезируется макрофагами, нейтрофилами и гладкомышечными клетками сосудов. Известно, что YKL-40 участвует в процессах воспаления, тканевого повреждения и ангиогенеза, а также является ростовым фактором для фибробластов [26]. Показано,

что в участках печени с выраженным фиброзом наблюдается повышенная экспрессия гена YKL-40 [27]. Кроме того предполагается, что гиперэкспрессия YKL-40 нарушает работу инсулинового сигнального пути. На мышинных моделях было показано, что нокаут гена YKL-40 приводит к уменьшению выраженности стеатоза и снижению инсулинорезистентности в тканях печени [28]. В нашей работе продемонстрированы различия в уровнях YKL-40 в сыворотке крови больных НАЖБП с выраженным фиброзом и без него. Поскольку данный маркер ассоциирован не только с фиброзом, но и с процессом воспаления, перспективно его изучение в качестве маркера стеатогепатита.

Клиническая значимость результатов

Полученные результаты позволяют предположить потенциальную пользу GDF15, COL4alpha1 и YKL-40 для диагностики фиброза печени. Кроме того, нами продемонстрирована сопоставимость диагностической ценности перечисленных показателей. У больных НАЖБП с фиброзом печени стадии 1–2 отмечались статистически более высокие уровни COL4alpha по сравнению с больными НАЖБП без признаков фиброза. Последний результат особенно интересен, поскольку неинвазивные сывороточные тесты зачастую не позволяют дифференцировать отсутствие фиброза печени с фиброзом 1–2 стадии. Вместе с тем неспецифичность исследованных маркеров диктует определенную осторожность при интерпретации их клинической значимости. В то же время следует отметить, что в настоящем исследовании прямые сывороточные маркеры не продемонстрировали существенных преимуществ в диагностике фиброза 3–4 стадий по сравнению с традиционно применяемыми непрямые сывороточными маркерами APRI и fib-4, которые являются гораздо более дешевыми и простыми с точки зрения применения в клинической практике.

Ограничения исследования

К числу ограничений исследования следует отнести одномоментный дизайн, относительно небольшой объем выборки, набор больных в одном клиническом центре. Мы не сравнивали уровень биомаркеров у людей с СД2 и у так называемых здоровых людей (без ожирения, СД, НАЖБП). Выраженность фиброза печени не оценивалась морфологически. Фиброэластометрия у пациентов с ожирением может демонстрировать завышенные значения плотности печени, поэтому истинный уровень фиброза у пациентов в нашем исследовании может быть переоценен. В связи с этим представляет интерес продолжение исследования с использованием морфологических методов верификации фиброза.

Направления дальнейших исследований

Для дальнейшей валидации данных маркеров и последующего внедрения их в практику необходимо проведение исследований с большей выборкой, а также сопоставление уровней данных молекул не только с результатами фиброэластометрии, но и с результатами гистологического исследования печени. Это позволит определить, имеют ли какие-либо преимущества данные маркеры по сравнению с традиционно используемыми неинвазивными индексами фиброза. Перспективна оценка

прогностической значимости изученных маркеров как предикторов прогрессирования и исходов НАЖБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют, что GDF-15, COL4alpha1 и YKL-40 могут рассматриваться как перспективные биомаркеры фиброза печени у больных СД2 с НАЖБП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств госзадания НИИКЭЛ — филиал ИЦИГ СО РАН.

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

Участие авторов. Краснер Я.А. — концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистический анализ, написание текста; Романов В.В. — выполнение лабораторных исследований, написание текста; Фазуллини О.Н. — сбор материала, формирование базы данных, написание текста; Осипенко М.Ф. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста; Климонтов В.В. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793-801. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):328-357. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
3. Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Усольцева О.В. Неинвазивная диагностика фиброза печени: возможности инструментальных методик на современном этапе // *Русский медицинский журнал Медицинское обозрение*. — 2020. — Т. 4. — №5. — С. 297–301. [Kulebina EA, Surkov AN, Usoltseva OV. Noninvasive diagnostic of liver fibrosis: today ability of instrumental methods. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(5):297-301. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-5-297-301>
4. Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(2):281-289. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.02.002>
5. Poynard T, Lenaour G, Vaillant JC, et al. Liver biopsy analysis has a low level of performance for diagnosis of intermediate stages of fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(6):657–663 e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.01.023>
6. Vuorenmaa AS, Siitama EMK, Mäkelä KS. Inter-operator and inter-device reproducibility of shear wave elastography in healthy muscle tissues. *J Appl Clin Med Phys*. 202;23(9):e13717. doi: <https://doi.org/10.1002/acm2.13717>
7. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007; 46:32–36. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21669>
8. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38:518–526. doi: <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>
9. Bhat M, Tazari M, Sebastiani G. Performance of transient elastography and serum fibrosis biomarkers for non-invasive evaluation of recurrent fibrosis after liver transplantation: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0185192. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185192>
10. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(4):361-374. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1579641>
11. Bilson J, Scorletti E, Bindels LB, et al. Growth differentiation factor-15 and the association between type 2 diabetes and liver fibrosis in NAFLD. *Nutr Diabetes*. 2021;11(1):32. doi: <https://doi.org/10.1038/s41387-021-00170-3>
12. Abou Zaghla HMA, El Sebai AA, Ahmed OA, et al. Growth differentiation factor 15: an emerging diagnostic biomarker of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Egypt Liver J*. 2021;11(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/s43066-021-00075-x>
13. Sækmose SG, Mössner B, Christensen PB, et al. Microfibrillar-Associated Protein 4: A Potential Biomarker for Screening for Liver Fibrosis in a Mixed Patient Cohort. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140418. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140418>
14. Stefano JT, Guedes LV, de Souza AAA et al. Usefulness of collagen type IV in the detection of significant liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2021;20:100253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaohp.2020.08.070>
15. Kostadinova L, Shive CL, Zebrowski E, et al. Soluble markers of immune activation differentially normalize and selectively associate with improvement in AST, ALT, albumin, and transient elastography during FN-Free HCV therapy. *Pathog Immun*. 2018;3(1):149-163. doi: <https://doi.org/10.20411/pai.v3i1.242>
16. Liu Y, Zhang J, Chen Y, et al. The correlation and role analysis of COL4A1 and COL4A2 in hepatocarcinogenesis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(1):204-223. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.102610>
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №1s. — С. 1–148. [Dedov II, Shestakova MV, Majorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 10th edition. *Diabetes Mellitus* 2021;24(1s):1-148. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
18. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шулпекова Ю.О. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — №2. — С. 24–42. [Ivashkin VT, Drapkina OM, SHul'pekova you, et al Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24-42. (In Russ.)] 2016; 2:24-42 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>
19. Castéra L, Vergniol J, Foucher J. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-350 doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.018>
20. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2019. — Т. 6. — №65. — С. 1–10 [Narkevich AN, Vinogradov KA. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. / Social aspects of population health. 2019;6(65):1–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-6-10>
21. Radwanska A, Cottage CT, Piras A, et al. Increased expression and accumulation of GDF15 in IPF extracellular matrix contribute to fibrosis. *JCI Insight*. 2022; 7(16):e153058. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.153058>
22. Yang L, Chang CC, Sun Z, et al. GFRL is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand. *Nat Med*. 2017;23(10):1158-1166. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4394>

23. Wang D, Townsend LK, DesOrmeaux GJ, et al. GDF15 promotes weight loss by enhancing energy expenditure in muscle. *Nature*. 2023;619(7968):143-150. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06249-4>
24. Li T, Leng XS, Zhu JY, et al. Suppression of hedgehog signaling regulates hepatic stellate cell activation and collagen secretion. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:14574-9
25. Wang T, Jin H, Hu J, et al. COL4A1 promotes the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma cells by activating FAK-Src signaling. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020;39(1):148. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01650-7>
26. Yan L, Deng Y, Zhou J, et al. Serum YKL-40 as a biomarker for liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with normal and mildly elevated ALT. *Infection*. 2018;46(3):385-393. doi: <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1136-2>
27. Johansen JS, Christoffersen P, Moller S, et al. Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J Hepatol*. 2000;32:911-920. doi: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80095-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80095-1)
28. Zhang S, Sousa A, Lin M et al. Role of Chitinase 3-Like 1 Protein in the Pathogenesis of Hepatic Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cells*. 2021;10(2):201. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10020201>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Краснер Яков Аркадьевич, к.м.н., н.с. [Yakov A. Krasner, MD, PhD, research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0091-2299>; e-mail: yakov.krasner@yandex.ru

Романов Вячеслав Витальевич, н.с. [Vyacheslav V. Romanov, MD, research associate]; Scopus Author ID: 56810492000; eLibrary SPIN: 3553-5042; e-mail: slavrom@mail.ru

Фазуллина Ольга Николаевна, к.м.н., с.н.с. [Olga N. Fazullina, MD, PhD, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5868-579X>; eLibrary SPIN: 6055-5870; Researcher ID: R-9382-2017;

Scopus Author ID: 55554348400; e-mail: fazullina.olga@mail.ru

Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., профессор [Marina F. Osipenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>; eLibrary SPIN: 5404-1121; Scopus Author ID: 6701825144;

e-mail: ngma@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Краснер Я.А., Романов В.В., Фазуллина О.Н., Осипенко М.Ф., Климонт В.В. Биомаркеры сыворотки крови, ассоциированные с фиброзом печени, у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 25-32. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13059>

TO CITE THIS ARTICLE:

Krasner YA, Romanov VV, Fazullina ON, Osipenko MF, Klimontov VV. Serum biomarkers associated with liver fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):25-32. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13059>

МОДЕЛЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА MODY ТИПА У ДЕТЕЙ



© Д.Н. Лаптев, Е.А. Сечко*, Е.М. Романенкова, И.А. Еремина, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова, Н.Г. Мокрышева

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

ОБОСНОВАНИЕ. MODY (maturity-onset diabetes of the young — диабет взрослого типа у молодых лиц) — редкая моногенная форма сахарного диабета (СД), «золотым стандартом» диагностики которой является выявление мутаций в генах, ответственных за развитие данной формы заболевания. Проведение молекулярно-генетического исследования требует существенных экономических и временных затрат. Критерии диагностики MODY хорошо известны. Создание системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), которая позволила бы врачу на основании клинических данных определить показания для проведения генетического исследования, является актуальным.

ЦЕЛЬ. Разработка наиболее эффективного алгоритма прогнозирования MODY у детей на основании доступных клинических показателей 1710 пациентов с СД в возрасте до 18 лет с использованием многослойной нейронной сети (НС) прямого распространения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для разработки модели был проведен ретроспективный анализ клинических данных пациентов с СД 1 типа (СД1) и СД MODY типа в возрасте от 0 до 18 лет независимо от длительности заболевания. На основании клинических данных была реализована НС прямого распространения — многослойный перцептрон.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выборка составила 1710 детей в возрасте до 18 лет с СД1 (78%) и MODY (22%) диабетом. Для итоговой конфигурации НС отобраны следующие предикторы: пол, возраст паспортный, возраст на момент манифестации СД, HbA_{1c}, индекс массы тела (ИМТ) SDS,отягощенная наследственность по СД, получаемое лечение. Оценка производительности (качества) НС проводилась на тестовой выборке (площадь под ROC (receiver operating characteristics) кривой достигла 0,97). Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) была достигнута при пороговом значении 0,40 (предсказанная вероятность MODY диабета 40%). При этом чувствительность составила 98%, специфичность 93%, ПЦПР с коррекцией на преваленс 78%, а ПЦОР с коррекцией на преваленс 99%, общая точность модели 94%.

На основании модели НС была разработана СППВР для определения наличия у пациента MODY диабета, реализованная в виде приложения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Разработанная в данной работе на базе НС модель клинического прогнозирования MODY использует доступные для каждого пациента клинические показатели для определения вероятности наличия у пациента MODY. Применение в клинической практике СППВР на базе разработанной модели окажет помощь в отборе пациентов для диагностического генетического тестирования на MODY, что позволит эффективно распределить ресурсы здравоохранения, выбрать персонализированное лечение и наблюдение пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет у детей; MODY; моногенный сахарный диабет; система поддержки принятия врачебных решений; модель прогнозирования MODY.

CLINICAL PREDICTION MODEL FOR MODY TYPE DIABETES MELLITUS IN CHILDREN

© Dmitry N. Laptev, Elena A. Sechko*, Elyzaveta M. Romanenkova, Iryna A. Eremina, Olga B. Bezlepkina, Valentina A. Peterkova, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: MODY (maturity-onset diabetes of the young) is a rare monogenic form of diabetes mellitus, the gold standard of diagnosis is mutations detection in the genes responsible for the development of this form diabetes. Genetic test is expensive and takes a lot of time. The diagnostic criteria for MODY are well known. The development of clinical decision support system (CDSS) which allows physicians based on clinical data to determine who should have molecular genetic testing is relevant.

AIM: Provided a retrospective analysis of clinical data of the patients with T1DM and MODY, from 0 to 18 years old, regardless of the duration of the disease to develop the model. Based on clinical data, a feedforward neural network (NN) was implemented - a multilayer perceptron.

MATERIALS AND METHODS: Development of the most effective algorithm for predicting MODY in children based on available clinical indicators of 1710 patients with diabetes under the age of 18 years using a multilayer feedforward neural network.

RESULTS: The sample consisted of 1710 children under the age of 18 years with T1DM (78%) and MODY (22%) diabetes. For the final configuration of NS the following predictors were selected: gender, age at passport age, age at the diagnosis with DM, HbA_{1c}, BMI SDS, family history of DM, treatment. The performance (quality) assessment of the NN was carried out on



a test sample (the area under the ROC (receiver operating characteristics) curve reached 0.97). The positive predictive value of PCPR was achieved at a cut-off value of 0.40 (predicted probability of MODY diabetes 40%). At which the sensitivity was 98%, specificity 93%, PCR with prevalence correction was 78%, and PCR with prevalence correction was 99%, the overall accuracy of the model was 94%.

Based on the NN model, a CDSS was developed to determine whether a patient has MODY diabetes, implemented as an application.

CONCLUSION: The clinical prediction model MODY developed in this work based on the NN, uses the clinical characteristic available for each patient to determine the probability of the patient having MODY. The use of the developed model in clinical practice will assist in the selection of patients for diagnostic genetic testing for MODY, which will allow for the efficient allocation of healthcare resources, the selection of personalized treatment and patient monitoring.

KEYWORDS: *diabetes mellitus in children; MODY; monogenic diabetes mellitus; clinical decision support system; MODY prediction model.*

ОБОСНОВАНИЕ

MODY (акроним названия maturity-onset diabetes of the young — диабет взрослого типа у молодых лиц) — редкая моногенная форма сахарного диабета (СД), в основе которой лежат гетерозиготные мутации различных генов, ассоциированных с секрецией и/или действием инсулина, закладкой и развитием поджелудочной железы [1]. Правильный диагноз MODY имеет существенное значение для лечения пациента: некоторые формы MODY требуют проведения интенсифицированной инсулинотерапии, в то время как другие могут получать другие сахароснижающие препараты или вообще обходиться без лечения. Кроме того, верный диагноз MODY определяет прогноз заболевания и риск развития диабета у членов семьи. «Золотым стандартом» диагностики MODY является выявление мутаций в генах, ответственных за развитие данной формы диабета, которое требует существенных экономических и временных затрат. Критерии диагностики MODY хорошо известны, к ним относятся: отягощенная наследственность по СД, возраст диагностики диабета до 25 лет, отсутствие ожирения и инсулинорезистентности, отсутствие потребности в инсулине, однако только половина пациентов с подтвержденным генетически MODY соответствуют всем критериям данного заболевания [2]. Принятие решения о необходимости проведения молекулярно-генетического исследования должно приниматься на основании комплексного анализа клинических и лабораторных данных и быть направлено, с одной стороны, на выявление всех случаев MODY, с другой стороны — не приводить к необоснованному направлению на данное исследование. Таким образом, создание системы поддержки принятия врачебных решений, которая позволила бы врачу на основании клинических данных определить показания для проведения генетического исследования, является актуальным.

Искусственные нейронные сети (НС) как подкласс машинного обучения представляют собой адаптивные, обучающие и вычислительные функции, которые имитируют структуру и поведение нейронов в человеческом мозге [3]. Этот алгоритм может быть обучен различать и классифицировать сложные закономерности заболеваний с помощью интерактивного процесса обучения. После надлежащего обучения НС могут прогнозировать с большей точностью, чем традиционные статистические модели. Благодаря способности выявлять многогранные нелинейные отношения между предикторами и исходами НС нашли эффективное применение в системах поддержки принятия врачебных решений (СППВР) [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной работы является разработка наиболее эффективного алгоритма прогнозирования MODY у детей на основании доступных клинических показателей 1710 пациентов с СД в возрасте до 18 лет с использованием многослойной НС прямого распространения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для разработки модели был проведен ретроспективный анализ клинических данных пациентов с СД 1 типа (СД1) и СД MODY в возрасте от 0 до 18 лет независимо от длительности заболевания, которые были обследованы в детском отделении сахарного диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Предикторы и прогнозируемые показатели

В качестве предикторов исходно были отобраны 7 показателей, продемонстрировавших взаимосвязь с типом СД в ранее проведенных исследованиях [5, 6]: пол, паспортный возраст, возраст на момент манифестации СД, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), SDS индекса массы тела (ИМТ), отягощенная наследственность по СД (наличие СД у одного из родителей), получаемое лечение. Прогнозируемым, выходным показателем являлся тип СД: СД1 или MODY.

Подготовка данных

Для достижения максимальной производительности и более простой реализации модели исходный массив данных был предварительно обработан, т.е. проведено:

- 1) удаление выбросов и исключение из анализа данных пациентов, у которых более 30% значений отсутствуют;
- 2) приведение числовых значений переменных к одинаковой области их изменения с использованием алгоритма минимакс-нормализации;
- 3) подстановка (замена) отсутствующих значений (для случаев, у которых отсутствует менее 30% данных), используя метод k-ближайших соседей или kNN с евклидовым расстоянием $k=\sqrt{N}$, где N — размер выборки;
- 4) отбор наиболее значимых признаков с использованием критерия Хи-квадрат для бинарных признаков и однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для непрерывных признаков.

Реализация искусственной нейронной сети

НС представляет собой абстракцию структуры человеческого мозга и пытается имитировать его работу [7].

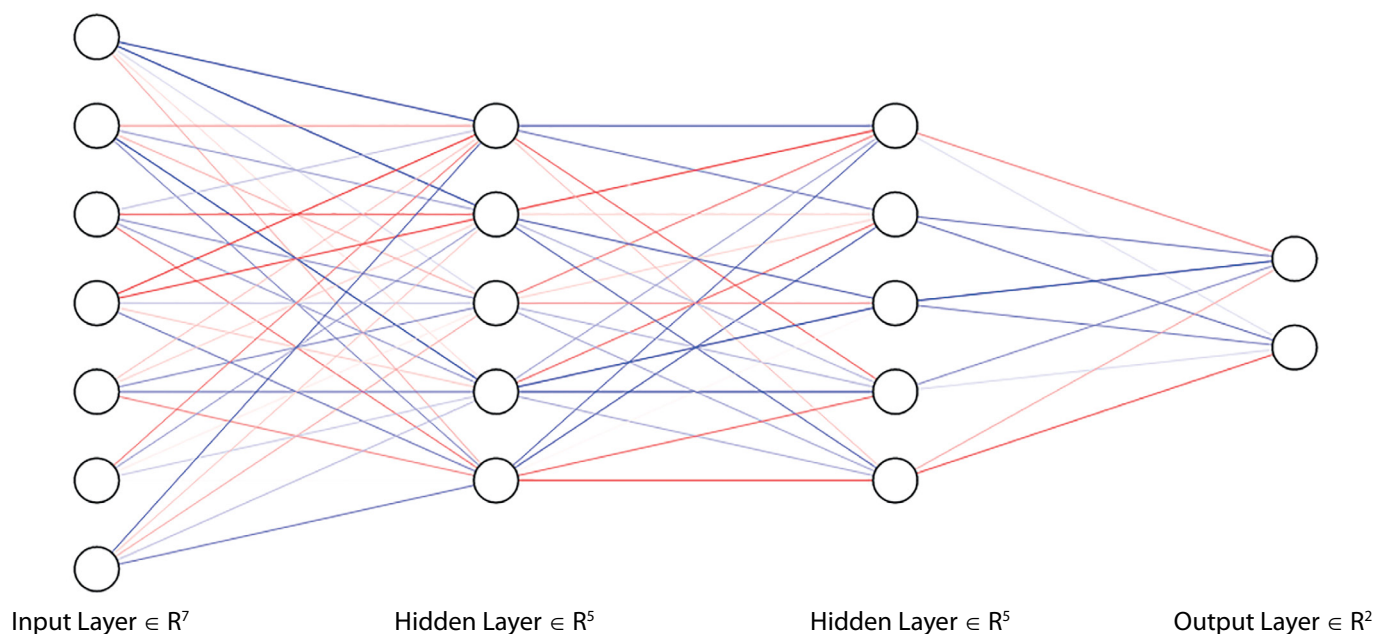


Рисунок 1. Конфигурация нейронной сети.

Обозначения: Input layer — входной слой, Output layer — выходной слой, Hidden Layer — скрытые слои.

НС состоит из одного входного и выходного слоя, а также одного или нескольких скрытых слоев (рис. 1).

Каждый слой НС включает несколько нейронов, которые выполняют разные задачи. Входной слой получает данные и при необходимости преобразует их в нормализованные фрагменты, подходящие для математических вычислений. Процесс вычисления происходит в скрытых слоях, которые имеют наибольшее количество нейронов и выполняют операцию вычисления на основании межнейронных связей — весов. Выходное значение нейрона определяется функцией активации в зависимости от результата взвешенной суммы входов и порогового значения. В выходном слое нейроны получают результаты вычислений слоя обработки и представляют их пользователю.

В этом исследовании, с использованием открытой библиотеки Keras 2.9.0 (<https://keras.io/>), на языке программирования Python 3.10.2, была реализована НС прямого пространства — многослойный перцептрон. Keras — это API глубокого обучения, написанный на Python и работающий поверх платформы машинного обучения TensorFlow.

В качестве функции активации нейронов скрытых слоев использовалась функция ReLu (rectified linear unit). Для коррекции весов нейронов НС при обучении модели использовался оптимизированный метод стохастического градиентного спуска Adam — ADAPtive Momentum. В качестве функции потерь использовалась категориальная перекрестная энтропия.

Гиперпараметры НС подбирались эмпирически до получения наилучшей конфигурации НС, с учетом оптимальной скорости обучения и производительности. Для сравнения различных конфигураций использовалась площадь под ROC кривой (AUC-ROC) и показатели матрицы несоответствий (таблицы кросс-табуляции).

СППВР

Финальная математическая модель НС была реализована в виде программы для ЭВМ (IBM PC-совместимый ПК), в качестве СППВР для определения вероятности у пациента

MODY диабета. Программа реализована на языке программирования Python 3.10.2 с использованием открытых библиотек PySimpleGUI 4.60.3 (<https://www.pysimplegui.org/>) и Keras 2.9.0 (<https://keras.io/>).

Оценка производительности НС

Для построения модели и оценки ее качества общая выборка разделена на тренировочную и тестовую в соотношении 80:20%. При обучении НС тренировочная выборка была также разделена на непосредственно тренировочную и валидационную в соотношении 80:20%.

Для оценки конфигурации НС были проанализированы показатели матрицы несоответствий (таблицы кросс-табуляции):

- Специфичность: $TN / (TN + FP)$.
- Чувствительность или полнота (recall): $TP / (TP + FN)$.
- Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) или точность (precision) с поправкой на преваленс: $\text{Чувствительность} \cdot \text{Частота MODY} / [\text{Чувствительность} \cdot \text{Частота MODY} + (1 - \text{Специфичность}) \cdot (1 - \text{Частота MODY})]$.
- Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) с поправкой на преваленс: $\text{Специфичность} \cdot (1 - \text{Частота MODY}) / [\text{Специфичность} \cdot (1 - \text{Частота MODY}) + (1 - \text{Чувствительность}) \cdot \text{Частота MODY}]$.
- Доля правильных ответов или общая точность (accuracy): $(TP + TN) / (TP + TN + FP + FN)$.

Где истинно положительные (TP) и истинно отрицательные (TN) — случаи MODY и СД1, правильно, а ложно-отрицательные (FN) и ложноположительные (FP) — неправильно классифицированные моделью.

Этическая экспертиза

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

Таблица 1. Клиническая характеристика общей, тренировочной и тестовой выборок пациентов. Данные представлены в виде: среднее значение (SD)

	Вся выборка			Тренировочная выборка			Тестовая выборка		
	Всего	СД1	MODY	Всего	СД1	MODY	Всего	СД1	MODY
	n=1710	n=1333	n=377	n=1348	n=1045	n=303	n=362	n=288	n=74
Мужской пол (%)	48,0	47,0	50,0	48,0	51,0	47,0	49,0	45,0	50,0
Отягощенная наследственность (%)	26,0	15,0	68,0	26,0	14,0	68,0	27,0	17,0	69,0
ИМТ SDS	0,19 (1,21)	0,23 (1,21)	0,01 (1,17)	0,19 (1,21)	0,03 (1,19)	0,23 (1,21)	0,17 (1,22)	-0,06 (1,08)	0,22 (1,25)
Возраст (годы)	10,56 (4,54)	10,42 (4,57)	11,12 (4,39)	10,64 (4,53)	11,21 (4,44)	10,49 (4,55)	10,26 (4,57)	10,75 (4,22)	10,14 (4,66)
Возраст манифестации (годы)	7,68 (4,32)	7,5 (4,27)	8,34 (4,45)	7,67 (4,29)	8,29 (4,47)	7,5 (4,23)	7,73 (4,44)	8,57 (4,42)	7,51 (4,42)
HbA _{1c} (%)	7,67 (1,77)	7,95 (1,84)	6,58 (0,76)	7,68 (1,78)	7,98 (1,86)	6,57 (0,76)	7,6 (1,7)	7,85 (1,79)	6,64 (0,76)
Получает лечение (%)	74,0	92,0	6,0	74,0	92,0	7,0	73,0	90,0	4,0

Таблица 2. Результаты статистической оценки взаимосвязи предикторов с типом сахарного диабета

Переменная	Статистика	Величина	Значение p
Отягощенная по СД наследственность	Хи-квадрат	307,2	<0,001
Получаемое лечение	Хи-квадрат	294,8	<0,001
HbA _{1c}	ANOVA	201,9	<0,001
Возраст на момент манифестации СД	ANOVA	12,4	<0,001
SDS ИМТ	ANOVA	10,7	0,001
Возраст паспортный	ANOVA	7,2	0,007
Мужской пол	Хи-квадрат	4	0,046

РЕЗУЛЬТАТЫ

После исключения не соответствующих и/или неполных записей (при отсутствии более 30% предикторных значений) итоговая выборка составила 1710 детей в возрасте до 18 лет с СД1 (78%) и MODY (22%). В группу пациентов с MODY были включены 308 пациентов с мутациями в гене *GCK*, 45 — в гене *HNF1A*, 7 — в гене *ABCC8*, 6 — в гене *HNF4B*, 4 — в гене *HNF4A*, 4 — в гене *RFX6*, 3 — в гене *INSR*. Среди включенных пациентов 1613 не имели пропущенных значений признаков, 92 имели 1 пропущенное значение и 5 — 2 пропущенных значения. Таким образом, общее количество пропущенных значений в отношении которых проведена подстановка (замена), составило 0,85%.

Характеристики выборок пациентов, использованных для обучения и тестирования модели, представлены в таблице 1.

Все предварительно отобранные признаки статистически значимо ($p<0,05$) влияли на тип СД (табл. 2) и в дальнейшем были использованы для построения различных конфигураций НС.

Для определения оптимальной конфигурации НС были проанализированы показатели прогностической эффективности нескольких моделей с последовательным включением каждого предиктора на основании бо-

лее высокой статистической величины. Результаты представлены на рис. 2 и 3.

В целом наиболее значимыми переменными для эффективной работы НС являлись отягощенная наследственность и получаемое лечение, однако включение других значимых признаков также увеличивало качество прогноза. На основании этого для итоговой конфигурации НС было принято решение использовать все предварительно отобранные предикторы. Итоговая архитектура НС представлена на рисунке 1.

На рисунке 3 представлена динамика ошибки — значения функции потерь в процессе обучения НС. Дальнейшее изменение архитектуры НС (увеличение скрытых слоев и количества нейронов в скрытых слоях) не привело к улучшению характеристик НС.

После обучения оценка производительности (качества) НС проводилась на тестовой выборке. В процессе оценки разработанная НС продемонстрировала хорошие прогностические возможности. Так, площадь под ROC (receiver operating characteristics) кривой (AUC) достигла 0,97 (рис. 3).

Для определения наиболее оптимального порогового значения предсказанной вероятности MODY диабета были проанализированы различные показатели матрицы несоответствий, отражающие качество НС (рис. 4).

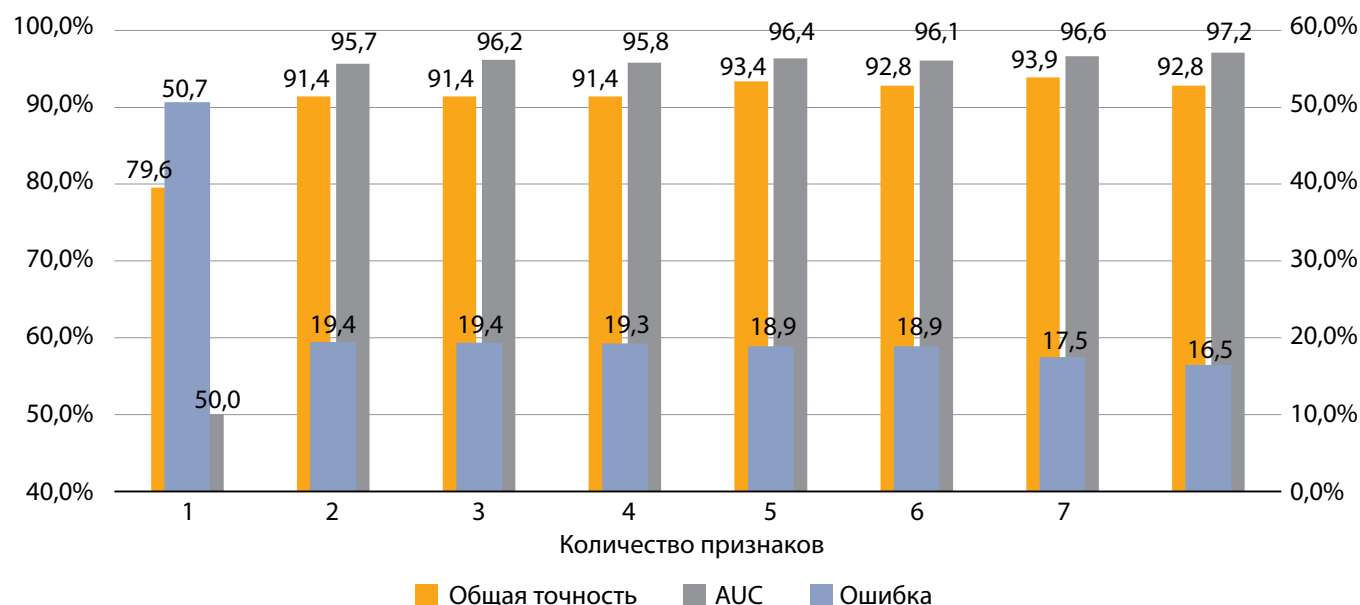


Рисунок 2. Показатели эффективности модели в зависимости от количества предикторов в процессе их последовательного добавления по статистической величине. Общая точность и AUC по основной оси, ошибка по вспомогательной оси.

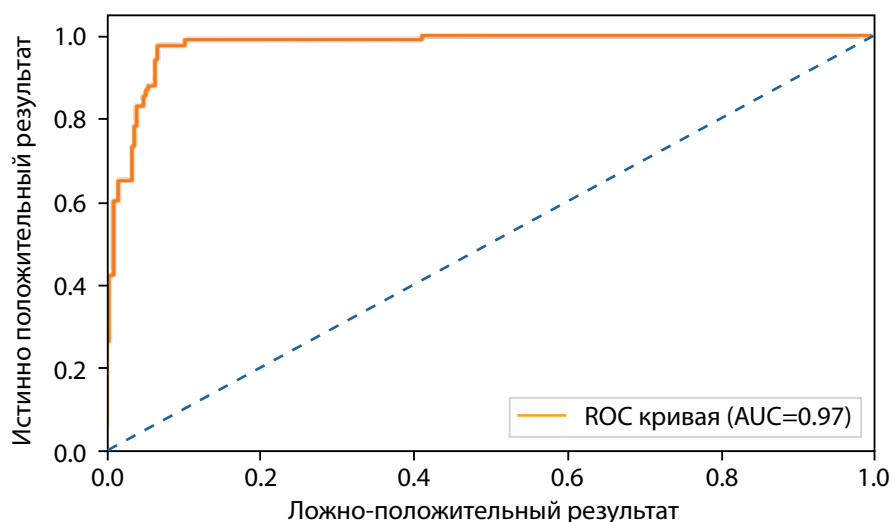


Рисунок 3. Операционные характеристики итоговой конфигурации нейронной сети, полученные на тестовой выборке.

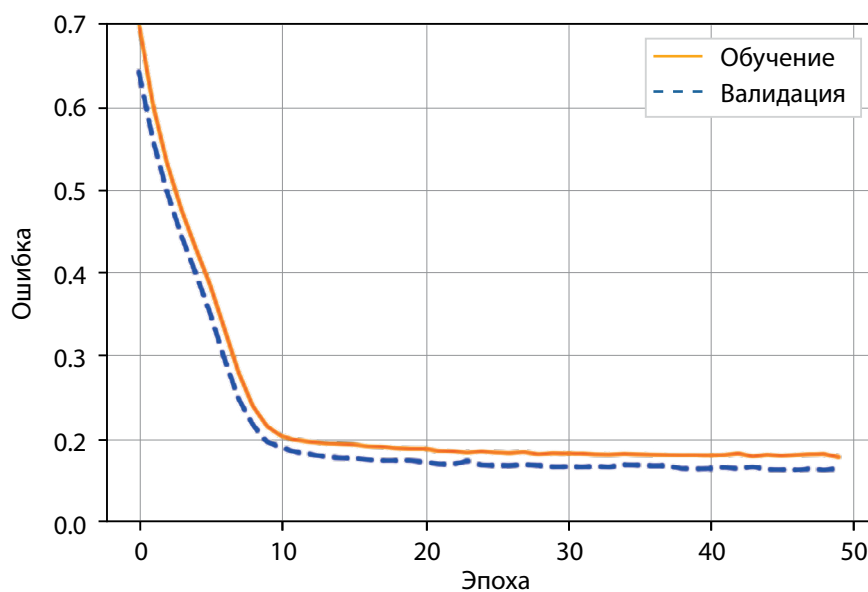


Рисунок 4. Функция «потерь» при обучении нейронной сети для тренировочной и валидационной выборок.

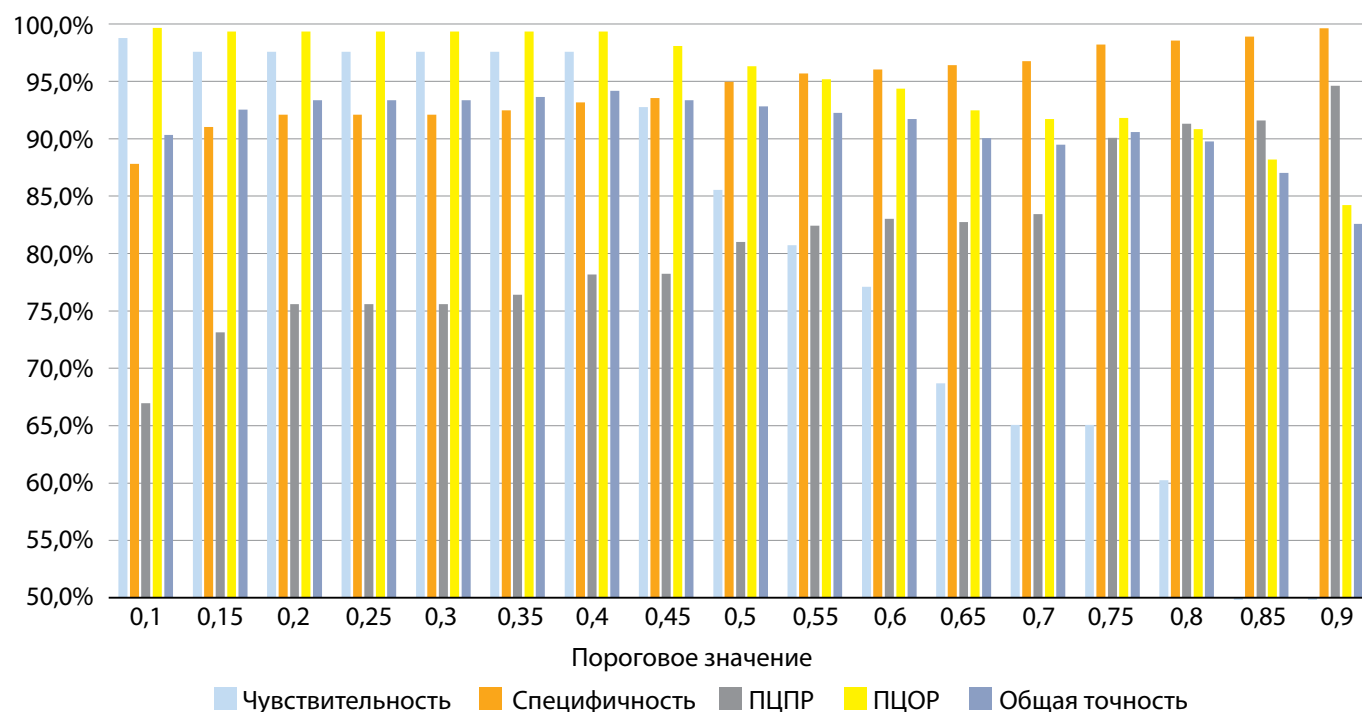


Рисунок 5. Показатели эффективности модели в зависимости от выбранного порогового значения предсказанной вероятности.

Примечание. ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата

Наибольшая сумма показателей чувствительности и ПЦПР (1,76), а также чувствительности и специфичности (1,91) была достигнута при пороговом значении 0,40 (предсказанная вероятность MODY диабета — 40%) (рис. 5). При этом пороговом значении чувствительность составила 98%, специфичность — 93%, ПЦПР с коррекцией на преваленс — 78%, а ПЦОР с коррекцией на преваленс — 99%, общая точность модели — 94%.

На основании модели НС была разработана СППВР для определения наличия у пациента MODY диабета, реализованная в виде приложения (рис. 6). После внесения всех необходимых клинических признаков СППВР рассчитывает вероятность и шансы наличия MODY диабета у конкретного пациента. Получено свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ «Калькулятор вероятности MODY» [8].

ОБСУЖДЕНИЕ

Различные технологии искусственного интеллекта в медицине в последнее время получают все более широкое распространение. Их применение позволяет повысить эффективность диагностики и лечения при различных заболеваниях и состояниях.

Генетическое тестирование является высокоспецифичным и чувствительным и представляет собой «золотой стандарт» диагностики MODY. Однако высокая стоимость ограничивает его использование у всех пациентов с подозрением на наличие моногенной формы СД. Решение о проведении теста является клиническим и зависит от вероятности и влияния положительного результата в сопоставлении со стоимостью теста. Использование технологий искусственного интеллекта позволит оптимизировать направление пациентов на генетическое исследование, определив вероятность MODY на основании комбинации клинических признаков, тем самым увеличив частоту

положительного результата генетического исследования и снизив затраты. Целью данной работы была разработка наиболее эффективного алгоритма прогнозирования MODY у детей на основании доступных клинических показателей 1710 пациентов с СД в возрасте до 18 лет, в том числе 377 человек с MODY, с использованием многослойной НС прямого распространения. Среди пациентов с MODY преобладали больные GCK-MODY, что характерно для педиатрической популяции.

В настоящее время существует единственная модель прогнозирования вероятности MODY, которая предложена В.М. Shields и соавт. в Великобритании в 2012 г. Для ее разработки в исследование были включены пациенты с СД, диагностированным от 1 года до 35 лет: 594 пробанда с MODY (243 GCK, 296 HNF1A, 55 HNF4A), 278 пациентов с СД1, 319 — с СД 2 типа (СД2). Проводилось сравнение клинических характеристик между MODY и СД1, MODY и СД2. Наиболее сильным предиктором MODY при сравнении с СД1 было наличие сахарного диабета у родителей, вероятность MODY выше в 23 раза у тех пациентов, у которых у одного их родителей диагностирован СД, по сравнению с теми, у кого родители были без нарушений углеводного обмена. Другими предикторами MODY были более низкий уровень HbA_{1c} , женский пол, более старший возраст диагностики диабета [5]. Практическое внедрение модели прогнозирования вероятности MODY в Великобритании в течение 10 лет позволило в 4 раза увеличить количество пациентов, направленных на молекулярно-генетическое исследование, а также повысить долю выявления патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие MODY с 25 до 33% [9].

При разработке СППВР в качестве предикторов нами предварительно были отобраны различные, доступные без проведения дополнительного обследования, клинические показатели, которые могут быть связаны с СД и прогнозировать тип СД: пол, паспортный возраст и на момент диагностики СД, HbA_{1c} , SDS ИМТ, наличие

Введите данные пациента

Возраст 16 Возраст диагностики 8

HbA1c (%) 6.3 IMT SDS 0.05

Пол ☒ Мужской ☐ Женский

Отягощенная наследственность ☒ Да ☐ Нет

Доза инсулина ЕД/кг (0 - если без лечения) 0.04

Вероятность MODY

83.7 % (Шансы наличия MODY составляют 1 из 1.2)

Расчитать Выход

Рисунок 6. Реализация математической модели, разработанной нейронной сети в виде системы поддержки принятия врачебных решений.

нарушений СД у одного из родителей, получаемая терапия. Для определения наиболее значимых переменных был применен критерий хи-квадрат и однофакторный дисперсионный анализ, что позволило подтвердить статистически значимую взаимосвязь отобранных предикторов с типом СД. Исходная база данных была подготовлена и разделена на три выборки: обучающая, валидационная и тестовая, для обучения, настройки и оценки НС соответственно. Архитектура НС последовательно изменялась до достижения наилучших показателей площади под ROC кривой (AUC-ROC) и матрицы несоответствий.

Результаты оценки показали, что разработанная архитектура НС в виде 7-5-5-2 (входной слой-скрытые слои-выходной слой, рис. 1) обладает достаточной общей точностью, составляющей 93% (AUC 97%), при этом чувствительность тестирования достигает 98%, а специфичность 93%.

Вероятность MODY диабета >40%, предсказанная моделью, является основанием для рассмотрения вопроса о проведении молекулярно-генетического тестирования (специфичность — 93%). В модели прогнозирования Shields и соавт. также определено пороговое значение 40% для направления на генетическое исследование, однако специфичность несколько ниже (88%) [4]. В этих случаях дальнейшее исследование уровня С-пептида и островковых аутоантител может быть проведено до генетического тестирования, при этом положительный результат на С-пептид и отрицательный результат на аутоантитела убедительно указывает на MODY по сравнению с СД1 [10–12].

Сильной стороной разработанной модели является достаточная по количеству и качеству выборка пациентов в возрасте до 18 лет. Однако несмотря на проведенную валидацию и проверку модели, необходимо дальнейшее тестирование. Модель должна быть проверена в различных условиях и популяциях, так как распространенность СД1 и MODY диабета может существенно различаться между этническими и возрастными группами.

Включение в модель других характеристик может улучшить ее диагностические возможности. В этой модели использовались только основные клинические характеристики, а данные были ограничены информа-

цией, доступной для всех пациентов. Некоторые важные клинические признаки, которые указывают на MODY, СД1 не были включены. Островковые аутоантитела [13] и показатели секреции эндогенного инсулина, такие как уровень С-пептида, являются высокочувствительными и специфическими биомаркерами СД1, которые хорошо дифференцируют MODY и СД1 [10–12]. Дополнительными прогностическими показателями являются инсулинорезистентность, стимулированный уровень С-пептида и гликемии. Преимущество использованных в работе клинических критериев заключается в том, что они должны быть рутинно доступны для всех пациентов. Но даже без дополнительных клинических характеристик разработанная модель продемонстрировала превосходное качество распознавания (ROC AUC > 0,97), используя только клинические характеристики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная в данной работе на базе НС модель клинического прогнозирования неиммунных форм СД использует доступные для каждого пациента клинические показатели для определения вероятности наличия у пациента MODY. Применение в клинической практике СППВР на базе разработанной модели окажет помощь в отборе пациентов для диагностического генетического тестирования на MODY, что позволит эффективно распределить ресурсы здравоохранения, выбрать персонализированное лечение и наблюдение пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания, номер государственного учета 123021000040-9.

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

Участие авторов. Лаптев Д.Н. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Сечко Е.А. — концепция и дизайн исследования, набор

материала, написание текста; Романенкова Е.М. — набор материала получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Еремина И.А. — набор материала; Безлепкина О.Б. — редактирование текста; Петеркова В.А. — редактирование текста; Мокрышева Н.Г. — редактирование текста, одобрение финальной

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hattersley AT, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents // *Pediatr. Diabetes*. 2018. Vol. 19. P. 47–63. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12772>
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? // *Diabetologia*. 2010. Vol. 53, № 12. P. 2504–2508. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
- Streun GL, et al. A machine learning approach for handling big data produced by high resolution mass spectrometry after data independent acquisition of small molecules – Proof of concept study using an artificial neural network for sample classification // *Drug Test. Anal.* 2020. Vol. 12, № 6. P. 836–845. doi: <https://doi.org/10.1002/dta.2775>
- Rong D, Xie L, Ying Y. Computer vision detection of foreign objects in walnuts using deep learning // *Comput. Electron. Agric.* 2019. Vol. 162. P. 1001–1010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.compag.2019.05.019>
- Shields BM, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55, № 5. P. 1265–1272. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2418-8>
- T. da Silva Santos T, et al. MODY probability calculator utility in individuals' selection for genetic testing: Its accuracy and performance // *Endocrinol. Diabetes Metab.* 2022. Vol. 5, № 5. P. e00332. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.332>
- Encyclopedia of Information Science and Technology, Fourth Edition: / ed. Khosrow-Pour, D.B.A. M. IGI Global, 2018
- Лаптев Д.Н., Мокрышева Н.Г., Безлепкина О.Б. и др. Калькулятор вероятности MODY. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2023613354, 14.02.2023. Заявка №2023612238 от 08.02.2023. [Laptev DN, Mokrysheva NG, Bezlepkina OB, et al. MODY probability calculator.]
- Pang L, et al. Improvements in Awareness and Testing Have Led to a Threefold Increase Over 10 Years in the Identification of Monogenic Diabetes in the U.K. // *Diabetes Care*. 2022. Vol. 45, № 3. P. 642–649. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-2056>
- Besser REJ, et al. Urinary C-Peptide Creatinine Ratio Is a Practical Outpatient Tool for Identifying Hepatocyte Nuclear Factor 1- α /Hepatocyte Nuclear Factor 4- α Maturity-Onset Diabetes of the Young From Long-Duration Type 1 Diabetes // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34, № 2. P. 286–291. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1293>
- McDonald TJ, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes: Pancreatic autoantibodies can discriminate MODY from Type 1 diabetes // *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28, № 9. P. 1028–1033. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03287.x>
- Сечко Е.А., Романенкова Е.М., Еремина И.А. и др. Роль специфических панкреатических антител в дифференциальной диагностике полной клинико-лабораторной ремиссии сахарного диабета 1 типа и MODY у детей // *Сахарный диабет*. 2022;25(5):449-457. [Sechko EA, Romanenkova EM, Eremina IA, et al. The role of specific pancreatic antibodies in the differential diagnosis of complete clinical and laboratory remission of type 1 diabetes mellitus and MODY in children. *Diabetes mellitus*. 2022;25(5):449-457. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12921>
- Barker JM. Type 1 Diabetes-Associated Autoimmunity: Natural History, Genetic Associations, and Screening // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91, № 4. P. 1210–1217. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1679>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сечко Елена Александровна**, к.м.н. [Elena A. Sechko, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-5572>; Researcher ID: S-4114-2016; Scopus Author ID: 55880018700; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru

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

Романенкова Елизавета Михайловна [Elizaveta M. Romanenkova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0123-8857>; Researcher ID: AAB-7186-2021; eLibrary SPIN: 6190-0118; e-mail: romanenkovae@list.ru

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

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Сечко Е.А., Романенкова Е.М., Еремина И.А., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г. Модель клинического прогнозирования сахарного диабета MODY типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 33-40. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13091>

TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Sechko EA, Romanenkova EM, Eremina IA, Bezlepkina OB, Peterkova VA, Mokrysheva NG. Clinical prediction model for MODY type diabetes mellitus in children. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):33-40. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13091>

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ РЕТИНАЛЬНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА



© Ю.Н. Юсеф¹, М.Х. Дуржинская^{1*}, В.Г. Павлов¹, Д.В. Петрачков¹, И.Б. Гуревич², В.В. Яшина², А.Т. Тлеубаев², В.В. Фадеев³, И.В. Полубояринова³, А.Е. Гольдшмид³, Р.А. Карамуллина³, Д.В. Липатов⁴, М.В. Будзинская¹

¹Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва

²Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Москва

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

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

ОБОСНОВАНИЕ. В работе проводилась оценка количественных параметров микроциркуляторного русла у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) с различными особенностями клинического течения, а также закономерностей их изменения в зависимости от стадии диабетической ретинопатии (ДР). Автоматизированный анализ оптических когерентных томограмм-ангиограмм (ОКТ-А) проводился с помощью специально разработанного программного обеспечения (ПО), предоставляющего возможности количественной оценки параметров сосудистого русла с целью валидации диагностической ценности сосудистых биомаркеров и изучения закономерностей изменения микроциркуляторного русла сетчатки при СД1.

ЦЕЛЬ. Целью исследования была оценка информативности комплекса клинических и визуализируемых биомаркеров при СД1 с использованием нового алгоритма анализа изображений ОКТ-А.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании приняли участие 188 человек (365 глаз) с СД1. Анализ параметров ОКТ-А был выполнен с помощью специально разработанного ПО. Проанализированы взаимосвязи между ОКТ-А биомаркерами и возрастом, длительностью СД, уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), стадией ДР и максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате корреляционного анализа ОКТ-А 365 глаз была выявлена статистически значимая зависимость всех количественных параметров ОКТ-А от возраста пациентов и длительности СД ($p < 0,05$). Доказано, что с прогрессированием ДР происходит усугубление изменений сосудистого русла, а именно: увеличение площади фoveальной аваскулярной зоны (ФАЗ) на уровне поверхностного капиллярного сплетения (SCP) ($K=0,788$, $p=0$) и глубокого капиллярного сплетения (DCP) ($K=0,764$, $p=0,03$); снижение сосудистой плотности (скелетонизированной сосудистой плотности (VSD)) на уровне SCP ($K=-0,476$, $p=0$) и DCP ($K=-0,485$, $p=0$); VSD на уровне SCP ($K=0,692$, $p=0$) и DCP ($K=0,713$, $p=0$); увеличение VDI на уровне SCP ($K=0,698$, $p=0$) и DCP ($K=0,787$, $p < 0,01$), а также увеличение индекса диаметра сосудов (VCI) на уровне SCP ($K=0,735$, $p=0$) и DCP ($K=0,694$, $p=0$). Была обнаружена обратная связь между уровнем HbA_{1c} и VAD на уровне SCP ($K=-0,636$, $p=0$) и DCP ($K=-0,619$, $p=0,05$), а также прямая связь с VDI на уровне DCP ($K=0,717$, $p < 0,05$). Влияние уровня HbA_{1c} на другие показатели микроциркуляции сетчатки не было подтверждено ($p > 0,05$). Доказано наличие обратной связи между МКОЗ и ФАЗ на уровне DCP ($K=-0,728$, $p=0$), а также VSD на уровне DCP ($K=-0,754$, $p=0$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В результате комплексного анализа клинических данных и визуализируемых биомаркеров был выявлен ряд закономерностей, имеющих диагностическую ценность при диабетической ретинопатии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биомаркеры; сахарный диабет; диабетическая ретинопатия; анализ изображений; ОКТ-ангиография; сосудистая плотность, скелетонизированная плотность сосудов; диаметр сосудов.

AUTOMATED ANALYSIS OF RETINAL MICROCIRCULATION IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Yusef N. Yusef¹, Madina H. Durzhinskaya^{1*}, Vladislav G. Pavlov¹, Denis V. Petrachkov¹, Igor B. Gurevich², Vera V. Yashina², Adil T. Tleubaev², Valentin V. Fadeyev³, Irina V. Poluboyarino³, Anna E. Goldsmid³, Regina A. Karamullina³, Dmitriy V. Lipatov⁴, Maria V. Budzinskaya¹

¹Research institute of eye diseases, Moscow, Russia

²Federal Research Center Computer Science and Control, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Endocrinology research centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The paper is dedicated to the assessment of the retinal microvasculature in patients with type 1 diabetes mellitus (DM) with various features of the clinical course and different stages of diabetic retinopathy (DR). Automatic analysis of optical coherence tomogram angiograms (OCT-A) was carried out with specially developed software that provides the ability to estimate quantitative vascular parameters.

AIM: The purpose of the study was to assess diagnostic accuracy of clinical parameters and imaging biomarkers in type 1 diabetes using a new algorithm for OCT-A analysis.



MATERIALS AND METHODS: The study involved 186 people (365 eyes) with type 1 diabetes. The analysis of the OCT-A parameters was performed with a specially developed software. The range of studied parameters included: foveal avascular zone (FAZ), vessel area density (VAD), skeletonized vessel density (VSD), vessel diameter index (VDI), vascular curvature index (VCI) at the level of superficial (SCP) and deep (DCP) retinal capillary plexuses in the macular region. A correlation between the involvement of OCT-A biomarkers and age, degree of DM, increased glycated hemoglobin (HbA1c) level, stage of DR, and maximally corrected visual acuity (BCVA) was analysed.

RESULTS: A significant dependence of all quantitative OCT-A parameters on the age of and duration of diabetes ($p < 0.05$) was revealed. An increase in FAZ SCP ($K = 0.788$, $p = 0$) and DCP ($K = 0.764$, $p = 0.03$); decrease in VAD SCP ($K = -0.476$, $p = 0$) and DCP ($K = -0.485$, $p = 0$); VSD SCP ($K = 0.692$, $p = 0$) and DCP ($K = 0.713$, $p = 0$); an increase in VDI SCP ($K = 0.698$, $p = 0$) and DCP ($K = 0.787$, $p < 0.01$), as well as an increase in the VCI SCP ($K = 0.735$, $p = 0$) and DCP ($K = 0.694$, $p = 0$). An inverse relationship was found between HbA1c level and VAD SCP ($K = -0.636$, $p = 0$) and DCP ($K = -0.619$, $p = 0.05$) were identified as well as a direct relationship with VDI DCP ($K = 0.717$, $p < 0.05$). The influence of the HbA1c level on other parameters was not confirmed ($p > 0.05$). The presence of correlation between BCVA and FAZ DCP ($K = -0.728$, $p = 0$), as well as VSD DCP ($K = -0.754$, $p = 0$) was proved.

CONCLUSION: As a result of a comprehensive analysis of clinical data and imaging biomarkers, a number of patterns that have diagnostic value in diabetic retinopathy were identified.

KEYWORDS: biomarkers; diabetes mellitus; diabetic retinopathy; image analysis; OCT angiography; vascular density; skeletonized density; vascular diameter.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СД — сахарный диабет
ДР — диабетическая ретинопатия
ПО — программное обеспечение
ФАЗ — фовеальная аваскулярная зона
SCP (superficial capillary plexus) — поверхностное капиллярное сплетение
DCP (deep capillary plexus) — глубокое капиллярное сплетение
VAD (vessel arterial density) — сосудистая плотность
VSD (vessel skeletonized density) — скелетонизированная сосудистая плотность
VDI (vessel diameter index) — индекс диаметра сосудов
VCI (vessel curvature index) — индекс извилистости сосудов
ОКТ — оптическая когерентная томография
ОКТ-А — оптическая когерентная томография-ангиография
HbA_{1c} (hemoglobin A_{1c}, glycated hemoglobin) — гликированный гемоглобин
МКОЗ — максимально скорректированная острота зрения

ОБОСНОВАНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) — это специфичное позднее нейромикрососудистое осложнение сахарного диабета (СД), развивающееся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов до появления новообразованных сосудов и фиброглияльной ткани и являющееся одним из проявлений генерализованной микроангиопатии [1]. В настоящее время методики визуализации глазного дна имеют значительную информативность в скрининге диабетической ретинопатии, а также играют важную роль в выборе вида терапии и прогнозировании функциональных результатов. В связи с эволюцией методов визуализации глазного дна, все более актуальным становится поиск новых клинических, лабораторных и визуализируемых биомаркеров, а также изучение их влияния на прогрессирование заболевания и ответ на терапию. Понятие «биомаркер» характеризуется как «параметр, который подлежит объективному измере-

нию и оценивается как индикатор нормальных биологических процессов, патогенных процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство» [2]. Среди лабораторных биомаркеров информативным является определение уровня цитокинов в сыворотке, стекловидном теле, водянистой влаге и слезной жидкости, однако данный метод является инвазивным. Преимуществом оценки визуализируемых биомаркеров является неинвазивная оценка состояния сетчатки и сосудистой оболочки глаза *in vivo*, сопоставимого с гистологической картиной, при этом возможна оценка как структурных изменений ткани сетчатки, так и параметров микроциркулярного русла [3, 4]. В настоящее время подробная оценка визуализируемых биомаркеров микрососудистого русла сетчатки доступна с помощью метода оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А).

ОКТ-А — метод исследования, который предоставляет подробную информацию о микроциркуляторном русле глазного дна. Недавние исследования показали, что у пациентов с СД изменения ретинальной сосудистой сети предшествуют изменениям на ОКТ-А. Также было доказано, что плотность сосудов поверхностного и глубокого сплетений на ОКТ-А указывает на развитие ранних изменений при ДР [5]. Среди визуализируемых ОКТ-А биомаркеров выделяют микроаневризмы, локусы ретинальной неоваскуляризации, неперфузируемые области, плотность кровотока, межкапиллярное расстояние, индекс диаметра сосудов (средний калибр сосудов), длины сосудов на основе скелетизации изображений сосудистого русла, общей длины сосудов, архитектоники сосудов (угол ветвления, извилистость, фрактальная размерность) и площади фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ). Приведенные количественные и качественные параметры имеют различную степень информативности в диагностике и мониторинге ДР, а также нашли применение в клинических исследованиях. ОКТ-А также может служить неинвазивным методом визуализации для диагностики макулярной ишемии при ДР, представляя значительную предиктивную ценность [6].

Площадь ФАЗ является одним из наиболее часто анализируемых показателей ОКТ-А. В последние годы было проведено множество исследований для оценки перифовеального сосудистого кровотока и характеристик

ФАЗ у пациентов с СД с помощью ОКТ-А. Было доказано, что ФАЗ реконструируется и расширяется при сосудистых заболеваниях сетчатки (в том числе и при ДР). Также было установлено, что существует отрицательная корреляция между площадью ФАЗ и максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ) [7]. У пациентов с СД без ДР при помощи ОКТ-А были выявлены патологические изменения ФАЗ, более выраженные при СД 1 типа (СД1), чем при СД 2 типа (СД2), и коррелирующие с длительностью заболевания [8]. В противовес этому исследованию Carnevali и соавт. описали отсутствие изменения площади ФАЗ при СД1 [9]. Следует учитывать, что подавляющее большинство подобных научных работ включало малую выборку пациентов и, что более важно, почти все они выполнялись у пациентов с СД2. СД2 имеет совершенно другую патофизиологию, чем СД1, и обычно развивается в более позднем возрасте пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертензия или дислипидемия, которые могут влиять на качественную и количественную оценку изображений ОКТ-А. Также все еще является дискуссионным вопрос относительно корреляции между размером ФАЗ и МКОЗ при ДР. В некоторых исследованиях сообщалось о значимой корреляции между данными параметрами, в то время как в других работах не было обнаружено связи между ними. Для уточнения наличия анатомо-функциональных взаимосвязей необходимы дальнейшие исследования [10].

Параметр плотности микроциркуляторного русла (VAD) определяется как отношение площади кровеносных сосудов к общей измеренной площади. В некоторых исследованиях отражена тенденция к снижению данного показателя на уровне поверхностного и глубокого сосудистых сплетений сетчатки при ДР и также при ее отсутствии у некоторых пациентов с СД, что может свидетельствовать о ранних изменениях парафовеальной капиллярной перфузии при СД [11, 12]. Параметр VAD часто оценивается совместно с параметром скелетонизированной плотности сосудов (VSD), который рассчитывается как отношение длины, занимаемой кровеносными сосудами к общей площади скелетонизированных сосудов. VSD количественно определяется как плотность сосудистого сплетения с учетом только длины сосуда, независимо от его диаметра. Поскольку каждый сосуд представлен в виде одной пиксельной линии, крупные сосуды и мелкие капилляры в равной степени влияют на количественную оценку VSD. Следовательно, по сравнению с VAD, VSD является более чувствительным к изменениям перфузии. Следует отметить, что в ряде исследований VAD глубокого капиллярного сплетения наиболее тесно взаимосвязана с тяжестью ДР и МКОЗ, подчеркивая важную роль изменения данного параметра в клиническом течении ДР. Глубокое сосудистое сплетение сетчатки может быть более восприимчивым к ишемическому повреждению по причине близкого расположения внешнего плексиформного слоя, обладающего высокими метаболическими потребностями [13]. При изучении взаимосвязи между клиническим течением СД и сосудистой плотностью на ОКТ-ангиограммах была выявлена обратная зависимость VAD от прогрессирования ДР, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и увеличения толщины сетчатки по причине развития ДМО [14]. Inanc и соавт. [14] обнаружили, что особенно-

сти клинического течения СД и уровень HbA_{1c} не коррелировали с параметрами ОКТ-А в группе пациентов с СД без ДР и сопоставимой по возрасту контрольной группы. Cao и соавт. [15] также выявили, что средний показатель VAD в поверхностном (SCP) и глубоком капиллярных сплетениях (DCP) не зависел от HbA_{1c} у пациентов с СД. Аналогично в исследовании Durbin и соавт. сообщалось, что VAD, ФАЗ и другие показатели ОКТ-А не были связаны с HbA_{1c} или длительностью СД [17]. И напротив, Bhanushali и соавт. [16] сообщили, что расстояние между крупными кровеносными сосудами в SCP положительно коррелировало с HbA_{1c} , значениями глюкозы в крови натощак и постпрандиальными значениями глюкозы у пациентов с СД2. Таким образом, роль показателя VAD в диагностике ДР и взаимосвязь этого параметра с особенностями клинического течения у пациентов с СД1 неоднозначны и требуют дальнейшего изучения.

Индекс диаметра сосудов (VDI) отражает усредненный калибр сосудов. VDI предоставляет информацию о поперечном размере сосуда независимо от его длины, поэтому он чувствителен к расширению сосудов на изображении ОКТ-А и является одним из биомаркеров сосудистых аномалий. Большинство программных обеспечений приборов ОКТ-А не предоставляет информацию о VDI, в связи с чем в научной литературе недостаточно данных об изменении данного показателя при различных типах СД.

Индекс извилистости сосудов (VCI) также является одним из изучаемых диагностических признаков при ДР. С помощью автоматизированного анализа ОКТ-А возможен как качественный, так и количественный анализ данного признака [18]. VCI позволяет определить сложность морфологии сосудистых сплетений. Sasongko и соавт. было описано увеличение VCI при длительном течении СД, но при этом не было выявлено корреляции с HbA_{1c} , систолическим артериальным давлением, индексом массы тела, уровнем холестерина крови и биомаркерами эндотелиальной дисфункции [19]. Считается, что повышенная извилистость сосудов отражает повышение гидростатического давления в ответ на ауторегулирующую дилатацию артериол, вызванную гипоксией ткани. Кроме того, согласно модулю Юнга, увеличение длины сосуда, то есть извилистость, в конечном итоге происходит, когда повышение давления достаточно велико, чтобы преодолеть жесткость стенки сосуда [20]. Lee и соавт. в своей работе показали, что более высокий уровень HbA_{1c} связан с повышенной извилистостью артериол у пациентов с СД1 и непролиферативной ДР [21]. Было также доказано, что значительная извилистость артериол связана с более высокой частотой ДР, а также диабетической нефропатией [22]. Существует также предположение, что повышенная извилистость и удлинение сосудов могут прогнозировать развитие диабетического макулярного отека (ДМО) [23]. Исследования показали, что извилистость сосудов усиливается по мере прогрессирования ДР и может являться информативным диагностическим биомаркером [24].

Показатели VDI и VCI были выделены сравнительно недавно и анализируются в малом количестве исследований. Степень информативности данных биомаркеров в настоящее время дискуссионна и требует дальнейшего изучения.

Важно понимать, что большинство исследований, посвященных изучению микроциркуляторного русла при СД, проведены на малых выборках и, что более важно, почти все они выполнялись у пациентов с СД2. СД1 и СД2 имеют значительные патофизиологические различия, контингент пациентов с СД2 как правило старше и имеет ряд сопутствующих заболеваний, таких как гипертония и дислипидемия, которые могут влиять на оценку изображений ОКТ-А.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования была оценка информативности комплексной диагностики ДР у пациентов с СД1 путем объединения клинических и визуализируемых данных с применением автоматизированного анализа изображений ОКТ-Ангиографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое интервенционное одномоментное ретроспективное, двухвыборочное сравнительное неконтролируемое исследование.

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось в период с сентября 2018 по июнь 2021 г. На базе ФГБНУ «НИИ глазных болезней имени М.М. Краснова».

Все пациенты на момент включения в исследование находились на стационарном лечении в Эндокринологическом отделении №1 Университетской клинической больницы №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Пациенты проходили обследование и курс терапии, направленной на компенсацию СД.

Изучаемая популяция

Для анализа были отобраны снимки ОКТ-А 365 глаз 188 пациентов с СД1 без ДР и с ДР разных стадий, в возрасте от 18 до 71 года (средний возраст $34,49 \pm 11,829$ года), с длительностью СД от 6 месяцев до 43 лет и уровнем HbA_{1c} от 5,2 до 17,0% (средний уровень $8,518 \pm 2,033\%$).

Критериями исключения было помутнение оптических сред глаза, наличие ДМО, а также любой другой патологии глазного дна, помимо ДР.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом (протокол №55/3 от 01.08.2018 г.).

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, проходили процедуру подписания информированного согласия на обработку персональных данных и проведение обследования.

Методы

Оценка стадии ДР во всех исследуемых глазах проводилась в соответствии с классификацией ICO (International Council of Ophthalmology) Guidelines for Diabetic Eye Care [25]. Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование. Сведения о клиническом течении СД (длительность течения СД, уровень HbA_{1c}) были получены из первичной медицинской документации больных.

ОКТ-А была проведена на приборе Spectralis HRA + OCT с модулем ОКТ-А «Heidelberg Engineering» (Герма-

ния). Сканирование проводилось в режиме ART [HR] поле 3x3 мм с углом сканирования 15°, было получено 512 поперечных срезов нейросенсорной сетчатки в сканируемой области. К снимкам ОКТ-А был применен автоматизированный анализ с помощью оригинального программного обеспечения (ПО), оценивались VAD, VSD, площадь ФАЗ, VDI и VCI. Обработка изображений проводилась следующим образом: к изображениям ОКТ-А применялась бинаризация, на основе бинаризованного изображения были получены изображения скелетизированного сосудистого русла. Далее было проведено вычисление признаков, основанных на площади ФАЗ, который сводился к поиску крупных по площади областей «черных» пикселей на бинаризованном изображении. Также с помощью оригинального ПО был проведен пятииндексный количественный анализ для обнаружения и оценки сосудистых аномалий. Таким образом, было разработано пространство признаков, на основании которого возможна идентификация патологических изменений в структуре сосудистых сплетений сетчатки. Процесс и результат обработки изображения ОКТ-А с помощью ПО представлен на рисунке 1.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса. Изучаемые параметры подчинялись нормальному распределению. Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия. Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делался вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше, то корреляционная связь считалась статистически значимой. Значения коэффициента корреляции K интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока, по которой характеристика тесноты корреляционной связи считалась значимой при $r \geq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика исследуемой группы приведена в таблицах 1, 2.

В результате корреляционного анализа был установлен ряд закономерностей, отображающих взаимосвязь параметров микроциркуляции сетчатки и клинического течения СД1 и ДР. Данные статистического анализа представлены в таблице 3.

В результате корреляционного анализа выявлена статистически значимая зависимость всех количественных параметров ОКТ-А от возраста пациентов и длительности СД1 ($p < 0,05$). Данная ассоциация, вероятно, обусловлена широким возрастным диапазоном исследуемой выборки, а также связью длительности СД1 с возрастом, так как данный тип СД характеризуется манифестацией в основном в первых декадах жизни, соответственно, пациенты более старшего возраста с СД1, как правило, имеют большую длительность заболевания и часто более выраженные проявления ДР на глазном дне.

Корреляционный анализ зависимости параметров ОКТ-А от стадии ДР также показал, что с прогрессированием ДР происходит усугубление изменений сосудистого русла, а именно: увеличение ФАЗ на уровне

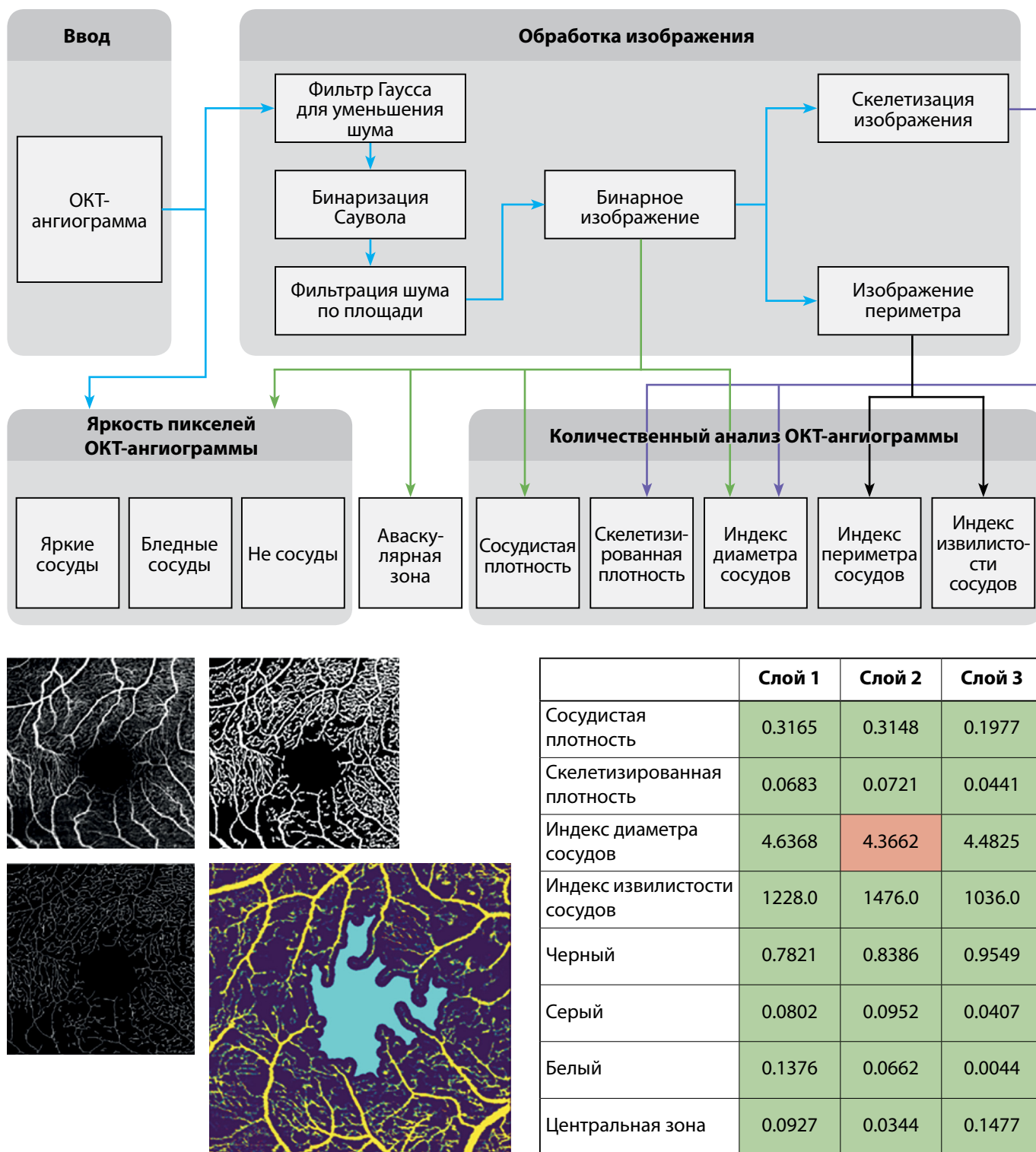


Рисунок 1. Алгоритмическая схема формирования признаков с последующим количественным анализом оптических когерентных томограмм-ангиограмм.

поверхностного ($K=0,788$, $p=0$) и глубокого ($K=0,764$, $p=0,03$) капиллярных сплетений; снижение VAD на уровне поверхностного ($K=-0,476$, $p=0$) и глубокого ($K=-0,485$, $p=0$) сосудистых сплетений; VSD на уровне поверхностного ($K=0,692$, $p=0$) и глубокого ($K=0,713$, $p=0$) сосудистых сплетений; увеличение VDI на уровне поверхностного ($K=0,698$, $p=0$) и глубокого ($K=0,787$, $p<0,01$) капиллярных сплетений, а также увеличение индекса VCI на уровне поверхностного ($K=0,735$, $p=0$) и глубокого ($K=0,694$, $p=0$) сплетений.

Данный факт позволяет предположить, что перечисленные параметры микроциркуляторного русла являются информативными в диагностике изменений микроциркуляторного русла у пациентов с СД на любых этапах развития диабетического поражения сосудов глазного дна.

При изучении влияния степени компенсации СД1 по уровню HbA_{1c} была обнаружена обратная связь между данным показателем и VAD на уровне поверхностного ($K=-0,636$, $p=0$) и глубокого ($K=-0,619$, $p=0,05$) капиллярных

Таблица 1. Распределение исследуемой группы по стадиям диабетической ретинопатии

Стадия ДР	Количество глаз	Проценты
Нет	174	46,6%
Начальная непролиферативная диабетическая ретинопатия	106	30,1%
Умеренная непролиферативная диабетическая ретинопатия	39	10,7%
Тяжелая непролиферативная диабетическая ретинопатия	6	1,6%
Пролиферативная диабетическая ретинопатия	40	11%
Всего	365	100%

Примечание. ДР — диабетическая ретинопатия.

Таблица 2. Характеристика исследуемой группы по данным общесоматического анамнеза

Показатель/Стадия диабетической ретинопатии	Нет	Начальная непролиферативная диабетическая ретинопатия	Умеренная непролиферативная диабетическая ретинопатия	Тяжелая непролиферативная диабетическая ретинопатия	Пролиферативная диабетическая ретинопатия
Количество глаз	174	106	39	6	40
Количество пациентов	92	51	18	4	23
Возраст (лет)	32±13	34±10	35±11	38±17	35±11
Длительность сахарного диабета (лет)	0	17±8	20±7	13±6	25±7
Уровень HbA _{1c} (%)	8,5±2,2	8,2±1,8	9,0±1,9	10,1±2,8	8,6±1,8
Максимально скорригированная острота зрения	1,1±0,2	1,1±0,2	0,92±0,2	1,0±0,3	0,69±0,3

Примечание. M±SD (mean±standart deviation) — среднее ± стандартное отклонение.

Таблица 3. Корреляционная зависимость количественных параметров изображений оптической когерентной томографии-ангиографии от особенностей клинического течения сахарного диабета

Параметры		ФАЗ SCP	ФАЗ DCP	VAD SCP	VAD DCP	VSD SCP	VSD DCP	VDI SCP	VDI DCP	VCI SCP	VCI DCP
Возраст	K	0,541**	0,621**	-0,197 **	-0,246 **	-0,538**	-0,493**	0,551**	0,695**	0,541**	0,517**
Длительность сахарного диабета	K	0,613**	0,579**	-0,452 **	-0,469 **	-0,602**	-0,655**	0,559**	0,679**	0,689**	0,696*
Уровень HbA _{1c}	K	0,138	0,124*	-0,636 **	-0,619 **	-0,102	-0,114	0,032	0,717**	0,096	0,032
Стадия диабетической ретинопатии	K	0,788**	0,764*	-0,476 **	-0,485 **	-0,692**	-0,713**	0,698**	0,787**	0,735**	0,694**
Максимально скорригированная острота зрения	K	0,217	-0,728 **	0,341 **	0,420 **	-0,355	-0,754 **	0,036	0,283*	0,196	0,272

Примечание. **Корреляция значима на уровне 0,01; * Корреляция значима на уровне 0,05.
K — коэффициент корреляции; ФАЗ SCP/DCP — фовеальная аваскулярная зона наружного/внутреннего капиллярного сплетения; VAD SCP/DCP — сосудистая плотность наружного/внутреннего капиллярного сплетения; VSD SCP/DCP — скелетонизированная сосудистая плотность наружного/внутреннего капиллярного сплетения; VDI SCP/DCP — индекс диаметра сосудов наружного/внутреннего капиллярного сплетения; VCI SCP/DCP — индекс извилистости сосудов наружного/внутреннего капиллярного сплетения.

сплетений, а также прямая связь с VDI на уровне глубокого ($K=0,717$, $p<0,05$) капиллярного сплетения. Влияние уровня HbA_{1c} на другие показатели микроциркуляции сетчатки не было подтверждено ($p>0,05$). Следует отметить, что пациенты с большей продолжительностью СД, не достигшие компенсации углеводного обмена и/или имеющие поздние осложнения, которые могут определять выбор более высоких индивидуальных целевых значений глюкозы и HbA_{1c} (соответственно, способствовать длительному поддержанию умеренной гипергликемии), закономерно чаще имели патологические изменения микроциркуляторного русла сетчатки.

Анализ зависимости зрительных функций от изменений сосудистого русла показал наличие обратной связи между МКОЗ и ФАЗ на уровне DCP ($K=-0,728$, $p=0$), а также VSD на уровне DCP ($K=-0,754$, $p=0$). Полученные данные свидетельствуют о возможной связи между ухудшением ретиальной перфузии в глубоком сосудистом слое и функцией наружных слоев сетчатки, в частности фоторецепторного слоя с последующим прогрессирующим снижением МКОЗ по мере усугубления ишемических изменений в макулярной области.

ОБСУЖДЕНИЕ

Подводя итоги, следует отметить, что количественная оценка показателей ОКТ-А может быть затруднена из-за индивидуальных различий и системных сосудистых рисков. К примеру, известно, что сосудистая плотность сетчатки и размеры ФАЗ варьируются даже у здоровых людей [11]. Кроме того, системный статус пациента и сопутствующая терапия могут повлиять на кровоток и, следовательно, на картину ОКТ-А. Известно, что уровень артериального давления [27] и компенсация СД [17] связаны с показателями ОКТ-А. Таким образом, в дальнейших исследованиях необходимо учитывать ряд факторов, влияющих на сосудистые изменения, в частности оценивать текущую степень компенсации СД по данным непрерывного мониторингирования глюкозы и системные сосудистые риски для лучшего понимания взаимосвязи изменений ретиальной микроциркуляции при различных вариантах клинического течения СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данного анализа можно подтвердить, что перечисленные параметры ОКТ-А являются информативными диагностическими и прогностическими маркерами, а автоматизированный анализ с помощью предложенного алгоритма обработки изображений позволяет ускорить и оптимизировать процедуру интерпретации ОКТ-ангиограмм. Перспективным направлением дальнейших исследований является включение данных ОКТ-А с различных устройств, а также анализ большего размера выборки.

Таким образом, в работе был проведен автоматизированный анализ параметров ОКТ-А с целью совершенствования диагностики ДР даже при отсутствии клинических или значительных структурных изменений. Внедрение алгоритмов автоматизированного анализа изображений ОКТ-А является перспективным для усовершенствования и упрощения процесса скрининга ДР. В дальнейшем планируется продолжение работы по расширению признакового пространства, улучшению работы алгоритмов и получению более подробной разметки изображений глазного дна пациентов с ДР.

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. Юсеф Н.Ю., Будзинская М.В. — идея и концепция статьи; Будзинская М.В., Липатов Д.В., Петрачков Д.В., Гуревич И.Б., Яшина В.В., Тлеубаев А.Т. — дизайн исследования; Дуржинская М.Х., Павлов В.Г., Петрачков Д.В., Гуревич И.Б., Яшина В.В., Тлеубаев А.Т., Фадеев В.В., Полуобояринова И.В., Гольдшмид А.Е., Карамуллиной Р.А. — сбор и обработка материала, анализ данных; Будзинская М.В., Дуржинская М.Х., Павлов В.Г. — написание и 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

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск // *Сахарный диабет*. 2021;24(1S):1-148. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Mokrysheva NG. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
2. Eisma JH, Dulle JE, Fort PE. Current knowledge on diabetic retinopathy from human donor tissues. *World Journal of Diabetes*. 2015; 6(2), 312-320. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.312>
3. Hafner J, Karst S, Schmidt-Erfurth U. Potential Imaging Biomarkers in the Development and Progression of Diabetic Retinopathy. *Early Events in Diabetic Retinopathy and Intervention Strategies*. 2018;2 9-36. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.71747>
4. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, et al. Biomarkers in diabetic retinopathy. *The Review of Diabetic Studies*. 2015;12(1-2):159-95. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.159>
5. Govindaswamy N, Ratra D, Dalan D, et al. Vascular changes precede tomographic changes in diabetic eyes without retinopathy and improve artificial intelligence diagnostics. *Journal of Biophotonics*. 2020; 13(9). doi: <https://doi.org/10.1002/jbio.202000107>
6. Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В., и др. ОКТ-А биомаркеры доклинической ретинопатии в динамике и их связь с системными факторами // *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(6-1):122-127. [Stulova AN, Semenova NS, Zheleznyakova AV, Akopyan VS, Lipatov DV. Time-related OCT-A changes in preclinical retinopathy and their association with systemic factors. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(6-1):122-127. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6-6-1.14>
7. Нероев В.В., Охотимская Т.Д., Фадеева В.А. Оценка микрососудистых изменений сетчатки при сахарном диабете методом ОКТ-ангиографии // *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(2):40-45. [Neroev VV, Okhotsimskaya TD, Fadeeva VA. An account of retinal microvascular changes in diabetes acquired by OCTangiography. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017;10(2):40-45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-40-45>

8. Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016;254(6):1051-1058. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3148-2>
9. Oliverio GW, Ceravolo I, Bhatti A, et al. Foveal avascular zone analysis by optical coherence tomography angiography in patients with type 1 and 2 diabetes and without clinical signs of diabetic retinopathy. *International Ophthalmology*. 2021;41, 649-658. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01621-z>
10. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetologica*. 2017;54(7), 695-702. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-0996-8>
11. Abdelshafy M, Abdelshafy A. Correlations Between Optical Coherence Tomography Angiography Parameters and the Visual Acuity in Patients with Diabetic Retinopathy. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14:1107-1115 doi: <https://doi.org/10.2147/OPHT.S248881>
12. Chua J, Sim R, Tan B, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes and Diabetic Retinopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1723. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9061723>
13. Гойдин А.П., Фабрикантов О.Л., Проничкина М.М., Мисюрёв Д.М. Оценка диагностической ценности параметров оптической когерентной томографии с ангиографией пациентов с диабетической ретинопатией // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(1):210-215 [Goydin AP, Fabrikantov OL, Pronichkina MM, Misyurev DM. Estimation of diagnostic value of optical coherence tomography angiography parameters in patients with diabetic retinopathy. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16 (1): 210-215] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-dagnosticheskoy-tsennosti-parametrov-opticheskoy-kogerentnoy-tomografii-s-angiografeyi-patsientov-s-diabeticheskoy> (дата обращения: 03.06.2022)
14. Attia Ali Ahmed M, Shawkat Abdelhaleem A. Evaluation of Microvascular and Visual Acuity Changes in Patients with Early Diabetic Retinopathy: Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Clinical Ophthalmology*. 2022;16:429-440. doi: <https://doi.org/10.2147/OPHT.S353426>
15. Inanc M, Tekin K, Kiziltoprak H, et al. Changes in retinal microcirculation precede the clinical onset of diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes mellitus. *American Journal of Ophthalmology*. 2019;207:37-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jajo.2019.04.011>
16. Cao D, Yang D, Huang Z, et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetologica*. 2018;55(5): 469-477. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1115-1>
17. Bhanushali D, Anegondi N, Gadde SGK, et al. Linking retinal microvasculature features with severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57:519-525. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.15-18901>
18. Durbin MK, An L, Shemonski ND, et al. Quantification of retinal microvascular density in optical coherence tomographic angiography images in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmology*. 2017;135 (4): 370-376. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0080>
19. Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, et al. Retinal Vessel Tortuosity and Its Relation to Traditional and Novel Vascular Risk Markers in Persons with Diabetes. *Current Eye Research*. 2016;41(4):551-7. doi: <https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1034371>
20. Reif R, Qin J, An L, et al. Quantifying optical microangiography images obtained from a spectral domain optical coherence tomography system. *International Journal of Biomedical Imaging*. 2012: 1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/509783>
21. Lee H, Lee M, Chung H, Kim HC. Quantification of retinal vessel tortuosity in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2018;38(5):976-985. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001618>
22. Sasongko MB, Wang JJ, Donaghue KC, et al. Alterations in retinal microvascular geometry in young type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1331-1336. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0055>
23. Sasongko MB, Wong TY, Donaghue KC, et al. Retinal arteriolar tortuosity is associated with retinopathy and early kidney dysfunction in type 1 diabetes. *American Journal of Ophthalmology*. 2012;153(1):176-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jajo.2011.06.005>
24. Kristinsson JK, Gottfredsdóttir MS, Stefánsson E. Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*. 1997;81(4):274-278. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.81.4.274>
25. International Council of Ophthalmology. ICO diabetic eye care. http://www.icoph.org/enhancing_eyecare/diabetic_eyecare.html (Accessed December 1, 2017)
26. Fayed AE, Abdelbaki AM, El Zawahry OM, Fawzi AA. Optical coherence tomography angiography reveals progressive worsening of retinal vascular geometry in diabetic retinopathy and improved geometry after panretinal photocoagulation. *PLOS ONE*. 2019;14(12): e0226629. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226629>
27. Chua J, Chin CWL, Hong J, et al. Impact of hypertension on retinal capillary microvasculature using optical coherence tomographic angiography. *Journal of Hypertension*. 2019;37:572-580. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001916>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дуржинская Мадина Хикметовна**, к.м.н. [Madina H. Durzhinskaya, PhD]; адрес: Россия, 119021, Москва, улица Россолимо, д. 11А [address: 11A Rossolimo street, 119021 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3806-3985>; ResearcherID: D-3729-2018; Scopus Author ID: 57218617872; eLibrary SPIN: 3984-6240; e-mail: m.h.efendieva@gmail.ru

Павлов Владислав Геннадьевич [Vladislav G. Pavlov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6744-4907>; eLibrary SPIN: 2613-5494; e-mail: pavlovoculis@yandex.ru

Петрачков Денис Валериевич, к.м.н. [Denis V. Petrachkov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>; eLibrary SPIN: 7736-1801; e-mail: petrachkov@doctor.com

Будзинская Мария Викторовна, д.м.н. [Maria V. Budzinskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>; eLibrary SPIN: 3552-7061; e-mail: m_budzinskaya@mail.ru

Липатов Дмитрий Валентинович, д.м.н., профессор [Dmitry V. Lipatov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2998-3392>; eLibrary SPIN: 9601-3993; e-mail: glas1966@rambler.ru

Юсеф Наим Юсеф, д.м.н. [Yusef N. Yusef, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>; eLibrary SPIN: 6891-6138; e-mail: 9695949@bk.ru

Гуревич Игорь Борисович, к.ф.-м.н. [Igor B. Gurevich, PhD in Physics and Mathematics]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9171-1005>; e-mail: igourevi@ccas.ru

Яшина Вера Владимировна, к.ф.-м.н. [Vera V. Yashina, PhD in Physics and Mathematics]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5120-3081>; eLibrary SPIN: 8414-3650; e-mail: werayashina@gmail.com

Тлеубаев Адиль Талгатович, магистр [Adil T. Tleubaev, master]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5553-4187>; eLibrary SPIN: 8414-3650; e-mail: adil.tleubayev.3.14159@gmail.com

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

Полубояринова Ирина Владимировна, к.м.н. [Irina V. Poluboyarinova, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2147-3061>; eLibrary SPIN: 2571-2900; e-mail: polub-irina@mail.ru

Гольдшмид Анна Ефимовна [Anna E. Goldsmid]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-2352>;
eLibrary SPIN: 9985-2541; e-mail: goldsmid93@gmail.com

Карамуллина Регина Айдаровна [Regina A. Karamullina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6813-5935>;
e-mail: karamullina.regina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Юсеф Ю.Н., Дуржинская М.Х., Павлов В.Г., Петрачков Д.В., Гуревич И.Б., Яшина В.В., Тлеубаев А.Т., Фадеев В.В., Полубояринова И.В., Гольдшмид А.Е., Карамуллина Р.А., Липатов Д.В., Будзинская М.В. Автоматизированный анализ ретикулярной микроциркуляции при сахарном диабете 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 41-49. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12931>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yusef YN, Durzhinskaya MH, Pavlov VG, Petrachkov DV, Gurevich IB, Yashina VV, Tleubaev AT, Fadeyev VV, Poluboyarinova IV, Goldsmid AE, Karamullina RA, Lipatov DV, Budzinskaya MV. Automated analysis of retinal microcirculation in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):41-49. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12931>

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

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

Преимущества лечения в Институте диабета ГНЦ РФ ФГБУ
«НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Принцип системного обследования и лечения / комплексная
помощь всех специалистов в области диабетологии и смежных
специальностей

Принцип максимальной органопroteкции / максимально
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

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

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

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

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

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

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

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



Действуем

ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием
высокотехнологичных методов медицинской
помощи

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



Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

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



Отделение диабетической стопы

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



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

на опережение!

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

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



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

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

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

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

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



В домашних условиях пациентам проводятся:

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

ДИАГНОСТИКА АРТИФИЦИАЛЬНОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ ПРИЕМА ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С ТАНДЕМНЫМ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ



© М.Ю. Юкина^{1*}, Е.А. Трошина¹, Н.Ф. Нуралиева¹, В.А. Иоутси¹, О.Ю. Реброва^{1,2}, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹

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

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

ВВЕДЕНИЕ. Артифициальная гипогликемия (АрГ) — это снижение уровня глюкозы крови менее 3 ммоль/л вследствие умышленного применения сахароснижающих препаратов пациентом вне врачебных назначений. Своевременная диагностика такого рода гипогликемий позволяет избежать излишних многочисленных обследований и госпитализаций. Однако выявление АрГ до сих пор остается крайне сложной задачей как для медицинского учреждения, так и для лечащего врача. В зарубежной литературе описаны случаи успешного выявления преднамеренного приема пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Таким образом, актуальна разработка и валидация метода определения ПССП с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оптимизация диагностики АрГ вследствие приема ПССП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Всего обследовано 92 пациента. Разработка метода ВЭЖХ-МС/МС для обнаружения исследуемых ПССП (иПССП) (n=1-глибенкламид, n=1-гликвидон, n=1-гликлазид, n=1-глимепирид, n=1-глипизид, n=1-натеглинид и n=1-репаглинид) в крови осуществлена на группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа (n=7), которые получали иПССП, и группе условно здоровых, не получавших никакие лекарственные препараты (n=7). Для валидации метода определение субстанций иПССП осуществлено на группах пациентов с гиперинсулинемической недиабетической гипогликемией (НДГ) неясного генеза (n=11) и с инсулиномой (n=67).

РЕЗУЛЬТАТЫ. При исследовании образцов крови методом ВЭЖХ-МС/МС в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа в 100% случаев подтвержден прием препарата, который получал больной, в группе условно здоровых — иПССП не выявлены. Ложноположительный результат не получен ни у условно здоровых и ни у одного пациента с инсулиномой. У 5 из 11 пациентов группы с гиперинсулинемической НДГ неясного генеза диагностирована АрГ, метод идентифицировал иПССП глибенкламид и гликлазид в образцах крови пациентов. У остальных 6 пациентов этой группы были продолжены обследования и диагностированы другие причины НДГ. Чувствительность метода составила 100% [74%; 100%], специфичность — 100% [95%; 100%].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Метод ВЭЖХ-МС/МС обладает высокой диагностической точностью в обнаружении и идентификации иПССП (глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, глипизид, натеглинид и репаглинид) в образцах крови пациентов, получающих данные лекарственные препараты. В настоящее время в силу малой доступности метода данное исследование целесообразно применять у пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией при отрицательных результатах методов визуализации инсулиномы первого ряда (компьютерная томография с контрастированием, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артифициальная гипогликемия; производные сульфонилмочевины; глиниды; субстанции; высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемным масс-спектрометрическим детектированием.

DIAGNOSIS OF ARTIFICIAL HYPOGLYCEMIA DUE TO ORAL HYPOGLYCEMIC DRUGS BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH TANDEM MASS SPECTROMETRIC DETECTION

© Marina Y. Yukina^{1*}, Ekaterina A. Troshina¹, Nurana F. Nuralieva¹, Vitaliy A. Ioutsi¹, Olga Y. Rebrova^{1,2}, Galina A. Mel'nichenko¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: Artificial hypoglycemia (ArH) is a decrease of blood glucose levels less than 3 mmol/l due to the deliberate use of hypoglycemic drugs by a patient outside of medical appointments. Timely diagnosis of this kind of hypoglycemia avoids unnecessary numerous examinations and hospitalizations. However, the detection of ArH still remains an extremely difficult task for both the healthcare facility and the attending physician. The foreign literature describes cases of successful detection of deliberate intake of oral hypoglycemic drugs (OHD) using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (HPLC-MS/MS). Thus, it is relevant to develop and validate a method for determining OHD using HPLC-MS/MS.



AIM: To optimize the diagnosis of ArH due to the use of OHD.

MATERIALS AND METHODS: A total of 92 patients were examined. The development of the HPLC-MS/MS method for the detection of the studied OHD (sOHD; n=1-glibenclamide, n=1-gliquidone, n=1-gliclazide, n=1-glimepiride, n=1-glipizide, n=1-nateglinide and n=1-repaglinide) in the blood was carried out in a group of patients with diabetes mellitus type 2 (n=7) who received sOHD, and a group of conditionally healthy people who did not receive any medications (n= 7). To validate the method, the determination of sOHD substances was carried out on groups of patients with hyperinsulinemic nondiabetic hypoglycemia (NDH) of unknown origin (n=11) and with insulinoma (n=67).

RESULTS: In the study of blood samples by HPLC-MS/MS in the group of patients with diabetes mellitus type 2, was confirmed in 100% of the cases the use of the drug that the patient received, in the group of conditionally healthy — sOHD were not detected. A false positive result was not obtained in any conditionally healthy and in any patient with insulinoma. ArH was diagnosed in 5 out of 11 patients in the group with hyperinsulinemic NDH of unknown origin, the method identified sOHD glibenclamide and gliclazide in the patients' blood samples. In the remaining 6 patients of this group, examinations were continued and other causes of NDH were diagnosed. The sensitivity of the method was 100% [74%; 100%], specificity — 100% [95%; 100%].

CONCLUSION: The HPLC-MS/MS method has high diagnostic accuracy in the detection and identification of sOHD (glibenclamide, gliquidone, gliclazide, glimepiride, glipizide, nateglinide and repaglinide) in blood samples of patients receiving these drugs. Currently, due to the low availability of the method, this study is advisable to use in patients with hyperinsulinemic hypoglycemia with negative results of first-line insulinoma imaging methods (computed tomography with contrast enhancement, ultrasound and magnetic resonance imaging of the abdominal cavity).

KEYWORDS: artificial hypoglycemia; sulfonylurea derivatives; glinides; substances; high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Мюнхгаузена (СМ) — это собирательный термин, объединяющий артифициальные заболевания («артифициальный» — artificial — искусственный, рукотворный, ненастоящий). При СМ человек умышленно производит или симулирует физические/психические признаки и симптомы определенной патологии с целью признания окружающими его больным без каких-либо внешних стимулов для подобного поведения [1].

Артифициальный гипогликемический синдром или артифициальная гипогликемия (АрГ) является одним из самых известных «искусственных заболеваний» [2] и представляет собой преднамеренное применение препаратов инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) с целью снижения уровня глюкозы крови [3]. Данное состояние описано как у лиц без нарушений углеводного обмена, так и у пациентов с сахарным диабетом (СД) [2, 4, 5]; нередко встречается у работников в сфере здравоохранения [4], а также у пациентов, родственники которых страдают СД. Часто имеют место коморбидные психиатрические заболевания и социально-психологические проблемы [4, 6, 7, 8]. Для артифициальных патологий характерны неадекватные изменения симптомов и течения заболевания, в том числе во время лечения, многократные госпитализации и наблюдение у различных специалистов. Нередко наступает необъяснимая длительная «ремиссия» эпизодов гипогликемии с последующим их возобновлением [9]. Важно отметить, что больные с СМ могут предоставить подделанные результаты лабораторных исследований или иную медицинскую документацию [6].

Как правило, пациенты с АрГ отрицают экзогенное введение сахароснижающих препаратов, не признают данный факт и после предоставления им «доказательств» (например, результатов лабораторных анализов) [2]. Своевременная диагностика СМ — это в первую очередь возможность обсудить с пациентом ситуацию,

рассказать о вероятности необратимого повреждения здоровья, а также летального исхода. Кроме того, при установлении факта «искусственного заболевания» нет необходимости в проведении разнообразных диагностических мероприятий с целью поиска причин снижения гликемии, которые зачастую включают в себя инвазивные и дорогостоящие, в том числе оперативные вмешательства. При ведении таких больных требуется мультидисциплинарный подход с обязательным участием психиатра [3, 6, 7, 8].

Диагностика АрГ сложна, так как лабораторные признаки схожи с другими заболеваниями, ассоциированными с недиабетической гипогликемией (НДГ), например, с инсулиномой. Только при абсолютном круглосуточном наблюдении за пациентом и исключении использования личных вещей удавалось подтвердить АрГ. Но такие мероприятия должны проводиться при согласии пациента, которое он обычно не дает, а также при наличии возможностей стационара обеспечить круглосуточный пост. В итоге до недавнего времени пациенты с АрГ в России в большинстве случаев оставались с неуточненным диагнозом. При этом, по данным зарубежной литературы, описаны случаи успешного выявления преднамеренного приема ПССП с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая актуальность проблемы, целью настоящего исследования является оптимизация диагностики АрГ вследствие приема ПССП с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, 2017–2022 гг.

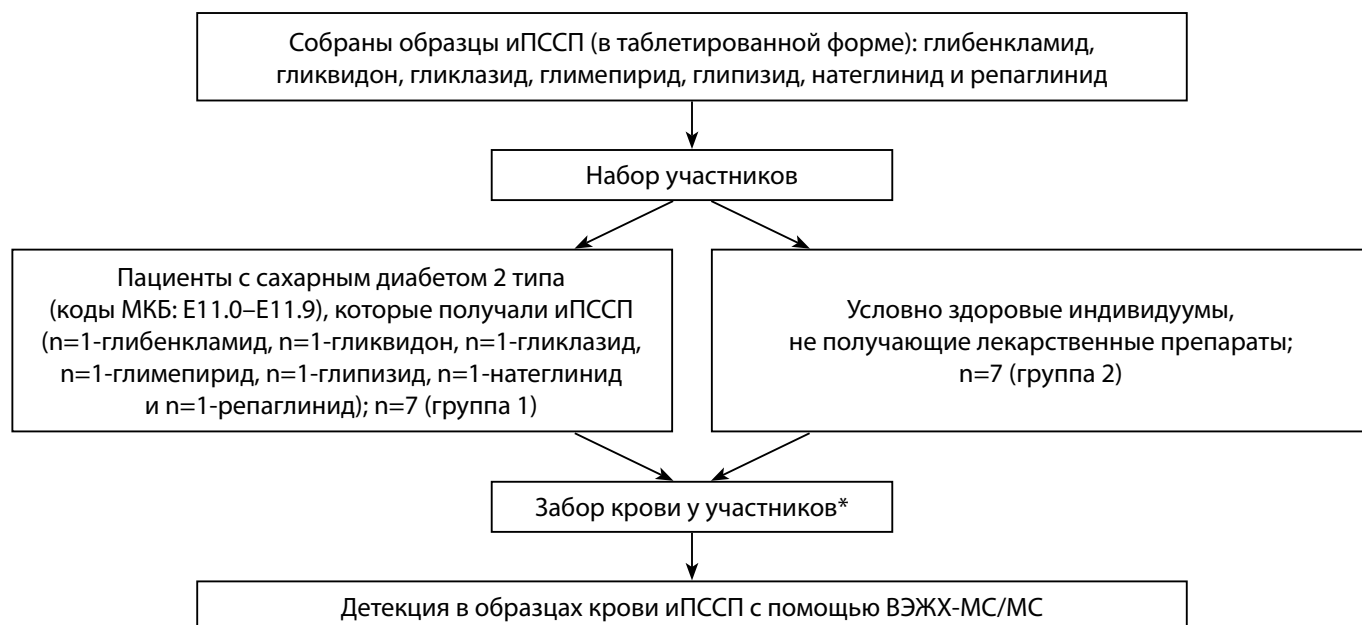


Рисунок 1. Порядок выполнения исследования на этапе 1.

Примечание. иПССП — исследуемые пероральные сахароснижающие препараты; ВЭЖХ-МС/МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемным масс-спектрометрическим детектированием;

* в группе 1 забор образца крови производился утром натощак через 1 час после приема препарата, в группе 2 — утром натощак.

Исследуемая популяция

Пациенты, проходившие обследование в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

Критериями включения для всех групп являлись: мужской или женский пол; возраст — 18 лет и старше. Критериев исключения не было.

Дизайн исследования

Одноцентровое, экспериментальное.

Методы

Работа состояла из двух этапов, на каждом из которых формировались пары групп пациентов.

Этап 1: разработка метода ВЭЖХ-МС/МС для обнаружения иПССП в крови в группе пациентов с СД 2 типа (СД2), которые получали исследуемые ПССП (иПССП), и в группе условно здоровых пациентов.

Порядок выполнения исследования представлен на рисунке 1.

Время забора крови через 1 час после приема иПССП у пациентов группы 1 было выбрано с учетом времени, при котором любой лекарственный препарат, принятый внутрь, уже начал всасываться в ЖКТ и поступать в кровоток [11, 12, 13, 14, 15, 16]. Минимальное количество препарата достаточно для его определения методом ВЭЖХ-МС/МС с учетом его высокой чувствительности — порядка 10 пг/мл по каждому компоненту, что позволяет выявить следы препарата даже спустя неделю после приема.

Этап 2: валидация метода детектирования иПССП с помощью ВЭЖХ-МС/МС в группе пациентов с гиперинсулинемической НДГ.

Порядок выполнения исследования на этапе 2 представлен на рисунке 2.

Лабораторные исследования

Биохимические и гормональные исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории ГНЦ РФ

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Забор крови производился в вакуумные пробирки с инертным гелем. Полученные пробы центрифугировались не позднее чем через 15 мин после забора с использованием центрифуги Eppendorf 5810R при температуре 4 °C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут и затем поступали в работу. Исследование инсулина, С-пептида осуществлялось методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария). Биохимическое исследование крови выполнялось на анализаторе Architect plus C 4000 (Abbott Diagnostics, США).

Выявление иПССП (глибенкламида, гликвидона, гликлазида, глимепирида, глипизид, натеглинида и репаглинида) в образце крови пациента осуществлялось методом ВЭЖХ-МС/МС. Для этого использовали жидкостный хроматограф Agilent 1290 Infinity II (Agilent Technologies, Германия), оснащенный четырехканальным насосом, автосемплером и термостатом колонок, и гибридный трехквadrupольный масс-спектрометр AB Sciex QTrap 5500 (AB Sciex, Сингапур), способный работать в режиме линейной ионной ловушки.

Образцы сыворотки крови готовили методом жидкостной экстракции с высаливанием (SALLE). Для этого к 200 мкл сыворотки добавляли 400 мкл ацетонитрила, перемешивали смесь в шейкере в течение 10 мин., а затем центрифугировали 1 мин. при 14 800 об/мин при 5 °C. К полученному раствору добавляли 200 мкл 5М ацетата аммония (Fluka, >99%, Нидерланды), перемешивали 3 мин. в шейкере и центрифугировали 2 мин. при 14 800 об/мин и 5 °C. После этого отбирали 50 мкл верхнего органического слоя, помещали в 96-луночный планшет, добавляли 50 мкл деионизированной воды и перемешивали пипетированием. В таком виде раствор использовали для хромато-масс-спектрометрического анализа.

Хроматографическое разделение компонентов проводили на колонке Accuscore PFP 2,1x50 мм, 2,6 мкм диаметр частиц (Thermo Scientific, США). В качестве элюентов были применены ацетонитрил (Honeywell, for LC-MS, Германия)

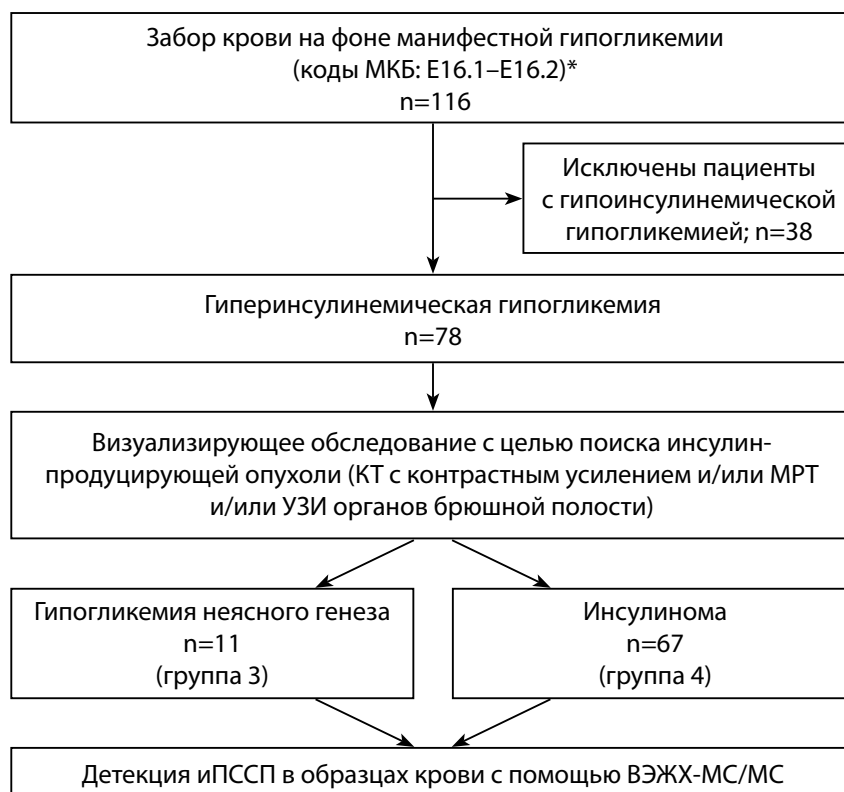


Рисунок 2. Порядок выполнения исследования на этапе 2.

Примечание. иПССП — исследуемые пероральные сахароснижающие препараты; ВЭЖХ-МС/МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемным масс-спектрометрическим детектированием; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование.

* Манифестная гипогликемия констатировалась при условии достижения уровня глюкозы в венозной крови менее 3 ммоль/л; гиперинсулинемический вариант гипогликемии — при уровне С-пептида $\geq 0,6$ нг/мл, а инсулина ≥ 3 мкМЕ/мл; гипоинсулинемический вариант — при уровне С-пептида $< 0,6$ нг/мл, а инсулина < 3 мкМЕ/мл [10]. Забор крови производился на фоне манифестной гипогликемии в ходе пробы с голоданием или при спонтанной гипогликемии. Образцы сыворотки пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией направлялись в работу для выявления иПССП. Не дожидаясь результатов данного анализа, пациентам проводилось стандартное визуализирующее обследование.

и деионизированная вода (MilliQ Advantage A10, Millipore, Германия). Разделение проводили в градиентном режиме с градиентом органической фазы от 5 до 60% с 1 по 6 мин., с изократическим участком с 6 по 7 мин. на 60% ацетонитрила и возврат на исходные 5% с 7 по 8 мин. с последующим уравниванием колонки до 11 мин. Поток элюента составлял 0,4 мл/мин., температура колонки — 20 °С, объем ввода образца — 20 мкл.

Масс-спектрометрическое детектирование проводили в режиме мониторинга множественных реакций (MRM), совмещенного с информационно-зависимым мониторингом (IDA), который был реализован на линейной ионной ловушке. Для ионизации использовали источник химической ионизации при атмосферном давлении (APCI) в режиме положительных ионов. MRM-переходы подбирали для каждого компонента индивидуально путем ввода стандартного образца в хроматографическом потоке непосредственно в источник ионизации и последовательного варьирования параметров фрагментации. Для каждого компонента регистрировали по два MRM-перехода.

Критериями идентичности субстанции из образца пациента с субстанцией в образце контроля считается совпадение времен удерживания в пределах 0,2 мин., соотношение площадей под хроматографическими пиками по двум MRM-переходам для определяемой субстанции, а также совпадение спектров фрагментных ионов для компонента образца и контроля.

Управление анализом, сбор и обработку данных проводили с использованием программного пакета Analyst 1.6.3 (AB Sciex, Канада).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программного обеспечения: STATISTICA v. 13 (TIBCO Inc., США). Для количественных признаков указаны медиана и интерквартильный интервал, а также в некоторых случаях минимальное и максимальное значения. С целью сравнения количественных данных двух независимых выборок применялся критерий Манна-Уитни. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05. Для коррекции проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. После применения поправки значения Р в диапазоне между рассчитанным и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (протокол №1 от 27.01.2016 г.). Все пациенты подписали информированное согласие для участия в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Этап 1. В группы 1 и 2 включено по 7 последовательных пациентов. Возраст пациентов группы 1 составил 59 [54; 67] лет, группы 2 — 45 [41; 51] лет. В каждую группу включено по 4 женщины и 3 мужчины.

При исследовании образцов крови пациентов группы 1 методом ВЭЖХ-МС/МС в 100% случаев подтвержден прием препарата, который получал больной: n=1-глибенкламид, n=1-гликлизид, n=1-гликлазид, n=1-глимепирид, n=1-глипизид, n=1-натеглинид и n=1-репаглинид. При исследовании образцов крови группы 2 методом ВЭЖХ-МС/МС и ПССП не выявлены.

Этап 2. Забор крови на фоне манифестной гипогликемии выполнен 116 пациентам, из них у 38 выявлена гипoinsулинемическая гипогликемия, и эти пациенты были исключены из дальнейшего исследования. У оставшихся

78 пациентов было выполнено визуализирующее обследование с целью поиска инсулин-продуцирующей опухоли: компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением и/или МРТ — магнитно-резонансная томография (МРТ) и/или ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. У 11 пациентов диагностирована гипогликемия неясного генеза (группа 3), а у 67 пациентов — инсулинома (группа 4).

Возраст пациентов группы 3 составил 43 [35; 56] года, группы 4 — 51 [34; 62] год. В группу 3 включено 9 женщин и 2 мужчин, в группу 4 — 52 женщины и 15 мужчин.

Ложноположительный результат не получен ни у одного пациента из группы 4. Метод идентификации и ПССП (глибенкламид и гликлазид) в образцах крови 5 из 11 пациентов группы 3 (подгруппа 3а). Хроматограммы двух из таких пациентов представлены на рисунках 3 и 4.

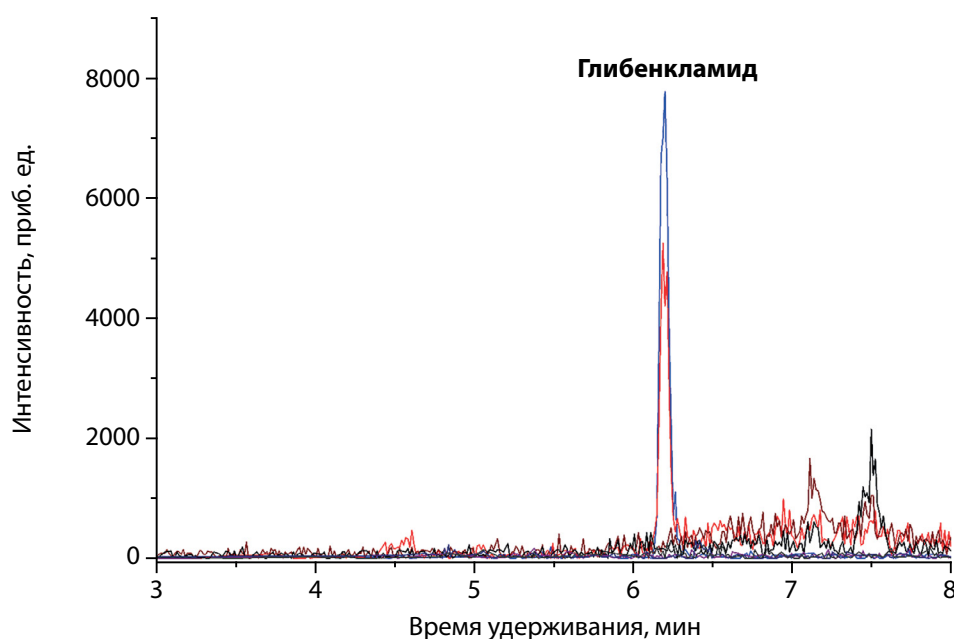


Рисунок 3. Хроматограмма образца крови пациента с искусственной гипогликемией вследствие приема глибенкламида [17].

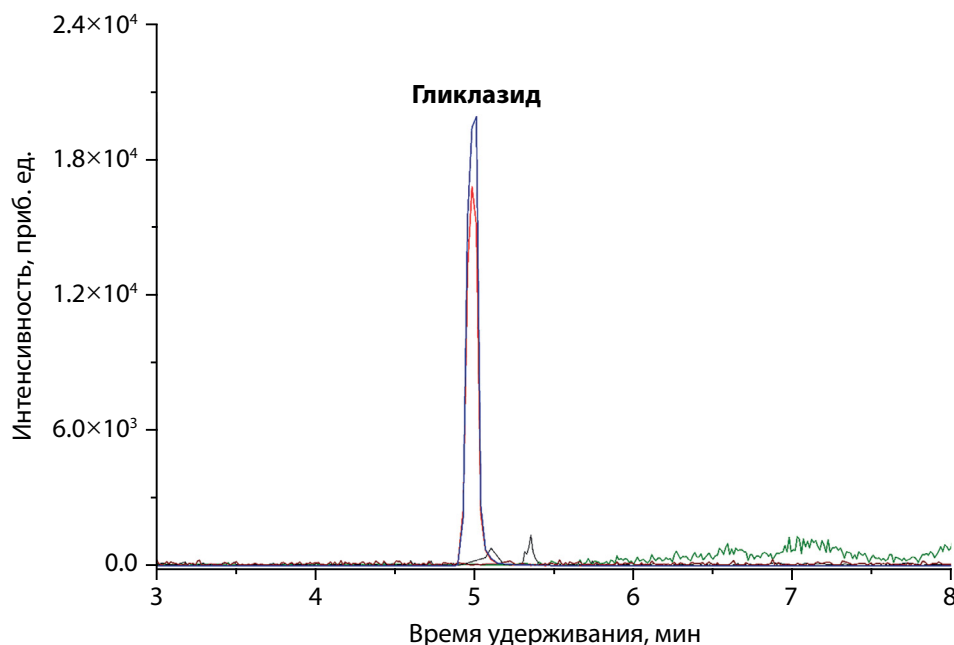


Рисунок 4. Хроматограмма образца крови пациента с искусственной гипогликемией вследствие приема гликлазида.

У 6 пациентов группы 3, у которых не выявлены иПССП (подгруппа 3б), продолжены обследования и диагностированы следующие причины НДГ: инсулинома (всего $n=4$; с помощью сцинтиграфии с ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Текротидом ($n=3$) и эндоскопического УЗИ ($n=1$)), врожденный гиперинсулинизм вследствие мутации в гене *ABCC8* ($n=1$) и неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия ($n=1$; подтверждена по результатам артериально-стимулированного венозного забора крови).

Таким образом, у пациентов групп 1 ($n=7$) и 3а ($n=5$) в крови обнаружены препараты иПССП, у пациентов групп 2 ($n=7$), 4 ($n=67$) и 3б ($n=6$) — не обнаружены. Для расчета операционных характеристик метода ВЭЖХ-МС/МС в выявлении иПССП составлена таблица кросс-табуляции частот в объединенных группах: пациенты с СД2, получающие иПССП, и пациенты с НДГ, у которых инсулинома исключена стандартными методами ($n=12$); пациенты с уточненными причинами НДГ и здоровые ($n=80$) (таблица 1). Чувствительность метода составила 100%, 95% ДИ (74%; 100%), специфичность — 100%, 95% ДИ (95%; 100%).

С целью выявления дополнительных серологических маркеров Арг вследствие приема иПССП, которые помогли бы дифференцировать это состояние от лабораторных показателей при инсулиноме, проведен сравнительный анализ показателей инсулина, глюкозы

и С-пептида на фоне манифестной гипогликемии в группе 3а ($n=5$) и в объединенной группе пациентов с инсулиномой (группа 2, $n=67$) и другими причинами неартифициальной гиперинсулинемической НДГ (группа 3б; $n=6$). Уровень инсулина в группе 3а был статистически значимо ниже, чем в группе 2+3б, в то время как уровни глюкозы и С-пептида не различались (таблица 2).

При анализе уровня инсулина на фоне манифестной гипогликемии в группе 3а обращало на себя внимание значительное повышение гормона у пациентов №2 и №3 по сравнению с другими больными (табл. 3). Предположено, что на уровень инсулина может влиять наличие инсулинорезистентности у пациента. Для уточнения этой гипотезы у всех больных группы 3а был рассчитан показатель HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) после ночного голодания на фоне нормогликемии, который не превышал показатели нормы 2,7 (табл. 3).

Значительное повышение инсулина (как и С-пептида) у пациента №2 было обусловлено терминальной стадией хронической болезни почек вследствие замедленной элиминации гормонов (особенно С-пептида) [18]. В связи с этим проведен сравнительный анализ показателей С-пептида на фоне манифестной гипогликемии в группе 3а с исключением пациента №2 и объединенной группы 2+3б. Уровень С-пептида в группе 3а (1,82 [1,18; 2,73]) оказался ниже, чем в группе 2+3б ($p=0,015$, U-тест).

Таблица 1. Кросс-табуляция частот для расчета операционных характеристик высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией в выявлении исследуемых пероральных сахароснижающих препаратов

Результат ВЭЖХ-МС/МС	Группы 1+3а n=12	Группы 2+4+3б n=80
Минимум один иПССП обнаружен	12 (ИП)	0 (ЛП)
иПССП не обнаружены	0 (ЛО)	80 (ИО)

Примечание. иПССП — исследуемые пероральные сахароснижающие препараты; ВЭЖХ-МС/МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemным масс-спектрометрическим детектированием; ИП — истинноположительный результат; ЛП — ложноположительный результат; ЛО — ложноотрицательный результат; ИО — истинноотрицательный результат.

Таблица 2. Показатели глюкозы, инсулина и С-пептида на фоне манифестной гипогликемии в группах 3а и 2+3б (Me [Q1; Q3], (min, max))

	Группа 3а, n=5	Группы 2+3б, n=73	P*, U-тест
Глюкоза, ммоль/л	2,18 [2,13; 2,61], (2,00, 2,72)	2,16 [1,66; 2,41], (0,41, 2,90)	0,289
Инсулин, мкЕ/мл	8,99 [6,05; 16,20], (5,91, 21,39)	24,13 [16,00; 35,00], (4,09, 387,30)	0,009
С-пептид, нг/мл	2,30 [1,33; 3,15], (1,03, 23,91)	4,00 [2,79; 5,52], (0,67, 40,00)	0,153

*Пороговый $P_0=0,05$; $3\approx 0,017$.

Таблица 3. Результаты обследования пациентов группы 3а на фоне гипо- и нормогликемии

Пациент	Манифестная гипогликемия			Нормогликемия (после ночного голодания)
	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин, мкЕ/мл	С-пептид, нг/мл	HOMA-IR
№1	2,72	8,99	2,3	1,833
№2	2,18	21,39	23,91	2,321
№3	2,13	16,2	3,15	1,855
№4	2	5,91	1,03	2,041
№5	2,61	6,05	1,33	1,877

Примечание. HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты этапа 1 продемонстрировали возможность применения метода ВЭЖХ-МС/МС в детекции и идентификации субстанций ПССП в клинической практике. При валидации метода в группе пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией в рамках этапа 2 нами, как и другими авторами [19, 20, 21, 22], подтверждена высокая диагностическая точность ВЭЖХ-МС/МС в выявлении субстанций ПССП, в том числе при АрГ. Таким образом, метод может быть применен для диагностики преднамеренного приема данной группы лекарственных средств и дифференциальной диагностики с другими причинами гиперинсулинемического варианта НДГ. Однако с учетом относительно редкой встречаемости АрГ среди пациентов без СД (до 3,5%) [23], низкой доступности ВЭЖХ-МС/МС в России (преимущественно в специализированных центрах), рутинное выполнение исследования у всех пациентов с подозрением на НДГ, как предлагается зарубежными экспертами [10], нецелесообразно. Поэтому, по нашему мнению, детекция субстанций ПССП у пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией рациональна только при отрицательных результатах стандартных методов визуализации инсулиномы (КТ с контрастным усилением, МРТ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства).

Отсутствие возможности выполнения данного исследования во всех эндокринологических стационарах определяет необходимость поиска других, более доступных маркеров АрГ. Несмотря на то, что в нашем исследовании показано, что при АрГ, в отличие других причин гиперинсулинемической гипогликемии, уровень инсулина значимо ниже (8,99 [6,05; 16,20]), с учетом небольшого числа пациентов с АрГ эти данные необходимо интерпретировать с осторожностью, требуется дальнейшее накопление материала и проведение исследования на большей группе больных.

Важно отметить, что более низкие показатели инсулина зафиксированы не у всех больных с АрГ. Помимо пациента №2, у которого значительное повышение показателей инсулина и С-пептида (21,39 мкЕд/мл и 23,91 нг/мл соответственно) обусловлено терминальной стадией хронической болезни почек, сравнительно высокий уровень инсулина также отмечен у пациента №3 (16,2 мкЕд/мл). Наша версия о возможном влиянии инсулинорезистентности на более высокий показатель инсулина, после подсчета индекса НОМА у всех больных с АрГ, была отклонена — инсулинорезистентность не выявлена ни у одного пациента группы 3а. По нашему мнению, разный уровень инсулина, наиболее вероятно, обусловлен дозой принимаемого препарата или различной чувствительностью к ПССП. В отличие от других авторов [22], мы не проводили количественную оценку содержания субстанций ПССП в крови пациентов, так как это не являлось целью нашего исследования, но может быть полезно, например, для оптимизации тактики ведения при купировании гипогликемии.

Вместе с тем в отношении уровня С-пептида после включения пациента №2 выявлена статистически значимая разница в группах пациентов с АрГ и другими причинами гиперинсулинемической НДГ (Ме уровня С-пептида в группе пациентов с АрГ составила 1,82 [1,18; 2,73]).

Таким образом, С-пептид в перспективе также может рассматриваться как дополнительный показатель при дифференциальной диагностике данных состояний.

Необходимо подчеркнуть, что нами проводилось определение только 7 субстанций, в отличие от других исследователей [19, 21, 22], которые анализировали наличие в сыворотке крови пациентов большего числа ПССП. Выбор ограниченного числа субстанций обусловлен их доступностью в РФ. По мере появления новых зарегистрированных ПССП следует рассмотреть вопрос об их включении в разработанную нами панель иПССП. Также перспективно исследовать другие ПССП (метформин, дапаглифлозин, вилдаглиптин, лираглутид и пр.), которые мы не включили в испытания из-за их маловыраженного влияния на возможность вызвать манифестную гипогликемию. Но не исключается, что такого эффекта можно достичь, например, при приеме чрезмерно высоких доз данных лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод ВЭЖХ-МС/МС обладает высокими диагностическими чувствительностью и специфичностью в обнаружении и идентификации иПССП (глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, глипизид, натеглинид и репаглинид) в образцах крови пациентов, получающих данные лекарственные препараты. В настоящее время, в силу малой доступности метода, данное исследование целесообразно применять у пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией при отрицательных результатах методов визуализации инсулиномы первого ряда.

Требуется проведение дальнейших исследований на расширенной группе больных с АрГ для подтверждения полученных нами данных о возможности использования показателей инсулина и С-пептида на фоне манифестной гипогликемии в качестве дополнительных маркеров данного состояния.

Перспективным направлением дальнейших исследований также является изучение вопроса о включении в разработанную панель иПССП новых сахароснижающих препаратов по мере их регистрации и появления на российском фармацевтическом рынке, а также доступных в настоящее время лекарственных препаратов, не относящихся к группам производных сульфонилмочевины или глинидов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075 — 15 — 2022 — 310 от 20.04.2022).

Участие авторов: Юкина М.Ю. — разработка концепции исследования; проведение обследования участникам исследования; сбор материала; участие в проведении лабораторного обследования; получение, анализ и интерпретация результатов; написание статьи; Трошина Е.А. и Мельниченко Г.А. — согласование концепции исследования; внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Нуралиева Н.Ф. — участие в сборе материала;

подготовка статьи к публикации; Иоутси В.А. — проведение лабораторного обследования участников исследования; Реброва О.Ю. — внесение существенной (важной) правки в анализ и интерпретацию результатов; Мокрышева Н.Г. — одобрение финальной версии рукописи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Kinns H, Housley D, Freedman DB. Review Article Munchausen syndrome and factitious disorder: the role of the laboratory in its detection and diagnosis. *Ann Clin Biochem.* 2013;50:194–203. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563212473280>
2. Neal JM, Han W. Insulin Immunoassays in the Detection of Insulin Analogues in Factitious Hypoglycemia. *Endocr Pract.* 2008;14(8):1006–1010
3. Ameh V, Speak N. Factitious hypoglycaemia in a nondiabetic patient. *European Journal of Emergency Medicine.* 2008;15:59–60
4. Bauman V, Sturkey AC, Sherafat-Kazemzadeh R, et al. Factitious Hypoglycemia in Children and Adolescents with Diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2019;19(4):823–831. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12650>
5. Guedes BV, Acosta CS, Cabrera F, et al. Factitious Hypoglycemia in Pregnancy in a Patient With Type 2 Diabetes. *Obstet Gynecol.* 2014;124:456–458. doi: <https://doi.org/10.1186/s12873-018-0208-z>
6. Patel A, Daniels G. Hypoglycemia secondary to factitious hyperinsulinism in a foster care adolescent - a case report of munchausen syndrome in a community hospital emergency department setting. *BMC Emergency Medicine.* 2018;18:53. doi: <https://doi.org/10.1186/s12873-018-0208-z>
7. Akbari M, Soltani A, Mohajeri-tehrani MR, et al. Factitious Hypoglycemia Caused by a Unique Pattern of Drug Use: A Case Report. *Int J Endocrinol Metab.* 2018;16(1):4–7. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.62591>
8. Joshi T, Caswell A, Acharya S. Case Report A difficult case of recurrent hypoglycaemia: role of insulin assays in establishing the diagnosis. *Diabet. Med.* 2016:e36–e39. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13146>
9. Giurgea I, Ulinski T, Touati G, et al. Factitious Hyperinsulinism Leading to Pancreatectomy: Severe Forms of Munchausen Syndrome by Proxy. *Pediatrics.* 2005;116(1). doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2331>
10. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709–728. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410>
11. Glyburide Tablets Prescribing Information. Доступно по: <https://www.drugs.com/pro/glyburide-tablets.html>. Ссылка активна на 07.01.2024
12. Государственный реестр лекарственных средств. [State register of medicines. (In Russ.)] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cb385cce-5a4f-46a0-a838-500dfff16611. Ссылка активна на 07.01.2024
13. Luna B, Feinglos MN. Oral agents in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician.* 2001;63(9):1747–56
14. Guide to Prescribing and Titrating Gliclazide Therapy. Доступно по: <https://www.bucksformulary.nhs.uk/docs/avc/Link%2012a%20Guideline%20for%20Prescribing%20and%20Titrating%20Gliclazide%20Therapy.pdf>. Ссылка активна на 07.01.2024
15. Correa R, Quintanilla Rodriguez BS, Nappe TM. Glipizide. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan
16. AMARYL. Доступно по: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020496s021lbl.pdf. Ссылка активна на 07.01.2024
17. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Иоутси В.А. Клинический случай искусственной гипогликемии // *Медицинский совет.* 2020;(7):130–136. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-130-136>
18. Imamura Y, Yokono K, Shii K, et al. Plasma levels of proinsulin, insulin and C-peptide in chronic renal, hepatic and muscular disorders. *Jpn J Med.* 1984;23(1):3–8. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine1962.23.3>
19. Hoizey G, Lamiabie D, Trenque T, et al. Identification and quantification of 8 sulfonylureas with clinical toxicology interest by liquid chromatography-ion-trap tandem mass spectrometry and library searching. *Clin Chem.* 2005;51(9):1666–72. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.050864>
20. Zhong GP, Bi HC, Zhou S, et al. Simultaneous determination of metformin and gliclazide in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to a bioequivalence study of two formulations in healthy volunteers. *J Mass Spectrom.* 2005;40(11):1462–71. doi: <https://doi.org/10.1002/jms.907>
21. Hess C, Musshoff F, Madea B. Simultaneous identification and validated quantification of 11 oral hypoglycaemic drugs in plasma by electrospray ionisation liquid chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2011;400(1):33–41. doi: <https://doi.org/10.1007/s00216-011-4698-8>
22. Yang HS, Wu AHB, Johnson-Davis KL, Lynch KL. Development and validation of an LC-MS/MS sulfonylurea assay for hypoglycemia cases in the emergency department. *Clin Chim Acta.* 2016;454:130–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.01.007>
23. Yukina M, Nuralieva N, Zelenkova-Zakharchuk T, et al. Factitious hypoglycemia: psychosocial characteristics of patients. *Endocrine Abstracts.* 2023;90:EP1119. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.90.EP1119>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; Researcher ID: P-5181-2015; Scopus Author ID: 57109367700; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: yukina.marina@endocrincentr.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina.ekaterina@endocrincentr.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна [Nurana F. Nuralieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: nuralieva.nurana@endocrincentr.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaliy A. Ioutsy, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; e-mail: ioutsy.vitalij@endocrincentr.ru

Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н. [Olga Yu. Rebrova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; eLibrary SPIN: 7360-3254; e-mail: rebrova.olga@endocrincentr.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor, Academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: melnichenko.galina@endocrincentr.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф., Иоутси В.А., Реброва О.Ю., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Диагностика искусственной гипогликемии вследствие приема пероральных сахароснижающих препаратов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandem масс-спектрометрическим детектированием // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 50-58. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13119>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yukina MY, Troshina EA, Nuralieva NF, Ioutsi VA, Rebrova OY, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Diagnosis of artificial hypoglycemia due to oral hypoglycemic drugs by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):50-58. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13119>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛИКЕМИИ GUARDIAN CONNECT У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ДУОДЕНОПАНКРЕАТЭКТОМИИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ НА ЭТАПЕ ВНУТРИВЕННОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ



© А.Г. Фарманов^{1,2*}, Е.В. Бублик¹, О.И. Виноградская¹, О.В. Удовиченко¹, А.В. Зиллов^{1,2}, С.М. Деунежева¹, Е.Г. Рыжкова^{1,2}, В.И. Егоров¹, В.В. Фадеев², А.В. Живов¹, И.Е. Тобианская¹

¹АО «Ильинская больница», Красногорск

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

ОБОСНОВАНИЕ. Среди различных вариантов панкреатогенного сахарного диабета (диабета, обусловленного патологией поджелудочной железы) наибольшие сложности контроля гликемии возникают у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии (ТДПЭ). В первую очередь это связано с наличием абсолютной недостаточности инсулина, секретируемого β -клетками поджелудочной железы, и отсутствием глюкагона, секретируемого α -клетками поджелудочной железы.

ЦЕЛЬ. Оценить безопасность и экономическую эффективность использования системы непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) Guardian Connect в раннем послеоперационном периоде у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии (ТДПЭ) на этапе внутривенной инсулинотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Выполнена оценка показателей глюкозы, зафиксированных в электронной медицинской карте 26 пациентов, после ТДПЭ в раннем послеоперационном периоде, находившихся в клинике с 2020 по 2022 гг. В группе №1 проводился контроль показателей глюкозы с использованием системы НМГ Guardian Connect 12 пациентам. В группе №2 проводился контроль показателей гликемии с помощью глюкометра 14 пациентам.

Также мы сравнили стоимость контроля глюкозы с помощью НМГ Guardian Connect в течение одного цикла (6 дней) и стоимости контроля глюкозы с помощью глюкометра в течение того же периода (6 дней) в этих же группах пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Показатели уровня глюкозы в группе №1 (использовалась система НМГ) статистически значимо чаще были в целевом диапазоне 5,6–10,0 ммоль/л (66,7 vs 61,2%, $p=0,003$) и диапазоне от 4,3 до 11,6 ммоль/л (85,2 vs 82,2%, $p=0,038$) по сравнению с группой №2.

Количество эпизодов гипогликемии ($<3,9$ ммоль/л) было статистически значимо ниже в группе НМГ (6 vs 54, $p<0,001$, ОШ 8,463 [3,579; 20,015], ОР 1,746 [1,551; 1,966]).

Анализ стоимости контроля глюкозы с использованием системы НМГ Guardian Connect в течение одного цикла (6 дней) и стоимости контроля глюкозы с помощью глюкометра, в течение того же периода, показал, что при использовании системы НМГ Guardian Connect у пациентов после ТДПЭ на этапе внутривенной инсулинотерапии лечебное учреждение может снизить свои расходы на 21,7% в ОПИТ и на 25,7% в отделении стационара.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Система НМГ Guardian Connect продемонстрировала безопасность и экономическую эффективность при контроле уровня глюкозы у пациентов в раннем послеоперационном периоде после ТДПЭ на этапе внутривенной инсулинотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: панкреатогенный сахарный диабет; мониторинг гликемии; рак поджелудочной железы; целевой диапазон гликемии; Guardian Connect; тотальная дуоденопанкреатэктомия.

USE OF THE GUARDIAN CONNECT GLYCEMIC MONITORING SYSTEM IN PATIENTS AFTER TOTAL DUODENOPANCREATECTOMY IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD ON INTRAVENOUS INSULIN THERAPY

© Aleksandr G. Farmanov^{1,2*}, Evgenia V. Bublik¹, Olga I. Vinogradskaya¹, Oleg V. Udovichenko¹, Aleksey V. Zilov^{1,2}, Salima M. Deunezheva¹, Ekaterina G. Ryzhkova^{1,2}, Vyacheslav I. Egorov¹, Valentin V. Fadeev², Aleksey V. Zhivov¹, Irina E. Tobianskaya¹

¹Joint Stock Company «Ilyinskaya Hospital», Glukhovo, Krasnogorsk, Russia

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

BACKGROUND: Among different subtypes of pancreatogenic diabetes mellitus the biggest difficulties of glycemic control arise in patients after total duodenopancreatectomy (TDPE), first of all due to the presence of absolute insulin insufficiency.

AIM: Estimating safety and cost-effectiveness Guardian Connect CGM system in early postoperative period in hospitalized patients after TDPE on continuous intravenous insulin therapy (CIVIT).



MATERIALS AND METHODS: Glucose measurement results of 26 patients in early postoperative period after TDPE were analyzed. In 12 of them, we used Guardian Connect CGM system. In this group 43 cycles (1 cycle — 6 days, 258 days total) of CGM and 971 glucometer measurements used for CGM calibration were analyzed; in other 14 patients in whom only glucometer was used we analyzed 2496 glycemic values.

Cost-effectiveness was calculated over 6 days for CGM and only glucometer use (including cost of CGM, glucometers, disposable materials, clinic wage-costs to medical staff for time required for glucose control).

RESULTS: Glucose levels of group #1 were in the target range 5.6 to 10.0 mmol/L (66.7 vs 61.2%, $p=0.003$) and the range 4.3–11.6 mmol/L (85.2% vs 82.2%, $p=0.038$) more than in comparison with group #2.

The frequency of hypoglycemic episodes (<3.9 mmol/L) was statistically significantly lower in the CGM group (6 vs 54, $p<0.001$, RO 8.463 [3.579; 20.015], RR 1.746 [1.551; 1.966]).

Cost analysis of glucose control using Guardian Connect CGM system for one cycle (6 days) and cost of glucose control using glucose meter for the same period showed that using Guardian Connect CGM system in patients after TDPE on intravenous insulin therapy reduced clinic costs by 21.7% in ICU and by 25.7% in the hospital department.

CONCLUSION: Guardian Connect CGM have demonstrated its safety and cost-effectiveness during glucose control in patients in early postoperative period after TDPE on CIVIT.

KEYWORDS: *pancreatic diabetes; glycemic monitoring; Continious Glucose Monitoring System; diabetes; pancreatic cancer; target range of glycemia; total duodenopancreatectomy.*

ОБОСНОВАНИЕ

Среди различных вариантов панкреатогенного сахарного диабета (диабета, обусловленного патологией поджелудочной железы) наибольшие сложности контроля гликемии возникают у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии (ТДПЭ), прежде всего в связи с наличием абсолютной недостаточности инсулина [1].

Показаниями к ТДПЭ могут быть как злокачественные, так и доброкачественные заболевания поджелудочной железы (ПЖ) [2]. Чаще всего необходимость в ТДПЭ возникает при диффузном или мультифокальном поражении железы злокачественной опухолью, однако экстирпация железы или ее культя может потребоваться пациентам и с хроническим панкреатитом, доброкачественными опухолями, облигатными предраками поджелудочной железы (муцинозная цистаденома, внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль), а также при несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза в раннем послеоперационном периоде после парциальных резекций железы [3].

Результаты некоторых клинических исследований показывают более высокие риски гипогликемических состояний у пациентов после ТДПЭ в сравнении с больными сахарным диабетом 1 типа, что связано как с отсутствием глюкагона, секретируемого поджелудочной железой, так и с высокой чувствительностью тканей к инсулину [4, 5, 6, 7].

Показания к ТДПЭ обуславливаются в первую очередь требованиями к безопасности, клинической целесообразности, физическим статусом и возможностью сохранения качества жизни конкретного пациента. Однако важно отметить, что в последние 10–15 лет ТДПЭ стала использоваться значительно чаще, благодаря усовершенствованию хирургической техники, оптимизированным анестезиологическим и реанимационным алгоритмам ведения таких пациентов в послеоперационном периоде. Расширение диагностических и терапевтических возможностей за последние десятилетия значительно улучшило прогноз при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы, в том числе у пациентов после тотальной панкреатэктомии, продолжительность и качество жизни которых в значительной степени зависит от контроля гликемии [8].

В нашей клинике выполняется весь спектр операций на поджелудочной железе и окружающих ПЖ органах, как органосохраняющих, так и сверхрадикальных вмешательств, связанных с резекцией сосудов и соседних органов. Наша «Панкреатическая команда» (мультидисциплинарная группа врачей, занимающихся лечением, реабилитацией, динамическим наблюдением пациентов с заболеваниями ПЖ различной этиологии) имеет большой опыт в хирургическом лечении поджелудочной железы. За период с 2006 по 2023 гг. выполнено 859 радикальных резекций поджелудочной железы (среди которых — 132 ТДПЭ), 576 проксимальных резекций поджелудочной железы, 151 дистальная резекция поджелудочной железы. Помимо этого, 3212 неоперированных пациентов с онкологическими заболеваниями ПЖ наблюдались за данный период у врачей нашей команды.

Сложность контроля гликемии у пациентов после ТДПЭ, как в ОРИТ, так и в стационаре хирургического отделения, связана со значимыми колебаниями потребности в инсулине, что обусловлено как диареей, мальабсорбцией, возможными инфекционными осложнениями, так и частой сменой объема парентерального питания, плохо прогнозируемым временем начала полноценного самостоятельного энтерального питания и нюансами формирования пищевых привычек, с учетом рекомендаций гастроэнтерологов [9].

В настоящее время нет общепринятых протоколов инсулинотерапии и контроля гликемии у пациентов после ТДПЭ в послеоперационном периоде, в связи с чем нами разработан собственный протокол. В нашей клинике, в большинстве случаев, до момента полного прекращения парентерального питания пациентам вводится инсулин короткого действия внутривенно с использованием перфузора. По данным ряда исследований, титрование дозы инсулина, вводимого внутривенно под ежечасным контролем гликемии, позволяет минимизировать риски гипогликемии, максимально увеличить время в целевом диапазоне гликемии у пациентов на парентеральном питании [10]. Однако контроль гликемии от 12 до 18 раз в сутки может значительно снижать качество жизни пациентов.

К началу 2000-х были созданы и внедрены в повседневную практику системы непрерывного мониторингирования уровня глюкозы (НМГ). Они позволяют оценивать уровень глюкозы в реальном времени в межклеточном пространстве, некоторые из них звуковым сигналом сообщают о приближении к нижней или верхней границе заданного безопасного для пациента коридора гликемии.

Системы НМГ в последние годы стали рутинно использоваться в амбулаторной практике как за рубежом, так и в России. В то же время остается открытым вопрос о том, какие из систем мониторинга гликемии могут рассматриваться как безопасные для использования в стационаре. В Российской Федерации нет официально зарегистрированных систем мониторинга гликемии, одобренных для использования в стационаре. У врачей, в том числе организаторов здравоохранения, существует мнение, что использование таких систем в стационаре несет большие финансовые расходы, что ставит под вопрос их экономическую целесообразность.

Система Guardian Connect позволяет анализировать показатели глюкозы на экране любого компьютера (например, на рабочем месте врача, посту среднего медицинского персонала), мобильного телефона в реальном времени, в связи с чем нами был запущен пилотный проект, изучающий безопасность и экономическую эффективность использования данной системы НМГ в стационаре и в ОРИТ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить безопасность и экономическую эффективность использования системы НМГ Guardian Connect в раннем послеоперационном периоде у пациентов после ТДПЭ на этапе внутривенной инсулинотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Ильинская больница.

Время исследования. 06.2020 — 03.2022 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Пациенты с панкреатогенным сахарным диабетом в исходе ТДПЭ.

Дизайн исследования

- одноцентровое;
 - когортное;
 - ретроспективное.
- Медиана периода на внутривенной инсулинотерапии — 10 дней [2; 46].

Метод формирования групп и метод распределения пациентов:

- сплошная выборка.

Методы

Проведена ретроспективная оценка показателей глюкозы, зафиксированных в электронной медицинской карте всех пациентов после ТДПЭ в раннем послеоперационном периоде (до момента перехода на энтеральное питание). Размер выборки предварительно не рассчитывался.

В группе №1 пациентам проводился контроль показателей гликемии с использованием системы НМГ Guardian Connect (параллельно с традиционным методом контроля гликемии с помощью глюкометра). Каждое измерение, полученное посредством глюкометра и НМГ, переносилось в электронную медицинскую карту пациента (рис. 1).

Ретроспективное когортное исследование

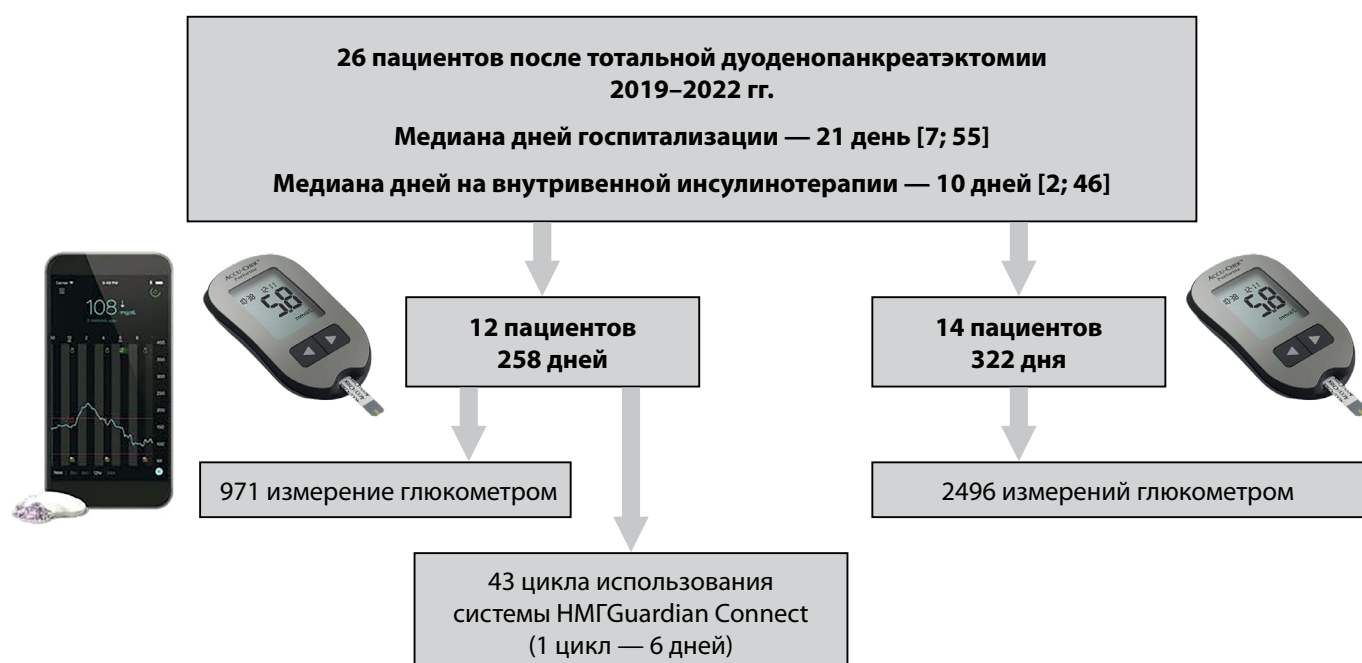


Рисунок 1. Дизайн исследования.

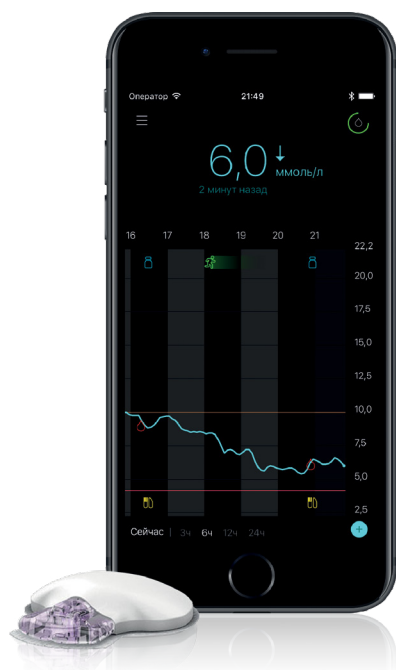


Рисунок 2. Мобильное приложение Guardian Connect.

Сенсор глюкозы Enlite (Medtronic International Trading Sarl.) устанавливался подкожно в область плеча или живота. После установки сенсор в течение 5 минут подключался к системе Guardian Connect с помощью смартфона с необходимым программным обеспечением (рис. 2). После нескольких часов периода инициализации средний медицинский персонал проводил измерение гликемии с помощью глюкометра и вводил показания в систему НМГ для первой калибровки. После первоначальной калибровки устройство калибровало каждые 8 часов в течение всего периода работы сенсора. Смартфон располагался у постели пациента и получал от сенсора данные каждые 5 минут. Все полученные данные синхронизировались с компьютером на посту среднего медицинского персонала через систему Carelink (Medtronic International Trading Sarl.) в режиме реального времени (рис. 3). Средний медицинский персонал регистрировал в электронной медицинской карте значения глюкозы по НМГ параллельно с измерением глюкометром у койки пациента каждый раз, когда измерение глюкометром было завершено.

В группе №2 пациентам проводился контроль показателей гликемии с помощью глюкометров One Touch Verio Pro+ (Lifescan, США) или Accu-Chek Performa (Roche, Швейцария). Частота контроля гликемии в среднем колебалась от 16 до 24 измерений в сутки. В среднем частота контроля составляла 18 раз в сутки, так как по «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 10 выпуск 2021 г. [11], при стабилизации показателей гликемии возможен контроль глюкозы крови 1 раз в 2 часа.

Обе группы пациентов были полностью сопоставимы по объему оперативного вмешательства, методу парентерального питания, подходам к терапии в ОРИТ и стационаре.

Инсулинотерапия проводилась по алгоритму коррекции скорости инфузии инсулина, согласно клиническим рекомендациям, отраженным в «Алгоритмах

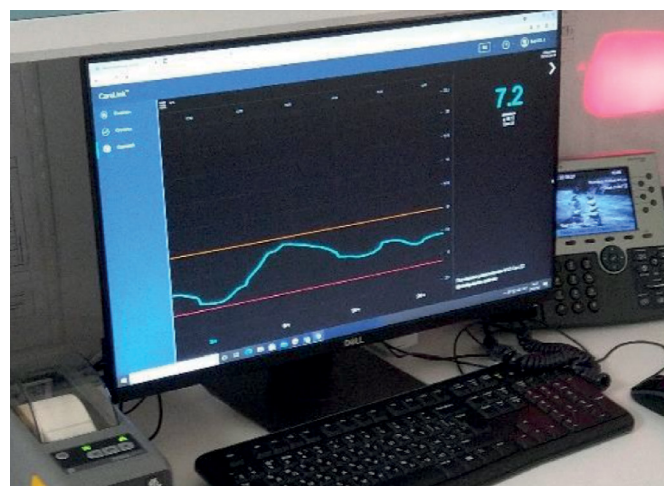


Рисунок 3. Пост среднего медицинского персонала с установленной системой CareLink.

специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 10 выпуск 2021 г., однако время приостановления введения инсулина было персонифицированным. Алгоритм внутривенной инсулинотерапии находился на каждом сестринском посту и на инфузомате каждого пациента.

Коррекция скорости подачи инсулина происходила непосредственно у койки пациента при необходимости.

Сенсор использовался в течение 6 дней, после чего производилась замена на новый.

Оценка безопасности использования методов контроля уровня глюкозы проводилась по следующим критериям:

- количество гипогликемических событий;
- количество тяжелых гипогликемий;
- количество измерений в целевом диапазоне от 5,6–10 ммоль/л [12];
- количество измерений в диапазоне 4,3–11,6 ммоль/л.

Оценка экономической эффективности использования методов контроля уровня глюкозы проводилась с учетом следующих показателей:

- стоимость контроля глюкозы при использовании НМГ в течение одного цикла (6 дней), учитывая стоимость трансмиттера, зарядного устройства, сертера, смартфона, глюкометра, ланцетов, тест-полосок, сенсоров, перчаток, антисептических салфеток, время и затраты частной клиники на оплату рабочего времени среднего медицинского персонала, требующегося при использовании НМГ;
- стоимость контроля уровня глюкозы при использовании глюкометра в течение того же периода времени (6 дней), учитывая стоимость глюкометра, ланцетов, тест-полосок, перчаток, антисептических салфеток, время и затраты частной клиники на оплату рабочего времени среднего медицинского персонала, требующегося при использовании глюкометра;
- стоимость 1 минуты работы среднего медицинского персонала оценивалась по данным анализа рынка труда, проведенного сотрудниками департамента

по работе с персоналом, включая налоги (13%), обеспечение обязательного пенсионного страхования (22%), обязательное социальное страхование, на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством (2,9%), обязательное медицинское страхование (5,1%).

Статистический анализ

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels.api и Scipy.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка.

В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации — квартили (Me [Q1; Q3]). Дополнительно были рассчитаны среднее и среднеквадратичное отклонение. Для сравнения несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ). С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель относительного риска (ОР), отражающий, во сколько раз риск исхода при наличии фактора риска выше риска исхода при отсутствии фактора риска. С целью проецирования полученных значений ОР на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локально-этическим комитетом Сеченовского университета от 20.01.2022 г., протокол №01-22. Все необходимые документы рассмотрены и одобрены.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка безопасности

Нами проведена ретроспективная оценка показателей глюкозы, зафиксированных в электронной медицинской карте 26 пациентов после ТДПЭ в раннем послеоперационном периоде (до момента перехода на энтеральное питание), находившихся в клинике с 2020 по 2022 гг. (табл. 1). Медиана дней госпитализации составляла 21 день [7; 55], медиана периода

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

	Группа	
	1 (контроль с помощью НМГ)	2 (контроль глюкометром)
Возраст, лет	66 [53; 75]	65 [44; 73]
Соотношение полов (м/ж)	4/8	6/8
Наличие СД до оперативного вмешательства	5	7
	41,7%	50%
Рак большого дуоденального сосочка поджелудочной железы	0	1
		7%
Рак головки поджелудочной железы	5	9
	42%	65%
Рак крючковидного отростка поджелудочной железы	1	2
	8%	14%
Рак тела поджелудочной железы	6	1
	50%	7%
Синдром Von Hippel-Lindau	0	1
		7%

Примечание: СД — сахарный диабет, НМГ — непрерывный мониторинг гликемии.

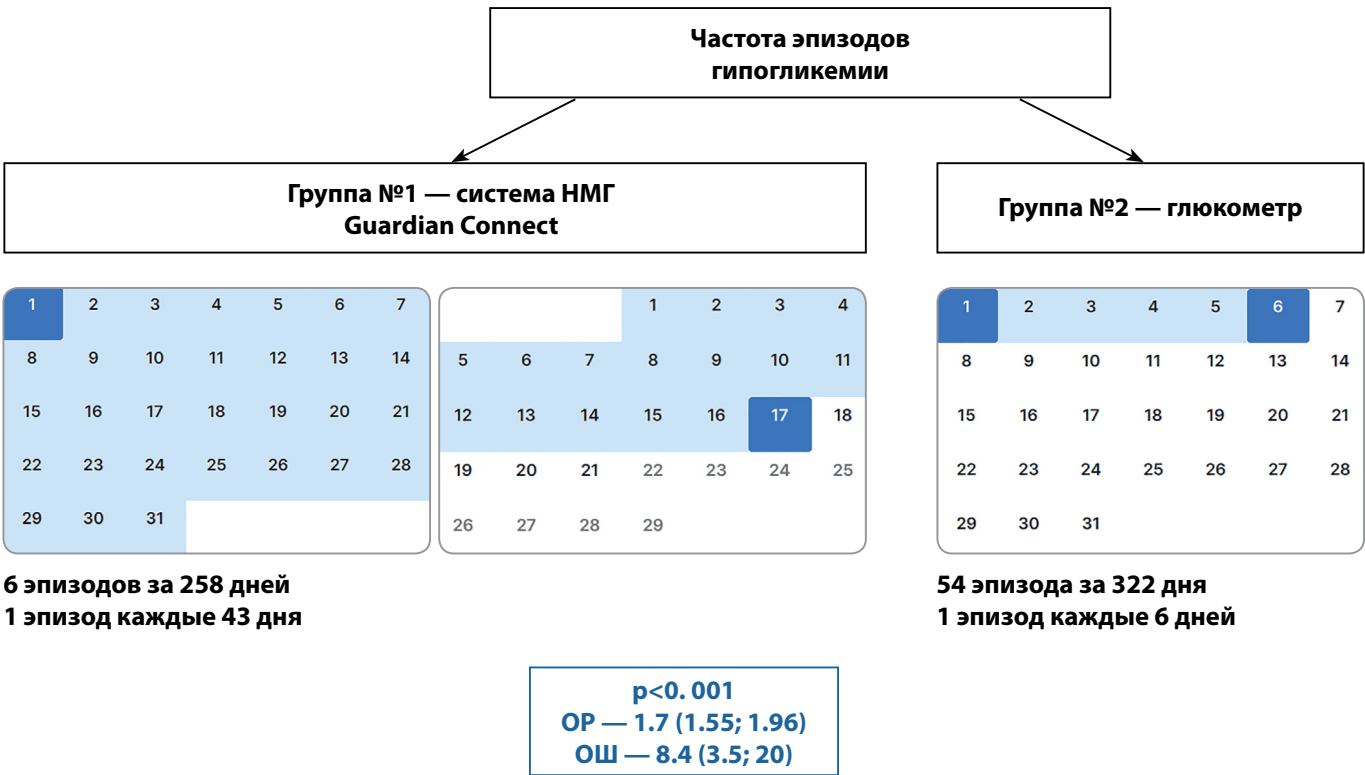


Рисунок 4. Частота эпизодов гипогликемии.

на внутривенной инсулинотерапии — 10 дней [2; 46] (рис. 4).

В группе №1 контроль показателей гликемии с использованием системы НМГ Guardian Connect проводился 12 пациентам (параллельно с традиционным методом контроля гликемии с использованием глюкометра).

Проанализированы 43 цикла (1 цикл — 6 дней, 43 цикла — 258 дней) НМГ и вводимые для калибровки 971 измерение глюкометром.

В группе №2 контроль показателей гликемии проводился 14 пациентам с помощью глюкометров One Touch Verio Pro+ (Lifescan, США) или Accu-Chek Performa (Roche, Швейцария). Проанализированы 2496 измерений глюкометра.

Показатели уровня глюкозы в группе №1 (использовалась система НМГ) статистически значимо чаще были в целевом диапазоне 5,6–10,0 ммоль/л (66,7 vs 61,2%, p=0,003) и диапазоне от 4,3 до 11,6 ммоль/л (85,2 vs 82,2%, p=0,038) по сравнению с группой №2 (контроль гликемии проводился только глюкометром) (табл. 2). Данные параметры имели статистически значимые различия между обсуждаемыми группами, однако, на наш взгляд, полученное различие (на 5,5%) не имеет большого клинического значения (табл. 2).

Оценка количества эпизодов гипогликемии

При оценке количества эпизодов гипогликемии ниже 3,9 ммоль/л было выявлено, что риск развития данного

Таблица 2. Параметры оценки уровня глюкозы

Группы	1 (система НМГ Guardian Connect)	2 (глюкометр)	p
Количество пациентов, n	12	14	
Количество измерений, n	971	2496	
	43 цикла = 258 дней	322 дня	
Количество измерений в диапазоне 4,3–11,6 ммоль/л, %	85,2	82,2	0,038*
Количество измерений в целевом диапазоне 5,7–10 ммоль/л, %	66,7	61,2	0,003*
Медиана	8,0 [6,6; 9,8]	8,3 [6,8; 10,2]	0,012*
Среднее значение	8,4±2,6	8,7±3	

Примечание: НМГ — непрерывный мониторинг гликемии, * — статистически значимое различие.

Таблица 3. Количество эпизодов гипогликемии

Группы	1		2		р	ОШ	ОР
Гипогликемии ниже 3,9 ммоль/л	6	0,62%	54	2,16%	<0,001*	8,463 [3,58; 20,0]*	1,746 [1,55; 1,97]*
Гипогликемии ниже 3 ммоль/л	2	0,12%	13	0,52%	0,014*	5,385 [1,20; 24,1]*	1,585 [1,28; 1,96]*
Тяжелые гипогликемии	1	0,10%	7	0,28%	>0,05	5,711 [0,698; 46,7]	1,589 [1,21; 2,09]*

Примечание: ОШ — отношение шансов, ОР — отношение рисков, * — статистически значимое различие.

нежелательного явления был статистически значимо ниже в группе №1 (использовалась система НМГ), чем в группе №2 (контроль уровня глюкозы проводился только глюкометром) (6 vs 54, $p < 0,001$, ОШ 8,463 [3,579; 20,015], ОР 1,746 [1,551; 1,966]) (табл. 3).

Аналогичные результаты были получены при оценке количества эпизодов гипогликемии ниже 3 ммоль/л (2 vs 13, $p = 0,014$, ОШ 5,385 [1,204; 24,084], ОР 1,585 [1,282; 1,959]). Результаты анализа эпизодов тяжелых гипогликемий (потребовавших вмешательства медицинского персонала) также показал более низкое количество данных жизнеугрожающих состояний в группе №1, однако различия были статически незначимы (1 vs 7, $p > 0,05$, ОШ 5,711 [0,698; 46,722], ОР 1,589 [1,210; 2,086]) (табл. 3).

Оценка экономической эффективности

По итогам анализа рынка труда г. Москвы, проведенного сотрудниками департамента по работе с персоналом, ежемесячная заработная плата среднего медицинского персонала в ОРИТ составила 102 000 рублей (1 час работы — 641,5 руб., 1 минута работы — 10,7 руб.), в отделении стационара — 88 000 руб. (1 час работы — 553 рубля, 1 минута работы — 9,2 руб.) (табл. 4).

Время среднего медицинского персонала, требующееся для проведения контроля гликемии, рассчитывалось путем замеров секундомером (учитывалось время в пути от поста среднего медицинского персонала до койки пациента и время для проведения контроля). В среднем для проведения контроля глюкозы с помощью глюкометра требовалось 2 минуты, для установки системы НМГ Guardian Connect — около 15 минут (с учетом времени, необходимого для калибровки) (табл. 4).

При сравнении времени, затраченного средним медицинским персоналом на контроль глюкозы у наших пациентов после ТДПЭ, находящихся на внутривенной

инсулинотерапии, были получены следующие результаты. За 6 дней использования НМГ Guardian Connect для этих пациентов среднему медицинскому персоналу требовалось 69 минут (среди которых — 54 минуты для проведения 18 калибровочных измерений глюкометром, 15 минут для установки системы НМГ Guardian Connect). За 6 дней использования только глюкометра (18 раз в день) — 324 минуты (рис. 5).

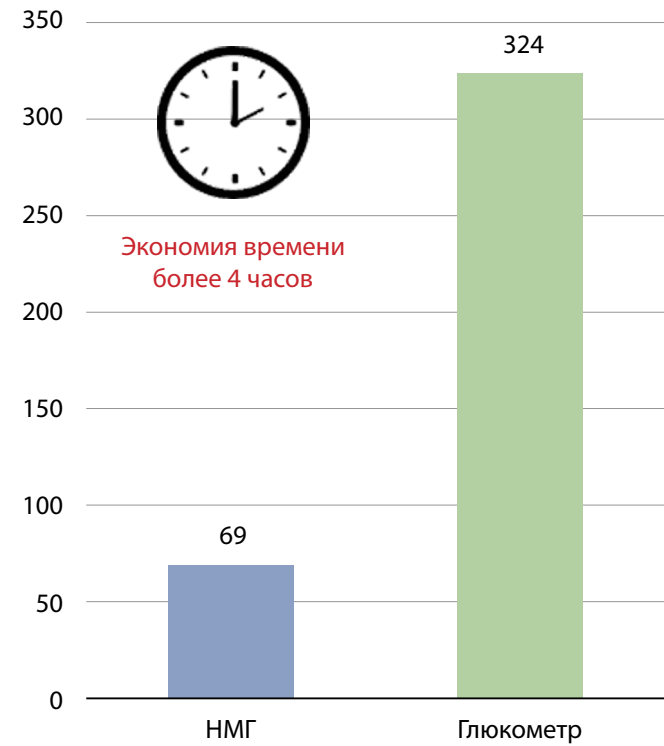


Рисунок 5. Анализ затрат времени среднего медицинского персонала на контроль гликемии (мин) за 6 дней.

Таблица 4. Расчет времени и стоимости работы среднего медицинского персонала

Отделение	ОРИТ	Стационар
Время, необходимое для 1 измерения глюкометром	2 мин.	
Время, необходимое для установки системы НМГ	15 мин.	
Зарплата с учетом налога (13%), ОПС (22%), на ОСС на СВН и в связи с материнством (2,9%), на ОМС (5,1%)	102 000 руб.	88 000 руб.
1 час работы (39 часов в неделю)	641,5 руб.	553 руб.
1 минута работы	10,7 рублей	9,2 руб.

Примечание: НМГ — непрерывный мониторинг гликемии, ОПС — обязательное пенсионное страхование, ОСС — обязательное социальное страхование, СВН — случай временной нетрудоспособности, ОМС — обязательное медицинское страхование, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Анализ стоимости контроля глюкозы с использованием системы НМГ Guardian Connect в течение одного цикла (6 дней) и стоимости контроля глюкозы с помощью глюкометра в течение того же периода (6 дней) (табл. 5) показал, что при использовании системы НМГ Guardian Connect у пациентов после ТДПЭ на этапе внутривенной инсулинотерапии клиника снижает свои расходы на 21,7% в ОРИТ (7398 vs 5794,5 руб.) и на 25,7% в отделении стационара (6912 vs 5133,8 руб.), что подтверждает экономическую эффективность его использования (рис. 6).

Таблица 5. Расчет стоимости расходных материалов

	Стоимость	Срок службы	Стоимость 1 измерения / 1 дня использования
Глюкометры			
One touch Verio Pro+	7800 руб.	не ограничен	-
Тест-полоски	2200 руб. (100 шт.)	одноразовый	22 руб. 1 измерение
Ланцеты	700 руб. (100 шт.)	одноразовый	7 руб. 1 измерение
Система НМГ			
Guardian Connect	34 500 руб.	1 год (122 цикла по 3 дня)	282,8 руб. цикл
Сенсор	3500 руб.	6 дней	583,3 руб. в день
Сертер	4400 руб.	не ограничен	-
Зарядное устройство	8500 руб.	не ограничен	-
Смартфон	10 000 руб.	5 лет	5,5 руб. в день
Прочее			
Перчатки	4,4 руб.	одноразовый	4,4 руб. 1 измерение
Спиртовая салфетка	3 руб.	одноразовый	3 руб. 1 измерение

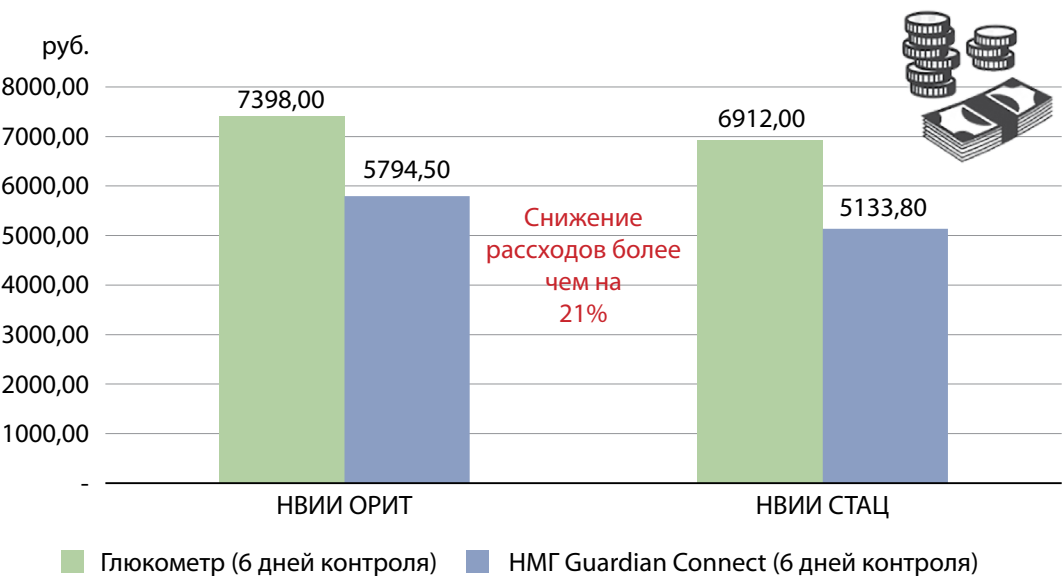


Рисунок 6. Расчет стоимости контроля.

Примечание. НВИИ — непрерывная внутривенная инфузия инсулина; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

и экономическую эффективность методов контроля гликемии [13, 14].

Среднее количество эпизодов, требующих коррекции скорости инсулинотерапии в сутки на каждого пациента, было сопоставимо в обеих группах (в группе №1 среднее значение — 6,1; в группе №2 среднее значение — 7,2; $p > 0,05$). Это время, необходимое для проведения медикаментозной терапии, а не для контроля уровня сахара крови, в связи с чем не имело отношения к результатам исследования и не было учтено в результатах.

Клиническая значимость результатов

Представленные результаты исследования в условиях реальной клинической практики у пациентов после ТДПЭ показывают, что использование системы НМГ Guardian Connect в послеоперационном периоде на этапе внутривенной инсулинотерапии может повысить безопасность проводимой инсулинотерапии и является экономически эффективным методом контроля уровня глюкозы.

Ограничения исследования

1. Одноцентровой и ретроспективный характер исследования.
2. Отсутствие рандомизации пациентов по выбору метода контроля гликемии.
3. Выбор пациентов, которым контроль проводился с помощью систем НМГ, определялся исходя из наличия в клинике на момент госпитализации пациента сенсоров Enlite.
4. Отсутствие оценки времени в целевом диапазоне, так как оценивались лишь значения, полученные при контроле гликемии.
5. Стоимость расходных материалов постоянно меняется, так как возможны перебои с поставками в Российскую Федерацию, изменение курса валют, инфляция. Расчет стоимости проводился на 04.05.2023.
6. Использование двух видов глюкометров могло вести к систематической ошибке.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем планируется сравнить эффективность использования системы НМГ Guardian Connect на внутривенном и подкожном этапах инсулинотерапии в раннем послеоперационном этапе у пациентов после ТДПЭ, а также рассчитать потребность в инсулине на разных этапах терапии, выявить различия и особенности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование системы НМГ Guardian Connect для пациентов после ТДПЭ в послеоперационном периоде на этапе внутривенной инсулинотерапии может улучшить показатели гликемии, что подтверждает безопас-

ность использования данной системы в обсуждаемой группе больных.

Статистически значимое снижение количества эпизодов гипогликемии у пациентов, для которых использовалась система Guardian Connect, в сравнении с группой больных, в которой контроль уровня глюкозы проводился только глюкометром, демонстрирует, что НМГ может повысить безопасность проводимой инсулинотерапии после ТДПЭ в раннем послеоперационном периоде на этапе внутривенной инсулинотерапии.

Использование системы НМГ Guardian Connect в обсуждаемой группе больных может дать экономию в 255 минут (4 часа 15 минут) рабочего времени среднего медицинского персонала за 6 дней, а также способствовать сокращению затрат клиники на проведение контроля уровня глюкозы. В нашем случае это составило экономию более чем на 21% за аналогичный период (6 дней).

Таким образом, использование системы НМГ Guardian Connect у пациентов после ТДПЭ в раннем послеоперационном периоде на этапе внутривенной инсулинотерапии может повысить безопасность проводимой инсулинотерапии и является экономически эффективным методом контроля уровня глюкозы.

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. Фарманов А.Г., Бублик Е.В. — концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ результатов, написание текста; Виноградская О.И., Зилов А.В., Деунежева С.М., Рыжкова Е.Г., Егоров В.И., Фадеев В.В., Живов А.В., Тобианская И.Е. — написание, редактирование и утверждение финальной версии рукописи.

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

Благодарности. Хотим выразить благодарность всему среднему медицинскому персоналу Ильинской больницы в лице старшей медицинской сестры Васянкиной Ядвиги Сергеевны и старшего медицинского брата Глотова Сергея Валерьевича за осуществление скоординированной клинической работы в ходе проводимого исследования; департаменту по работе с персоналом Ильинской больницы в лице Ложкиной Марины Алексеевны за предоставленные результаты анализа заработной платы среднего медицинского персонала в частных клиниках Москвы и Московской области на 2022 г.; специалисту по медицинской статистике Щепкиной Елене Викторовне за помощь с систематизацией исходной информации и визуализацию полученных результатов; генеральному директору Ильинской больницы Гапееву Артему Борисовичу за всестороннюю поддержку всех научных проектов Ильинской больницы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Тарасова Ж.С., Бордин Д.С., Килейников Д.В., Кучерявый Ю.А. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога // *Эффективная фармакотерапия*. — 2020. — Т. 16. — №15. — С. 92–100. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100>
2. Zakharova OP, Karmazanovsky GG, Egorov VI. Pancreatic adenocarcinoma: Outstanding problems. *World J Gastrointest Surg*. 2012; 4(5): 104-113 URL: <http://www.wjgnet.com/1948-9366/full/v4/i5/104.htm> doi: <https://dx.doi.org/10.4240/wjgs.v4.i5.104>

3. Falconi M. Total pancreatectomy: how, when and why? *Updates Surg.* 2021. Aug;73(4):1203-1204. doi: <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01134-z>
4. Duron F, Duron JJ. Pancréatectomie et diabète [Pancreatectomy and diabetes]. *Ann Chir.* 1999;53(5):406-11. French
5. Scavini M, Dugnani E, Pasquale V, et al. Diabetes after pancreatic surgery: novel issues. *Curr Diab Rep.* 2015 Apr;15(4):16. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0589-2>
6. Jamil LH, Chindris AM, Gill KR, et al. Glycemic control after total pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm: an exploratory study. *HPB Surg.* 2012;2012:381328. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/381328>
7. Furbetta N, Comandatore A, Gianardi D, et al. Perioperative Nutritional Aspects in Total Pancreatectomy: A Comprehensive Review of the Literature. *Nutrients.* 2021 May 22;13(6):1765. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13061765>
8. Scholten L, Stoop TF, Del Chiaro M, et al. Systematic review of functional outcome and quality of life after total pancreatectomy. *Br J Surg.* 2019 Dec;106(13):1735-1746. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.11296>
9. Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, et al. Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment. *Ter Arkh.* 2018;90(8):13-26. doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890813-26>
10. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep.* 2013 Feb;13(1):155-62. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0335-y>
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 10-й выпуск (доп.). — М.; 2021. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
12. Nuha A, Elsayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, et. all; on behalf of the american diabetes association, 16. diabetes care in the hospital: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care.* 1 january 2023;46 (supplement_1): s267–s278. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-s016>
13. Elias K, Spanakis, Agustina Urrutia, Rodolfo J. Galindo, et al. Continuous Glucose Monitoring — Guided Insulin Administration in Hospitalized Patients With Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 1 October 2022; 45 (10): 2369–2375. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-0716>
14. Buschur EO, Faulds E & Dungan K. CGM in the Hospital: Is It Ready for Prime Time? *Curr Diab Rep.* 22, 451–460 (2022). doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01484-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Фарманов Александр Гамидович [Aleksandr G. Farmanov]**; адрес: Россия, 143421 г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2 [address: 2/2 Rublevskoe predmest'e street, 143421 v. Glukhovo, Krasnogorsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5700-7663>; ResearcherID: IQU-2552-2023; eLibrary SPIN: 8884-9572; e-mail: a.farmanov@ihospital.ru

Бублик Евгения Викторовна, к.м.н. [Evgeniya V. Bublik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-0893>; AuthorID: 674249; e-mail: e.bublik@ihospital.ru

Виноградская Ольга Игоревна, к.м.н. [Olga I. Vinogradskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0271-9727>; ResearcherID: O-6950-2015; eLibrary SPIN: 3203-4783; Scopus AuthorID: 677126; e-mail: o.vinogradskaya@ihospital.ru

Удовиченко Олег Викторович, д.м.н. [Oleg V. Udovichenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2991-7130>; eLibrary SPIN: 7725-8766; Scopus AuthorID: 588003; e-mail: ovu2003@mail.ru

Зилов Алексей Вадимович, к.м.н. [Alexey V. Zilov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>; eLibrary SPIN: 8575-1247; e-mail: avzilov@hotmail.com

Рыжкова Екатерина Геннадьевна [Ekaterina G. Ryzhkova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-1692>; eLibrary SPIN: 1903-2007; Scopus AuthorID: 1050248; e-mail: e.ryzhkova@ihospital.ru

Егоров Вячеслав Иванович, д.м.н., профессор [Vyacheslav I. Egorov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-7604>; eLibrary SPIN: 4487-1663, AuthorID: 113509; e-mail: egorov12333@gmail.com

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [Valentin V. Fadeev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

Деунежева Салима Мухарбековна [Salima M. Deunezheva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3104-3412>; eLibrary SPIN: 8462-9080; e-mail: s.deunezheva@ihospital.ru

Живов Алексей Викторович, к.м.н. [Aleksy V. Zhivov, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 9152-3750; Scopus AuthorID: 1021560; e-mail: urorec@gmail.com

Тобианская Ирина Ефимовна [Irina E. Tobianskaya]; ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-1381-7210>; eLibrary SPIN: 9830-8966; e-mail: i.tobianskaya@ihospital.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Фарманов А.Г., Бублик Е.В., Виноградская О.И., Удовиченко О.В., Зилов А.В., Деунежева С.М., Рыжкова Е.Г., Егоров В.И., Фадеев В.В., Живов А.В., Тобианская И.Е. Использование системы непрерывного мониторингирования гликемии Guardian Connect у пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии в раннем послеоперационном периоде на этапе внутривенной инсулинотерапии // *Сахарный диабет.* — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 59-68. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13055>

TO CITE THIS ARTICLE:

Farmanov AG, Bublik EV, Vinogradskaya OI, Udovichenko OV, Zilov AV, Deunezheva SM, Ryzhkova EG, Egorov VI, Fadeev VV, Zhivov AV, Tobianskaya IE. Use of the Guardian Connect glycemic monitoring system in patients after total duodeno-pancreatectomy in the early postoperative period on intravenous insulin therapy. *Diabetes Mellitus.* 2024;27(1):59-68. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13055>

HYPOGLYCEMIC EPISODES AMONG TYPE 1 DIABETIC PATIENTS IN UNAIZAH, SAUDI ARABIA: CAUSES, MANAGEMENT, AND ASSOCIATED FACTORS



© Sara Khalifah Saleh Aldekheel¹, Mahmoud Abdel Hameed Shahin^{2*}

¹King Saud Hospital, Unaizah, Qassim Health Cluster, The Kingdom of Saudi Arabia

²Nursing Department, Prince Sultan Military College of Health Sciences, Dhahran, The Kingdom of Saudi Arabia

BACKGROUND: Diabetes mellitus is a prevalent condition in Saudi Arabia, with approximately 20% of the adult population affected, ranking sixth highest in the world. This disease is associated with both acute and chronic complications. Among these complications, hypoglycemia is particularly dangerous and can occur during diabetes treatment. Individuals diagnosed with type 1 diabetes may experience multiple episodes of asymptomatic or symptomatic hypoglycemia per week.

AIM: To assess the frequency of hypoglycemic episodes and identify associated factors among individuals with type 1 diabetes in Unaizah City, Saudi Arabia.

MATERIALS AND METHODS: A quantitative, cross-sectional, descriptive research design was employed in April and May of 2023. A convenience sample of 280 type 1 diabetic clients living in the Qassim region of Unaizah City was selected. Participants completed an electronic structured questionnaire that collected information on sociodemographic factors and hypoglycemia-related data. Descriptive statistics and a Chi-square test were used for data analysis, utilizing SPSS version 23. Ethical considerations were strictly adhered to throughout the study.

RESULTS: The findings revealed that over two-thirds of the participants (72.1%) reported experiencing hypoglycemic episodes within the past week. Furthermore, more than one-fifth of these individuals attributed the cause of the episodes to high insulin doses (21%). Seeking medical assistance to change medications for hypoglycemia was reported by more than half of the participants (55.4%), while less than half received help from others during hypoglycemic episodes (42.9%). It was observed that adherence to diabetic medication was higher than adherence to diabetic diet and exercise regimens. Males, as well as single or divorced participants, reported a higher frequency of hypoglycemic episodes. Additionally, patients with higher levels of education and those residing in rural regions reported a higher exposure to hypoglycemic episodes.

CONCLUSION: The effective management of hypoglycemia necessitates patient education and awareness regarding its causes and symptoms. Targeted interventions are required to improve adherence to therapeutic regimens and lifestyle modifications. Furthermore, when managing hypoglycemia, it is important to consider the gender, marital status, educational level, and residence of diabetic patients.

KEYWORDS: hypoglycemic episodes; diabetic patients; type 1 diabetes; Saudi Arabia; risk factors.

ЭПИЗОДЫ ГИПОГЛИКЕМИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В УНАЙЗЕ, САУДОВСКАЯ АРАВИЯ: ПРИЧИНЫ, ЛЕЧЕНИЕ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ФАКТОРЫ

© Sara Khalifah Saleh Aldekheel¹, Mahmoud Abdel Hameed Shahin^{2*}

¹Больница короля Сауда, Унайза, Саудовская Аравия

²Военный колледж медицинских наук принца Султана, Дахран, Саудовская Аравия

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет (СД) является распространенным заболеванием в Саудовской Аравии, им страдают примерно 20% взрослого населения, занимая шестое место в мире. Заболевание сопровождается как острыми, так и хроническими осложнениями. Среди этих осложнений особую опасность представляют эпизоды гипогликемии. У лиц с диагнозом СД 1 типа (СД1) может наблюдаться несколько эпизодов бессимптомной или симптоматической гипогликемии в неделю.

ЦЕЛЬ. Оценить частоту эпизодов гипогликемии и выявить связанные с ней факторы среди лиц с СД1 в городе Унайза, Саудовская Аравия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В апреле и мае 2023 года было проведено поперечное описательное исследование. Сформирована выборка из 280 пациентов с СД1, проживающих в районе Касим города Унайза. Участники заполнили электронную структурированную анкету, в которой собиралась информация о социально-демографических факторах и данные, связанные с гипогликемией. Для анализа данных использовались методы описательной статистики и критерий хи-квадрат, анализ проводился в программе SPSS версии 23. На протяжении всего исследования строго соблюдались этические требования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Результаты показали, что более двух третей участников (72,1%) сообщили об эпизодах гипогликемии в течение последней недели. Более одной пятой из этих людей объяснили причину приступов высокими дозами инсулина (21%). Об обращении за медицинской помощью для смены лекарства при гипогликемии сообщили более половины участников (55,4%), тогда как менее половины пациентов получали помощь от других людей во время эпизодов гипогликемии (42,9%). Было замечено, что приверженность сахароснижающей терапии была выше, чем



приверженность диете и режиму физических нагрузок. Мужчины, а также одинокие или разведенные участники сообщили о более высокой частоте эпизодов гипогликемии. Кроме того, пациенты с более высоким уровнем образования и жители сельских регионов сообщили о более высокой подверженности эпизодам гипогликемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Эффективное лечение гипогликемии требует обучения и осведомленности пациентов о ее причинах и симптомах. Целенаправленные вмешательства необходимы для улучшения соблюдения терапевтических режимов и изменения образа жизни. Кроме того, при лечении гипогликемии важно учитывать пол, семейное положение, уровень образования и место жительства пациентов с диабетом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпизоды гипогликемии; больные диабетом; диабет 1 типа; Саудовская Аравия; факторы риска.

BACKGROUND

Diabetes is associated with serious complications such as cardiovascular diseases, renal failure, and retinopathy [1]. Among these complications, hypoglycemia is particularly concerning. Hypoglycemia is defined as «an excessively low plasma glucose concentration (70 mg/dl) that exposes the person to possible injury» [2]. It is characterized by a decrease in plasma glucose levels that can induce symptoms such as altered mental status and/or activation of the sympathetic nervous system [3].

Hypoglycemia commonly occurs in clinical practice, with approximately 90% of insulin-receiving patients experiencing hypoglycemic episodes. The prevalence of hypoglycemia is higher in patients treated with insulin compared to those not using insulin for glycemic control [4]. Although patients and physicians often attribute symptoms like anxiety, irritability, and hunger to hypoglycemia, it is important to document the presence of low blood sugar [5].

Hypoglycemia can result from various factors such as medication changes or overdoses, infection, dietary changes, metabolic changes over time, or alterations in physical activity. In some cases, no acute cause can be identified. Other potential causes include alimentary problems, idiopathic causes, fasting, insulinoma, endocrine problems, extra pancreatic causes, hepatic disease, and bariatric surgery, among others [6]. Additionally, recognized risk factors for hypoglycemia include physical activity, advancing age, co-morbidities, lack of awareness of hypoglycemia, inappropriate diet, fasting or weight loss, alcohol consumption, duration of diabetes, and time since the initiation of insulin treatment [7].

Hypoglycemia is a significant complication of diabetes treatment, with a higher risk observed in patients with co-morbidities such as vascular disease or renal failure, pregnant women, and children with type 1 diabetes. In type 2 diabetes, progressive insulin deficiency, longer disease duration, and tight glycemic control contribute to an increased risk of hypoglycemia, comparable to that seen in type 1 diabetes [8].

The symptoms of hypoglycemia can vary among individuals. Low blood sugar may present with symptoms such as lack of coordination, chills, clammy skin, and sweating. Tingling or numbness in the mouth may also occur, along with blurred vision, headache, confusion, and difficulties with everyday tasks and coordination [9]. Other potential symptoms include shaking, palpitations, perspiration, anxiety, hunger, nausea, tingling, trouble concentrating, disorientation, weakness, drowsiness, vision changes, difficulty speaking, headaches, dizziness, seizures, comas, and, in severe cases, death [10].

Hypoglycemia can be categorized as mild, moderate, or severe, depending on the severity of symptoms and whether

medical attention is required or the condition resolves on its own [11]. Episodes of hypoglycemia can lead to impairment of the counter-regulatory system and the development of hypoglycemia unawareness. This, in turn, increases the risk of vascular events and other detrimental effects. Individualized glycemic control, considering patient characteristics and safety, is crucial. Recognizing risk factors for hypoglycemia, regular blood glucose monitoring, appropriate treatment regimens, and educational programs for healthcare professionals and patients with diabetes are essential for maintaining good glycemic control, minimizing the risk of hypoglycemia, and preventing long-term complications [12].

The mainstay of therapy for hypoglycemia is glucose. Other medications may be administered based on the underlying cause or accompanying symptoms. Treatment options for hypoglycemia include glucose supplements (e.g., dextrose), glucose-elevating agents (e.g., glucagon, intranasal glucagon), inhibitors of insulin secretion (e.g., diazoxide, octreotide), and antineoplastic agents (e.g., streptozocin) [6]. Additional therapies include dietary interventions (frequent meals/snacks, especially at night, with complex carbohydrates), intravenous glucose infusion, and intravenous octreotide [11]. Prompt treatment is crucial to prevent severe hypoglycemia, which can lead to coma or death [13].

Significance of study

Hypoglycemia imposes a substantial financial burden on patients, the healthcare system, and society at large. Although patients with well-controlled type 1 diabetes may experience multiple episodes of asymptomatic hypoglycemia and approximately two episodes of symptomatic hypoglycemia per week, those with type 2 diabetes are less likely to encounter hypoglycemic events [14]. Prevention is widely recognized as the key factor in managing hypoglycemia.

Given the high prevalence and adverse impact of hypoglycemia on diabetic patients, as well as the limited number of studies conducted on hypoglycemic episodes among type 1 diabetic patients in Saudi Arabia [15], further research on this topic is needed, particularly in Unaizah City. To the best of our knowledge, no study has been conducted on this subject in Unaizah City, located in the Qassim region of Saudi Arabia. Therefore, this research aimed to investigate the incidence of hypoglycemia, its risk factors, clinical manifestations, management behaviors, and associated factors among type 1 diabetic patients in Unaizah City, Saudi Arabia.

RESEARCH AIM

The study aimed to assess the incidence of hypoglycemic episodes, its risk factors, clinical manifestations, management behaviors, and associated factors among type 1 diabetic patients in Unaizah City, Saudi Arabia.

The study had the following objectives:

- To explore the hypoglycemia profile of the participants, including frequency, clinical manifestations, causes, associated factors, management, and adherence to the therapeutic regimen.
- To identify the associated factors of hypoglycemia based on sociodemographic characteristics.

MATERIALS AND METHODS

Place and period of the research

Place of the research. The study was conducted in Unaizah City, located in the Qassim region of Saudi Arabia.

Period of the research. The data collection stage of the research extended over a two-month period (April and May 2023).

Populations under study

The target population for this study comprised all individuals with type 1 diabetes residing in Unaizah City. The following inclusion criteria were used to select the study sample:

Inclusion criteria

Type 1 diabetic individuals.
Age 18 or older.
Residing in Unaizah City.
Any nationality.
Able to read and write.
Willing to participate in the study.

Method of sampling from the studied population

According to the Albassam Diabetic Center in King Saud Hospital, which is the only specialized unit for diabetic care in Unaizah City, there were approximately 1,000 registered cases of type 1 diabetes at the time of data collection. Using power analysis to calculate the required sample size from the target population, it was determined that a minimum sample size of 278 cases was needed to achieve a confidence level of 95% (Figure 1) [16]. However, responses were obtained from 280 type 1 diabetic individuals from Unaizah City.

Convenience sampling was used to recruit the sample. Convenience sampling is preferred over random sampling in situations where data needs to be collected quickly, is cost-effective, and is readily available, with minimal procedural requirements [17].

Study design

A quantitative, cross-sectional, and descriptive design was employed for this study. Data was collected from participants at a specific point in time without any follow-up. This research design is suitable for conducting surveys and gathering data from a large number of participants within a short timeframe [18].

Methods

Research Instrument.

A structured questionnaire was adopted from a previous study conducted by Elshebiny, Alali [14] to assess the incidence of hypoglycemia and its risk factors among diabetic individuals in the Eastern Province of Saudi Arabia. This validated tool had been previously used by expert researchers in the same language and study setting, Saudi Arabia, thus ensuring its validity and reliability. Formal approval was obtained from the original authors to utilize their data collection tool for the current study [14]. The questionnaire consisted of two parts.

Part 1 — Demographic Factors: This section included questions about participants' age, gender, nationality, city, place of residence, and level of education.

Part 2 — Diabetic Datasheet: This section included close-ended questions about diabetic history, duration, medications, associated diseases, hypoglycemic episodes, causes of hypoglycemia, blood glucose levels during hypoglycemia, symptoms of hypoglycemia, timing of episodes, treatment used, and adherence to the therapeutic regimen [14].

The content validity of the questionnaire was established by seeking the opinions of three experts in diabetic care, medical, and critical care nursing. Test-retest reliability was assessed through a pilot study involving 10 clients, resulting

Sample Size for Frequency in a Population	
Population size (for finite population correction factor or fpc) (N):	1000
Hypothesized % frequency of outcome factor in the population (p):	50%+/-5
Confidence limits as % of 100 (absolute +/- %) (d):	5%
Design effect (for cluster surveys-DEFF):	1
Sample Size (n) for Various Confidence Levels	
Confidence Level (%)	Sample Size
95%	278
80%	142
90%	214
97%	321
99%	400
99.9%	521
99.99%	603
Equation	
Sample size $n = [DEFF * Np(1-p)] / [(d^2/Z_{1-\alpha/2}^2 * (N-1) + p*(1-p)]$	

Figure 1. Sample size calculation using power analysis.

in a Cronbach’s alpha coefficient of 0.782, indicating good reliability. The results of the pilot study were not included in the study findings.

Data Collection Procedures.

Data collection was conducted using a convenience sampling technique by distributing an electronic questionnaire to most of the clients registered at the Albassam Diabetic Center as type 1 diabetic individuals, where they received their follow-up care. The questionnaire was sent through various social media platforms, including WhatsApp, SMS, Messenger, and other technologies. The cover page of the questionnaire included clear instructions about the study purpose, methods and ethical considerations, and the importance of filling out the questionnaire personally by the patient himself/herself. Only participants who met the inclusion criteria were invited to complete the questionnaire. The questionnaire was distributed multiple times to the participants over a two-month period (April and May 2023) to achieve the desired number of responses.

Statistical analysis

Following data collection, the collected data was analyzed using the Statistical Package for Social Sciences software (SPSS) Version 23 [19]. Descriptive statistics, such as mean and standard deviation for continuous variables, and numbers and percentages for categorical variables, were used for analysis. The results were presented in tables and graphs. Additionally, the Chi-square test was employed to examine the association between hypoglycemia episodes and participants’ sociodemographic characteristics.

Ethics review

Ethical approval for data collection was obtained from the Research Ethics Committee of the Faculty of Nursing at Hail University (Ethics Committee decision No. H-2023-184 on 3/4/2023). A research facilitation letter was also obtained from the Faculty of Nursing to the Albassam Diabetic Center at King Saud Hospital. Human rights were protected by ensuring voluntary participation and obtaining participants’ approval or consent to complete the survey.

Participant identities were protected by assigning numbers to their responses and not requesting any personally identifying information in the questionnaire. Anonymity, confidentiality, and autonomy were maintained to ensure participants’ privacy and freedom to participate in the study. The collected data was securely stored on the researcher’s personal computer in an encrypted file, protected by a password, to ensure data safety and prevent any potential data breaches. All ethical considerations regarding scientific research involving human subjects were strictly adhered to in accordance with the Declaration of Helsinki [20].

RESULTS

The current study aimed to assess hypoglycemic episodes and their associated factors among individuals with type 1 diabetes in Unaizah City. The study results were presented through tables and figures, which depicted the sociodemographic characteristics of the participants, their diabetic profile, and information about hypoglycemic episodes.

Table 1 provides sociodemographic data for 280 participants residing in Unaizah City, Saudi Arabia. The majority

Table 1. Sociodemographic data of the participants (N=280)

Sociodemographic data		n	%
Age	From 18 to 30 years	143	51.1%
	From 31 to 40 years	74	26.4%
	From 41 to 50 years	23	8.2%
	From 51 to 60 years	29	10.4%
	More than 60 years	11	3.9%
Mean ± SD= 32.71±13.44			
Gender	Female	177	63.2%
	Male	103	36.8%
Nationality	Saudi	275	98.2%
	Non-Saudi	5	1.8%
Region	Rural region	28	10.0%
	Urban region	252	90.0%
Marital status	Married	134	47.9%
	Single	135	48.2%
	Divorced	11	3.9%
Educational level	Only read and write	3	1.1%
	Primary education	12	4.3%
	Intermediate education	41	14.6%
	Secondary education	80	28.6%
	University education	132	47.1%
	Postgraduate education	12	4.3%

Table 2. Medical history of the participants (N=280)

	Item	n	%
Duration of type-1 diabetes	1 to 5 years	65	23.20%
	6 to 10 years	61	21.80%
	11 to 15 years old	26	9.30%
	16 years or older	60	21.40%
	I do not remember	68	24.30%
The therapeutic regimen used	Fast and long-acting insulin	189	68%
	Mixtard insulin	37	13%
	Insulin Pump	54	19%
Having chronic diseases	Hypertension	86	30.71%
	Heart disease	40	14.29%
	Kidney disease	34	12.14%
	Asthma	20	7.14%
	Hypothyroidism	50	17.86%
	No chronic diseases	136	48.57%

of participants were between 18 and 30 years old (51.1%), and most of them were female (63.2%). The participants' ages ranged from 19 to 72 years, with a mean age of 32.71 years and a standard deviation of 13.44. Nearly all participants were Saudi nationals (98.2%) and lived in urban regions (90%). Approximately half of the participants were single (48.2%) or married (47.9%), and the majority had attained a university-level education (47.1%).

Table 2 presents the medical history and chronic diseases of the 280 participants with type 1 diabetes as per the reported data in the questionnaires. Regarding the duration of diabetes, 23.2% of participants had been living with the disease for 1 to 5 years, while 24.3% did not remember. In terms of medication, 68% of participants used fast-acting and long-acting insulin, 13% used Mixtard insulin, and 19% used insulin pumps. As for chronic diseases, 48.57% of participants reported having no chronic diseases, while 30.71% had hypertension, 17.86% had hypothyroidism, 14.29% had heart disease, 12.14% had kidney disease, and 7.14% had asthma.

Table 3 provides data on the participants' hypoglycemia history. Among the participants, 27.9% reported no recent hypoglycemic episodes, while 72.1% reported experiencing hypoglycemia in the last week, and among them, 15% had at least three episodes of hypoglycemia in the last week. The most common cause of hypoglycemia was taking a high dose of insulin (21%), followed by eating after a long period of insulin use (18%). The majority of participants (62.5%) used both blood glucose level measurements and symptoms to identify hypoglycemic episodes.

For about one-third of the participants (32.10%), the blood glucose level during the last hypoglycemia episode was reported to be 50 to 59 mg/dl. The most frequently reported symptoms during hypoglycemic episodes were shivering/tremors (24%) and sweating (23%), and the episodes occurred at different times of the day for the majority of participants (65.7%).

Table 4 delineates the strategies employed by participants in managing hypoglycemic episodes. Among

the 280 participants, 2.1% opted for glucagon injection, 10% sought medical care or visited an emergency center, 55.4% resorted to the consumption of food, and 32.5% adhered to the 15-15 Rule for addressing the majority of hypoglycemic episodes. When queried about seeking assistance from others in managing hypoglycemia, 42.9% of participants affirmed, while 57.1% negated receiving external help. Regarding the reported alterations in diabetic medication for hypoglycemia management in general, 37.5% of participants endeavored to identify the underlying cause of hypoglycemia, 28.9% reduced their hypoglycemic medications or insulin dosage, 4.6% maintained the same medication dosage, and 28.9% reported abstaining from medication usage.

In terms of consulting physicians for hypoglycemia treatment and subsequent interventions, 10.7% of participants experienced changes in their prescribed medication, 33.2% witnessed a reduction in their medication dosage, 11.4% persisted with the same medication regimen, while 44.6% indicated a lack of consultation with physicians when faced with hypoglycemia.

The table also provides information regarding the participants' adherence to their diabetic therapeutic regimen. Out of the 280 participants, 69.6% reported being fully committed to using diabetic medications every day, while 15.4% reported being mostly committed to using them, and 15.0% reported being only partially committed. Regarding adherence to the diabetic diet, 51.4% of the participants reported being only partially committed, 34.6% reported being mostly committed, and 13.9% reported being fully committed. Concerning regular exercise, 48.6% of the participants reported being only partially committed, 37.5% reported being mostly committed, and 13.9% reported being fully committed. Overall, most participants reported being fully committed to using diabetic medications daily, while adherence to the diabetic diet and exercise were reported to be lower.

Utilizing chi-square statistics to evaluate the association between the incidence of hypoglycemia and sociodemographic characteristics among participants, a p-value of less

Table 3. Hypoglycemia history of the participants (N=280)

	Item	n	%
During the last week, the number of hypoglycemic episodes	None	78	27.9%
	Once	44	15.7%
	Twice	32	11.4%
	3 times	31	11.1%
	More than 3 times	42	15.0%
	I do not remember the number	53	18.9%
Cause of hypoglycemic episodes	Inappropriate diet (ex: extreme diet to lose weight)	28	10.0%
	Loss of appetite	21	8.0%
	Missing a meal	30	11.0%
	Eating after a long period of insulin use	50	18.0%
	Sports and hard exercise	29	10.0%
	Lack of knowledge about hypoglycemia	18	6.0%
	No adherence to medications (using medications at random times)	21	8.0%
	Taking high doses of insulin	60	21.0%
	Not measuring blood glucose regularly	30	11.0%
	Increase the dose without consulting a doctor.	11	4.0%
	Due to other chronic diseases	7	3.0%
	Other	11	4.0%
The method used for hypoglycemia diagnosis	By measuring blood glucose level	37	13.2%
	Symptoms of hypoglycemia	68	24.3%
	Both	175	62.5%
Blood glucose level for the last hypoglycemic episode	less than 40	25	8.9%
	From 40 to 49	29	10.4%
	From 50 to 59	90	32.1%
	From 60 to 69	73	26.1%
	I did not do the checkup	36	12.9%
	I do not remember	27	9.6%
Common symptoms of hypoglycemic episode	Sweating	63	23.0%
	Extreme hunger	41	15.0%
	Feeling stressed and anxious	37	13.0%
	Shiver (tremor)	67	24.0%
	Paresthesia of the limbs	17	6.0%
	Heart palpitations	39	14.0%
	Nausea	10	4.0%
	Headache	25	9.0%
	Dizziness	46	16.0%
	Imbalance	31	11.0%
	Blurry eyes	33	12.0%
	Exhaustion	28	10.0%
	Mood swings	27	10.0%
	Difficulty concentrating	37	13.0%
	Difficulty speaking	23	8.0%
	Spasm	4	1.0%
	Coma	2	1.0%
	I did not suffer from any symptoms	9	3.0%
Time of hypoglycemic episode occurrence	Afternoon	38	13.6%
	At night	44	15.7%
	Different times	184	65.7%
	In the morning	14	5.0%

Table 4. Hypoglycemic episodes management and compliance with diabetic therapeutic regimen (N=280)

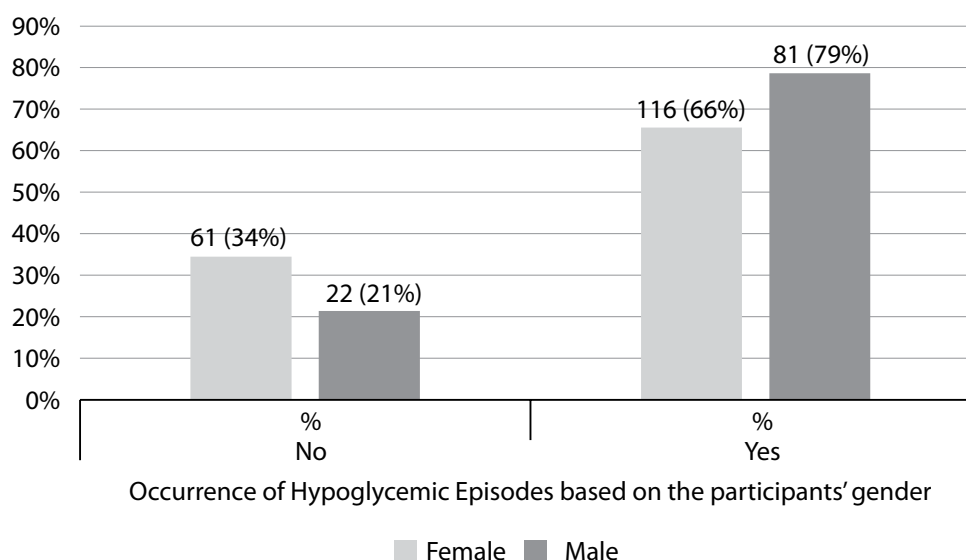
Item		n	%
Hypoglycemic Episodes Management	Glucagon injection	6	2.10%
	Treatment used for hypoglycemic episodes	28	10.00%
	Going to a medical care or emergency center	155	55.40%
	Using food	91	32.50%
	Using the 15-15 Rule	120	42.90%
	Have someone else helped you during hypoglycemia treatment	160	57.10%
	Yes	105	37.50%
	No	81	28.90%
	Changes in medications to treat hypoglycemic episodes	13	4.60%
	Reduce the dose of hypoglycemic medications	81	28.90%
	Used the same dose of hypoglycemic medications	30	10.70%
	I did not use medication	93	33.20%
	Consult a physician, about the procedure followed to treat episodes of hypoglycemia	32	11.40%
	Changed diabetic medications	125	44.60%
	Reduced the dose of diabetic drugs	42	15.00%
	Maintained the same drugs	43	15.40%
	I didn't consult a physician	195	69.60%
Diabetes Management Regimen	Diabetic management, compliance with diabetic medications regularly	144	51.40%
	A little	97	34.60%
	Most days	39	13.90%
	Everyday	136	48.60%
	Diabetic management, compliance to diabetic diet	105	37.50%
	A little	39	13.90%
	Most days	105	37.50%
	Everyday	39	13.90%
	Diabetic management, compliance with exercising regularly	39	13.90%

than 0.001 was obtained for participants' gender, living region, marital status, and educational level. This underscores a highly significant association between the occurrence of hypoglycemic episodes and participants' gender, living area, marital status, and educational level.

Upon examination of Figure 2, a conspicuous observation emerges—nearly three-fourths (79%) of male par-

ticipants experienced hypoglycemia, whereas only 66% of female participants encountered such episodes. This discrepancy highlights a significantly higher percentage of hypoglycemic episodes among male participants in comparison to their female counterparts.

Concerning participants' educational levels, a discernible pattern emerges in the context of hypoglycemia

**Figure 2.** Relationship between experienced hypoglycemia episodes among the participants and their gender (N=280)

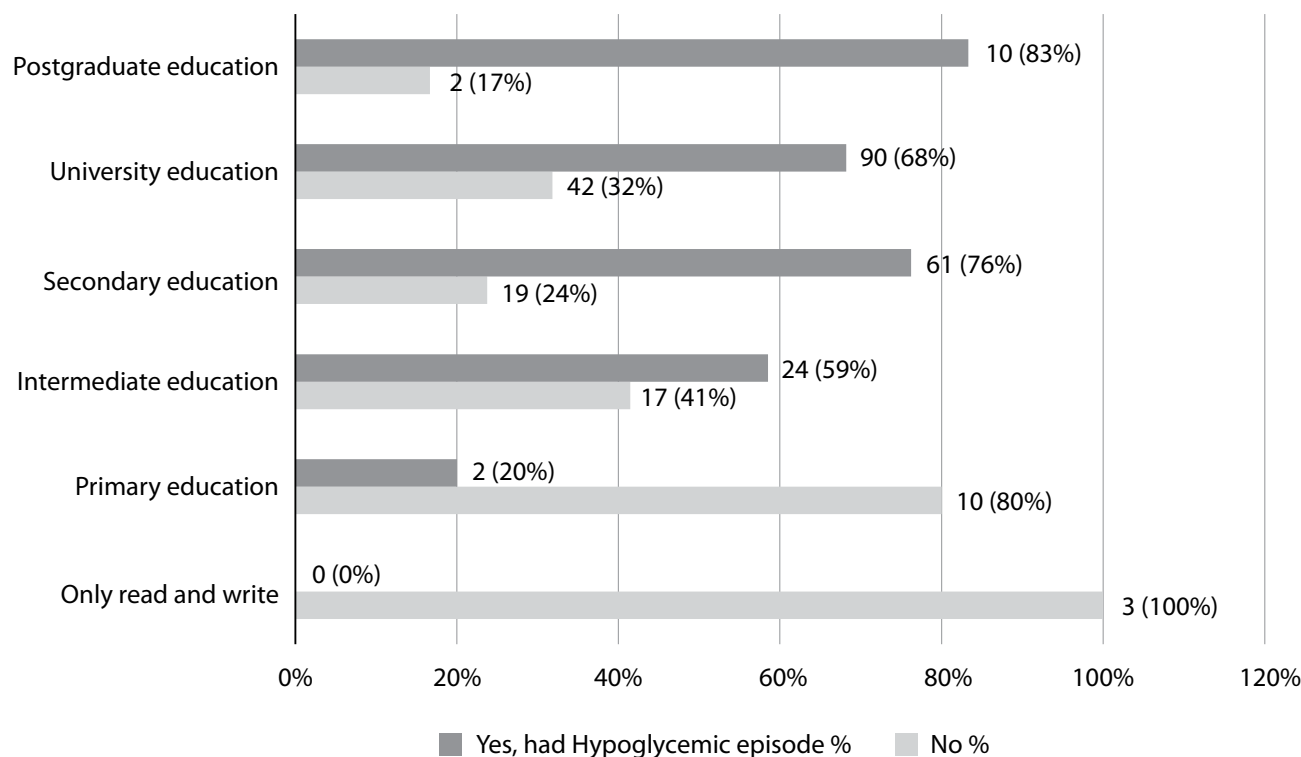


Figure 3. Experience of hypoglycemic episodes to participants' educational level (N=280)

experiences. Among non-educated participants with basic literacy skills, none reported experiencing hypoglycemia. Similarly, 80% of participants with primary education did not encounter hypoglycemia. However, among participants with intermediate education, 59% reported experiencing hypoglycemia, and for those with secondary education, the percentage increased to 76%. Among participants with a university education, 68% reported hypoglycemia, with the percentage rising to 83% among those with postgraduate education.

Figure 3 distinctly illustrates a trend where a higher percentage of participants with elevated educational levels (secondary education, university education, and postgraduate education) reported experiencing hypoglycemia compared to those with lower educational levels (non-educated individuals, participants with primary education, or intermediate education).

Table 5 presents information concerning the occurrence of hypoglycemic episodes based on participants' living place and marital status. The chi-square test results demonstrate a significant association between the occurrence of hypoglycemia and both the participants' living region and marital status (Asymp. Sig. = 0.000).

Among participants residing in rural regions, a staggering 93% reported experiencing hypoglycemia, whereas only 68% of participants living in urban areas encountered such episodes. Regarding marital status, 78.5% of single participants experienced hypoglycemia, with a slightly lower percentage of 72.7% among divorced participants. Interestingly, among married participants, the percentage dropped further to 62%. The table clearly indicates a significantly lower proportion of married participants experiencing hypoglycemic episodes compared to single and divorced participants.

Table 5. Relationship between experienced hypoglycemia episodes among the participants and their living region and marital status (N=280)

		Experienced hypoglycemia episode				Total n	Chi-Square	Asymp. Sig.
		No		Yes				
		n	%	n	%			
Region	Urban	81	47%	171	68%	252	179.200 ^a	.000**
	Rural	2	8%	26	93%	28		
	Total	83	42%	197	70%	280		
Marital status	Single	29	21.5%	106	78.5%	135	108.950 ^b	.000**
	Married	51	38%	83	62%	134		
	Divorced	3	27.3%	8	72.7%	11		
	Total	83	30	197	70%	280		

** Significant at <0.01

DISCUSSION

Sample representativity

The findings of the present study contribute valuable insights into hypoglycemic episodes and their associated factors among individuals with type 1 diabetes in Unaizah City. Concerning insulin regimens and the prevalence of chronic diseases among type 1 diabetic clients, the fact that 68% of participants utilized fast and long-acting insulin suggests the widespread adoption of this insulin regimen in the type 1 diabetic population. This observation aligns with prior research indicating the necessity of fast-acting insulin for postprandial glucose control and long-acting insulin for basal glucose control [21]. It is essential to emphasize, however, that the optimal insulin regimen may vary based on individual patient characteristics and needs.

The noteworthy usage of insulin pumps by 19% of participants underscores the significance of this alternative to multiple daily injections in the selected patients. Research has demonstrated that insulin pump therapy can enhance glycemic control, improve quality of life, and lead to reduced HbA1c levels and fewer hypoglycemic episodes [22]. It is imperative to acknowledge that insulin pump therapy may not be universally suitable, necessitating close monitoring and adequate training for safe and effective use.

Regarding the prevalence of chronic diseases among type 1 diabetic patients, the findings indicate that hypertension is the predominant comorbidity, affecting 30.71% of participants. This aligns with existing research highlighting the heightened risk of hypertension in individuals with diabetes, attributed to factors such as insulin resistance, obesity, and dyslipidemia [23]. Hypertension further complicates diabetes management and elevates the risk of cardiovascular complications.

In the current study, the identification of a high insulin dose as the most common cause of hypoglycemia resonates with previous research. While insulin is integral to diabetes treatment, improper dosing, whether excessive or inadequately balanced with food intake and physical activity, can lead to hypoglycemia. Existing literature emphasizes the role of insulin dosing education and self-management in preventing hypoglycemic episodes [24].

The utilization of both blood glucose level measurements and symptom awareness by the majority of participants for identifying hypoglycemic episodes constitutes a significant finding. This implies that patients actively monitor their blood glucose levels and possess awareness of hypoglycemia symptoms, a crucial aspect in the early detection and prompt management of such episodes. Prior research has underscored that frequent blood glucose monitoring can mitigate the risk of hypoglycemia and enhance glycemic control in diabetic patients [25].

Among the reported symptoms during hypoglycemic episodes, sweating (23%) and shivering/tremor (24%) emerged as the most prevalent. This aligns with earlier research identifying sweating, shakiness, and palpitations as common manifestations of hypoglycemia [14]. It is noteworthy that hypoglycemia symptoms may vary among individuals and may not always be apparent, particularly in patients with recurrent episodes.

The occurrence of hypoglycemic episodes at different times of the day for a majority of participants, as evidenced

in the present study, emphasizes the unpredictable nature of hypoglycemia and its potential impact on daily activities and quality of life. Research has indicated that recurrent hypoglycemia can lead to impaired cognitive function, reduced quality of life, and increased healthcare costs [26].

Regarding the strategies adopted by diabetic patients to address hypoglycemia, the majority of participants sought to ascertain the cause before initiating treatment. This aligns with prior research emphasizing the importance of identifying the cause of hypoglycemia to prevent recurrence and effectively manage it in the future [27]. This underscores the significance of patient education and awareness regarding potential causes such as insulin dosing errors, delayed or missed meals, and physical hyperactivity.

The finding that more than one-fourth of participants in the current study reduced their medication dose to manage hypoglycemia is consistent with previous research. Adjusting the dose of glucose-lowering medication is a common strategy, particularly in cases of medication dosing errors [28]. However, it is crucial to recognize that reducing medication doses may lead to hyperglycemia with negative health consequences. Therefore, patients should consult their healthcare providers before making any adjustments to their medication regimens.

The outcome of the current study, wherein the majority of participants reported consistent adherence to daily diabetic medications, is encouraging. Medication adherence stands as a pivotal element in diabetes management. Previous research has indicated that suboptimal medication adherence can lead to inadequate glycemic control, elevated healthcare costs, and an augmented risk of diabetes-related complications [29]. Hence, the high reported adherence to medication usage in this study is a positive indication, suggesting that participants recognize the significance of medication adherence and are dedicated to effectively managing their diabetes.

Conversely, the study revealed lower adherence to diabetic diet and regular exercise. Complying with lifestyle modifications, including dietary and exercise regimens, can prove challenging for many patients. Factors such as lack of motivation, insufficient social support, and limited knowledge about healthy lifestyle practices can contribute to this diminished adherence. Prior research has demonstrated that interventions such as education, goal setting, and social support can enhance adherence to lifestyle modifications among diabetic patients [30].

In this study, nearly three-fourths of male participants reported experiencing hypoglycemia, whereas a significantly lower proportion of female participants reported similar episodes. A recent investigation by Sarteau, Kahkoska [31] has also identified a higher prevalence of hypoglycemia in males with type 1 diabetes compared to females. Nevertheless, the reasons for this gender disparity remain unclear and may stem from diverse factors such as variations in insulin sensitivity, sex hormones, or behavioral aspects. Studies have posited that males may face an elevated risk of hypoglycemia due to heightened insulin requirements, increased physical activity, and less frequent monitoring of blood glucose levels [31].

The finding that a higher percentage of participants with advanced educational levels have experienced hypoglycemia in comparison to those with lower educational

levels is intriguing. Several explanations may be considered to comprehend this phenomenon. One plausible explanation is that individuals with higher educational levels may be engaged in more demanding and stressful occupations, thereby increasing their susceptibility to hypoglycemia. Research has illustrated the impact of stress on blood sugar levels, and those with more demanding jobs may encounter heightened stress levels routinely [32]. Additionally, individuals with higher educational levels may have greater access to unhealthy food options, such as fast food or highly processed snacks, potentially heightening their risk of developing hypoglycemia.

An alternative explanation for the higher incidence of hypoglycemia among individuals with higher educational levels could be associated with their older age, exposing them to more age-related risks. Moreover, individuals with advanced education may be more inclined to adopt health-seeking behaviors, such as regular blood sugar monitoring and strict adherence to prescribed diet and medication regimens. This heightened awareness of their health may increase the probability of testing and detecting hypoglycemic episodes promptly.

The observation that a greater percentage of participants residing in rural areas have experienced hypoglycemia compared to their urban counterparts implies potential disparities in healthcare access and resources between these settings. Rural regions often face a shortage of healthcare providers and resources in comparison to urban areas, potentially resulting in reduced diabetic follow-up and delayed diagnosis and treatment of hypoglycemia, thereby increasing its severity. Additionally, limited access to healthy food options in rural areas may contribute to the development of hypoglycemia.

The identification that a higher percentage of single and divorced participants have experienced hypoglycemia compared to their married counterparts may be elucidated by differences in lifestyle factors. Single or divorced individuals may be more prone to engaging in risky behaviors, such as skipping meals or consuming unhealthy food, elevating their risk of hypoglycemia. Additionally, they may experience less social and family support, impacting their ability to effectively manage diabetes and prevent hypoglycemia. These findings diverge from a recent Saudi study that found no significant difference in hypoglycemia based on gender, educational level, or geographic distribution of diabetic patients [33]. Consequently, further research is necessary to corroborate these findings and explore the underlying factors influencing the relationship between rural and urban living and marital status with the incidence of hypoglycemic episodes among type 1 diabetic patients.

Limitations of the research

Limitations of the current research include the utilization of a convenience sampling technique from a single geographical area in Saudi Arabia, posing a primary threat to the study's generalizability. Additionally, it is crucial to acknowledge that the findings are reliant on self-reports from participants, introducing the potential for recall bias and limiting the generalizability to the broader diabetic population. Consequently, further studies employing objective measures of hypoglycemia are imperative to validate these findings.

Directions for further research

In future research, it is recommended to conduct more robust studies using a comparative research design taking more in-depth information from type-1 diabetic patients around Saudi Arabia and considering a larger sample size.

CONCLUSION

In conclusion, healthcare providers must tailor treatment plans to meet the unique needs of each diabetic patient, taking into account the causes of hypoglycemic episodes and coexisting conditions. The majority of participants, who utilized both blood glucose level measurements and symptoms to identify hypoglycemic episodes, underscore the vital role of patient education and awareness. Proper insulin dosing education, meal planning, and self-monitoring of blood glucose levels are crucial in preventing hypoglycemia.

This study emphasizes the imperative for enhanced patient education and guidance from healthcare providers to improve the management of potential hypoglycemic episodes. Healthcare providers should educate patients on identifying the causes of hypoglycemia, adjusting medication doses, adhering to a diabetic diet, and monitoring blood glucose levels. Promoting patient empowerment and active participation in hypoglycemia management is paramount.

The lower reported adherence to the diabetic diet and exercise underscores the necessity for targeted interventions to enhance lifestyle modifications. Healthcare providers should recognize the association between diabetic patients' gender, residential location, educational level, and marital status with hypoglycemic episodes. Efforts to improve access to healthy food options and promote healthy lifestyle behaviors can help reduce the incidence of hypoglycemia across all populations, irrespective of geographical location or marital status.

RECOMMENDATIONS

Healthcare providers should consider the potential impact of hypoglycemia on patient outcomes, including cognitive function and quality of life. Effective management strategies should be implemented to prevent or minimize hypoglycemic episodes, involving adjustments to medication regimens, promotion of regular meal planning and physical activity, and comprehensive patient education on hypoglycemia prevention and management.

Further research is necessary to identify specific barriers to adherence in this population and develop interventions accordingly. Moreover, more research is needed to enhance the understanding of the causes and management of hypoglycemia, especially in high-risk populations. Investigating the reasons behind differences in hypoglycemia prevalence and risk factors related to gender, marital status, education, and residential area is crucial. Detailed studies are needed to explore these differences and provide insights into tailored management approaches.

The impact of social support on diabetes management should be considered, with patients encouraged to build strong support networks. Healthcare providers should also be mindful of potential disparities in healthcare access and resources between rural and urban areas. Striving for

equitable care for patients in all settings is essential, ensuring that appropriate resources and support are available to address hypoglycemia effectively, especially for type 1 diabetics.

OTHER INFORMATION

The source of financing. No funding was received by the researchers for this research.

Conflicts of interests. The researchers declare that no conflicts of interest exist for this research work.

Participation of authors. Sara Khalifah Saleh Aldekheel- contribution to data collection, drafted the paper, and reviewed the manuscript;

Mahmoud Abdel Hameed Shahin-contribution to the concept or study design, performed the statistical analyses, and edited the manuscript.

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

Acknowledgments. We express sincere gratitude to the diabetic patients in Unaizah City who participated in this study by filling out the questionnaire. Their valuable input and willingness to share their experiences and insights greatly contributed to the research. We also extend heartfelt appreciation to the Albassam Diabetic Center at King Saud Hospital for their cooperation and support throughout the study.

REFERENCES

- Agrawal S, Makuch S, Drózd M, et al. The Impact of Hypoglycemia on Patients with Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Analysis. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11: 626. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11030626>
- Muche EA, Mekonen BT. Hypoglycemia prevention practice and its associated factors among diabetes patients at university teaching hospital in Ethiopia: Cross-sectional study. *PLoS One* 2020; 15: e0238094. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238094>
- Ortiz MR. Hypoglycemia in Diabetes. *The Nursing clinics of North America* 2017; 52: 565-574. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.07.006>
- Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, et al. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Frontiers in endocrinology* 2017; 8: 6. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00006>
- Gonzalez C, Monti C, Pinzon A, et al. Prevalence of hypoglycemia among a sample of sulfonylurea-treated patients with Type 2 diabetes mellitus in Argentina: The real-life effectiveness and care patterns of diabetes management (RECAP-DM) study. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* 2018; 65: 592-602
- Hamdy O. Hypoglycemia. https://emedicine.medscape.com/article/122122-overview?icd=login_success_email_match_norm (2021)
- Torimoto K, Okada Y, Hajime M, et al. Risk Factors of Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Study Based on Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 603-612. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0017>
- Shafiee G, Mohajeri-Tehrani M, Pajouhi M, et al. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *Journal of diabetes and metabolic disorders* 2012; 11: 17. doi: <https://doi.org/10.1186/2251-6581-11-17>
- Yale JF, Paty B, et al. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Hypoglycemia. *Can J Diabetes* 2018; 42 Suppl 1: S104-S108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.010>
- Sun C-A. The experience and the meaning of hypoglycemia to Cambodian diabetes patients: A qualitative study conducted in Phnom Penh, Cambodia. University of Oslo, 2014
- Kallem VR, Pandita A and Gupta G. Hypoglycemia: when to treat? *Clinical Medicine Insights: Pediatrics* 2017; 11: 1179556517748913
- Kahsay H, Fantahun B, Nedi T, et al. Evaluation of Hypoglycemia and Associated Factors among Patients with Type 1 Diabetes on Follow-Up Care at St. Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia. *J Diabetes Res* 2019; 2019: 9037374. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/9037374>
- Deedwania P. Dangers of Hypoglycemia in Cardiac Patients With Diabetes: Time to Switch to Safer, Newer Drugs. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1787-1789. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2138>
- Elsherbiny A, Alali H, Alamer Z, et al. The incidence of hypoglycemia and its risk factors among diabetic patients in the Eastern Province of Saudi Arabia. *International Journal of Medicine in Developing Countries* 2021; 5: 614-621. doi: <https://doi.org/10.24911/ijmdc.51-1609148506>
- Khadori R. Type 2 Diabetes Mellitus Treatment & Management, <https://emedicine.medscape.com/article/117853-treatment> (2022, accessed 29 Dec 2022)
- Dean A, Sullivan K, Soe M. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version., https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm (2013, accessed 15 Mar, 2023)
- Etikan I, Musa SA, Alkassim RS. Comparison of convenience sampling and purposive sampling. *American journal of theoretical and applied statistics* 2016; 5: 1-4
- Kesmodel US. Cross-sectional studies-what are they good for? *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2018; 97: 388-393
- IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows. 23.0 ed.: Armonk, NY: IBM Corp, 2015
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects, <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (2018, accessed April 14, 2020)
- Senior P, Hramiak I. Fast-Acting Insulin Aspart and the Need for New Mealtime Insulin Analogues in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Canadian Perspective. *Canadian journal of diabetes* 2019; 43: 515-523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.01.004>
- McAdams BH, Rizvi AA. An Overview of Insulin Pumps and Glucose Sensors for the Generalist. *Journal of clinical medicine* 2016; 5: 5. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm5010005>
- Abdelbagi O, Musa IR, Musa SM, et al. Prevalence and associated factors of hypertension among adults with diabetes mellitus in northern Sudan: a cross-sectional study. *BMC cardiovascular disorders* 2021; 21: 1-7
- Geller AI, Shehab N, Lovegrove MC, et al. National estimates of insulin-related hypoglycemia and errors leading to emergency department visits and hospitalizations. *JAMA Internal Medicine* 2014; 174: 678-686. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.136>
- Alagiakrishnan K, Mereu L. Approach to managing hypoglycemia in elderly patients with diabetes. *Postgraduate Medicine* 2010; 122: 129-137. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2010.05.2150>
- Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *The American journal of medicine* 2014; 127: S17-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.004>
- Bonds DE, Kurashige EM, Bergenstal R, et al. Severe hypoglycemia monitoring and risk management procedures in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *The American journal of cardiology* 2007; 99: 80i-89i. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.03.026>
- Sircar M, Bhatia A, Munshi M. Review of hypoglycemia in the older adult: clinical implications and management. *Canadian journal of diabetes* 2016; 40: 66-72
- Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient preference and adherence* 2016; 10: 1299-1307. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S106821>
- Miller TA, Dimatteo MR. Importance of family/social support and impact on adherence to diabetic therapy. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 2013; 6: 421-426. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S36368>
- Sartean AC, Kahkoska AR, Crandell J, et al. More hypoglycemia not associated with increasing estimated adiposity in youth with type 1 diabetes. *Pediatric Research* 2023; 93: 708-714. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-022-0129-1>
- Sancini A, Ricci S, Tomei F, et al. Work related stress and blood glucose levels. *Annali di igiene: medicina preventiva e di comunita* 2017; 29: 123-133. doi: <https://doi.org/10.7416/ai.2017.2139>
- AlTowayan A, Alharbi S, Aldehami M, et al. Awareness Level of Hypoglycemia Among Diabetes Mellitus Type 2 Patients in Al Qassim Region. *Cureus* 2023; 15

AUTHORS INFO

***Mahmoud A. Shahin**, BSN, MSN, PhD, Associate Professor of Medical-Surgical and Critical Care Nursing, Nursing Department, Prince Sultan Military College of Health Sciences, Al Amal, Dhahran 34313, KSA; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5145-3702>; ResearcherID: HJH-8298-2023; Scopus Author ID: 57219535767; e-mail: mshahein@psmchs.edu.sa, mahmood81us@yahoo.com

Sara K. Aldekheel, BSN, MSN, Diabetes Educator at Diabetes Center, King Saud Hospital, Unaizah, Qassim Health Cluster, KSA; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5515-9484>; e-mail: ucs9983@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Aldekheel S.K.S., Shahin M.A.S. Эпизоды гипогликемии среди пациентов с диабетом 1 типа в Унайзе, Саудовская Аравия: причины, лечение и связанные с ними факторы // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 69-80. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13112>

TO CITE THIS ARTICLE:

Aldekheel SKS, Shahin MAS. Hypoglycemic episodes among type 1 diabetic patients in Unaizah, Saudi Arabia: causes, management, and associated factors. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):69-80. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13112>

СИНДРОМ ПИЩЕВЫХ ЭКСЦЕССОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ



© Е.Г. Старостина*, М.В. Ананян

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

Синдром пищевых эксцессов (СПЭ) — самый частый вид расстройств приема пищи, встречающийся в эндокринологической практике: им страдают от 5 до 66% пациентов с ожирением, обращающихся к врачу для снижения массы тела, 10–25% пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и более 70% больных СД2 с морбидным ожирением. СПЭ серьезно затрудняет эффективное лечение СД2 и ожирения, оставаясь в большинстве случаев не диагностированным и не леченным. В обзоре обсуждаются диагностические критерии СПЭ и их эволюция за последние три десятилетия, нейробиохимические, генетические и психологические компоненты его патогенеза, а также возможная роль СПЭ как нового фактора риска СД2. Проанализированы доступные для эндокринолога варианты медикаментозной терапии, включая перспективы применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром пищевых эксцессов; компульсивное переедание; сахарный диабет 2 типа; ожирение.

BINGE EATING DISORDER: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL, PATHOPHYSIOLOGICAL, AND TREATMENT ASPECTS

© Elena G. Starostina*, Mariam V. Ananyan

Moscow Regional Clinical and Research Centre, Moscow, Russia

Binge eating disorder (BED) is the most prevalent type of eating disorders encountered in endocrinological practice, with 5 to 66% of obesity patients seeking for losing weight, 10 to 25% of patients with Type 2 diabetes mellitus, and above 70% of Type 2 patients with morbid obesity having BED. BED can seriously challenge the treatment for Type 2 diabetes and obesity, but remains underdiagnosed and undertreated in most cases. The review discussed diagnostic criteria of BED and their evolution during the last three decades, as well as neurochemical, genetic, and psychological components of its pathophysiology and potential role of BED as a new risk factor for Type 2 diabetes. We have also analyzed medical treatments available for an endocrinologist, including potential use of agonists of glucagone-like peptide 1 receptors.

KEYWORDS: binge eating disorder; compulsive overeating; type 2 diabetes mellitus; obesity.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на прогресс в лечении сахарного диабета (СД) и его осложнений, он остается серьезной медицинской и социально-экономической проблемой из-за лавинообразного роста числа пациентов [1]. Однако около 80% случаев СД 2 типа (СД2) можно предотвратить путем коррекции модифицируемых факторов риска, а именно — путем эффективной борьбы с ожирением за счет изменения образа жизни, рационального питания и усиления физической активности [2]. Эти же мероприятия лежат в основе лечения СД2: именно рациональное питание является основой достижения целей терапии СД2 по углеводному обмену, уменьшению массы тела (МТ), в меньшей степени — по липидному обмену [3, 4]. Соблюдению правил здорового питания пациентами может препятствовать множество факторов, среди которых — расстройства приема пищи (РПП). РПП — это класс серьезных расстройств различной степени тяжести с существенной (а среди некоторых категорий пациентов — очень высокой) распространенностью, неблагоприятно влияющих на физическое здоровье, качество жизни и нередко повышающих смертность [5, 6]. Целью

обзора является анализ данных об одной из самых частых разновидностей РПП — синдроме пищевых эксцессов (СПЭ), его эпидемиологии, этиопатогенезе, клиническом значении, включая влияние на возникновение и течение СД2, и возможных методах лечения. Мы сочли целесообразным проанализировать информацию за последние 25 лет, так как в этот период были сформулированы, а затем изменены четкие диагностические критерии данной патологии и она была выделена в самостоятельную нозологию. Поиск информации осуществляли в базах данных Pubmed, Medline, Google Scholar, Elibrary по указанным ключевым словам; в обзор включали преимущественно полнотекстовые публикации систематических обзоров и метаанализов, оригинальных исследований (в последнем случае — выполненные на выборках взрослых пациентов не менее 50 человек).

СИНДРОМ ПИЩЕВЫХ ЭКСЦЕССОВ: ЭВОЛЮЦИЯ ПОНЯТИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

СПЭ (англ. binge eating disorder, устар. синоним — компульсивное переедание, «пищевые запои») —

повторяющиеся эпизоды массивного переедания с невозможностью контролировать прием пищи, которые случаются с определенной частотой на протяжении определенного периода времени. Первое клиническое наблюдение пациентов с ожирением и эпизодами переедания с потерей волевого контроля над ними опубликовал в конце 50-х гг. XX века Stunkard [7]. В дальнейшем этот синдром получил условное название «компульсивное переедание» (англ. — compulsive overeating), однако его определение не было четким и критериальным. Это состояние вначале считали вариантом нервной булимии (НБ). Основным отличием булимического эпизода при НБ является компенсирующее (очистительное) поведение, направленное на расход потребленных калорий (рвота, интенсивная физическая нагрузка, прием слабительных, мочегонных, тиреоидных препаратов), нормальной или слегка избыточной МТ, в то время как пациенты с «компульсивным перееданием» не применяют компенсаторные мероприятия, и избыточное потребление пищи нередко становится причиной развития ожирения. Комппульсивное переедание имело и ряд других психопатологических характеристик, отличающих его от НБ, что не является предметом данного обзора. Следует подчеркнуть, что термин «компульсивное переедание» никогда не входил в официальные классификации, и позднее в зарубежной литературе от него отказались, заменив на binge eating disorder (дословный перевод — «расстройство с эпизодическим массивным перееданием», «расстройство пищевых запоев, или эксцессов»). Термин «СПЭ» представляется более точным, так как отражает основной признак данного состояния — приступообразное неконтролируемое патологическое влечение к приему пищи [8]. Тем не менее с учетом того, что во многих отечественных публикациях до сих пор используется словосочетание «компульсивное переедание» [9–12], в данном обзоре мы будем считать его синонимичным СПЭ.

Данный диагноз десятилетиями широко используется зарубежом и с 1997 г. присутствует в классификации психических расстройств DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), которая специалистами в этой области научных и клинических исследований используется чаще, чем МКБ [13, 14]. Что касается МКБ, то СПЭ вы-

делен в отдельную нозологию лишь в ее 11-й версии [15]; в проекте русского перевода МКБ-11 он обозначен как «патологическое переедание» [16]. На наш взгляд, такой перевод «binge eating disorder» не совсем точен, так как понятие патологического переедания гораздо шире: к нему относится не только СПЭ, но и синдром ночной еды, и постоянные формы психогенного переедания, не имеющие характеристик «пищевых запоев», т.е. приступов. В настоящее время критерии диагноза СПЭ по DSM-V, принятые в 2013 г., представлены в табл. 1.

Таким образом, для СПЭ характерны именно эпизоды, или приступы, переедания, которые продолжаются не более 2 часов; в этом его принципиальное отличие от постоянных форм переедания. В предыдущей версии DSM-IV количественный критерий пищевых эксцессов был более строгим: для постановки диагноза они должны были возникать не менее 2 дней в неделю на протяжении 6 месяцев [13], отсюда отчасти и различия в показателях распространенности данного состояния, полученных с применением старых и новых критериев [17]. DSM-V рекомендует оценивать степень тяжести СПЭ как легкую (1–3 эпизода в неделю), среднетяжелую (4–7 эпизодов), тяжелую (8–13 эпизодов) и крайне тяжелую (≥ 14 эпизодов в неделю) [14].

Критерии диагностики СПЭ в МКБ-11 очень близки к таковым в DSM-V, но несколько менее структурированы и не выделяют степеней тяжести. Кроме того, в МКБ-11 специально обговаривается, что нечастые эпизоды переедания, обусловленные культуральными особенностями (например, приуроченные к праздникам и иным событиям), не должны диагностироваться как СПЭ [16].

СПЭ отличается от НБ и нервной анорексии (НА) отсутствием стремления довести МТ до болезненного дефицита и соответствующего компенсирующего («очистительного») поведения, частым наличием ожирения и отсутствием искаженного восприятия собственного тела. Исследования последних лет выявили и существенные генетические и нейробиохимические особенности СПЭ, которые будут обсуждаться в соответствующих разделах. Наконец, как будет показано далее, СПЭ может играть важнейшую роль в развитии и течении СД2.

Таблица 1. Критерии диагноза синдрома пищевых эксцессов (binge eating disorder) [14]

Критерий 1	Повторные эпизоды переедания, для которых характерны оба признака: - поедание чрезмерного количества пищи за конкретное время (например, за 2 часа), т.е. объемы еды определенно больше тех, которые большинство людей потребили бы за аналогичный период времени в аналогичных обстоятельствах; - ощущение потери контроля над приемом пищи (субъективное ощущение неспособности остановиться или уменьшить потребление или контролировать вид пищи).
Критерий 2	Наличие не менее трех из пяти следующих симптомов: - более быстрая еда, чем обычно; - употребление еды вплоть до ощущения неприятного переполнения желудка; - еда без чувства физического голода; - еда в одиночестве из-за чувства стыда за потребляемое количество пищи; - презрение к себе, депрессия, чувство крайней вины после эпизода переедания.
Критерий 3	Значительный дистресс, связанный с перееданием.
Критерий 4	Пищевые эксцессы возникают в среднем не реже 1 раза в неделю на протяжении 3 месяцев.
Критерий 5	Переедание не сопровождается регулярным применением неадекватного компенсаторного («очистительного») поведения (вызывание рвоты, голодание, избыточная физическая активность).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ПИЩЕВЫХ ЭКСЦЕССОВ

СПЭ — самый частый вид РПП [18, 19]. Его распространенность в течение жизни среди населения составляет около 3% (диапазон 1–5–6%), причем в США и латиноамериканских странах выше, чем в Европе [20–26]. Таким образом, СПЭ встречается гораздо чаще НБ и НА [21, 22, 27, 28]. Как и все РПП, СПЭ более типичен для женщин, чем для мужчин [29], причем разница в частоте может достигать 12 раз. Так, в шести европейских странах его распространенность среди женщин и мужчин составила 1,9 и 0,3% соответственно [30], в США — 3,5 и 2,0% [20]. Метаанализ наиболее качественных в методологическом отношении исследований последних лет говорит о популяционной распространенности СПЭ 0,2–3,6% у женщин и 0,03–1,2% у мужчин [25]. Однако по сравнению с НА и НБ, которые не характерны для мужчин, случаи СПЭ у мужчин все же относительно часты.

Если оценивать распространенность СПЭ не среди населения в целом, а среди лиц с ожирением, то показатели сразу возрастают до 5,49 у женщин и 1,24% у мужчин, а среди лиц с морбидным ожирением — до 8,77 и 9,06% [31]. Более того, у тучных пациентов, обращающихся к врачу для снижения МТ, она достигает 17–30% [32–34]. Распространенность СПЭ, включая неполную форму, у кандидатов на бариатрические вмешательства варьирует от 4 до 66%, но и после таких операций пищевые эксцессы отмечаются у 6–64% пациентов, уменьшая положительный эффект процедуры и требуя реопераций [35–37]. Довольно высока распространенность СПЭ и у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (23%) [38], и с синдромом поликистозных яичников (17–23%) [18, 39].

СПЭ обычно начинается в молодом взрослом возрасте (18–20 лет), но может дебютировать и у подростков [20]. Однако если у последних СПЭ нередко носит преходящий характер [26], то у взрослых он персистирует или рецидивирует [25]. В молодом возрасте частота спонтанной годичной ремиссии СПЭ может достигать 100%, но рецидивы развиваются не менее чем в 33% случаев; примерно у такого же процента (28%) субпороговая клиническая картина СПЭ превращается в ярко выраженную, при этом, в отличие от других РПП, нередко случаи персистирования и даже дебюта СПЭ в старшем взрослом и пожилом возрасте [40]. Средняя продолжительность непрерывного течения СПЭ у взрослых составляет 14–16 лет [26]. Частичной ремиссией СПЭ считается уменьшение частоты эпизодов переедания до менее одного в неделю на достаточно длительное время, которое, однако, четко не определено [14].

Исследований обусловленной СПЭ смертности все еще крайне мало. По существующим оценкам, стандартизованное отношение смертности равняется 1,5–1,8. Эти показатели отражают независимое влияние СПЭ на смертность, так как получены после коррекции на ожирение и ассоциированные с ним многочисленные заболевания, которые сами по себе повышают смертность [25, 26].

ЗАБОЛЕВАНИЯ, КОМОРБИДНЫЕ СИНДРОМУ ПИЩЕВЫХ ЭКСЦЕССОВ

Соматические заболевания, ассоциированные со СПЭ

СПЭ часто сопутствует ожирению [28]. Средний ИМТ у лиц со СПЭ составляет 33,9 кг/м² [41], вероятность ожирения у них в 3–6 раз выше [22], а морбидного ожирения — в 4,9 раза выше, чем у лиц без СПЭ [20]. Казалось бы, ожирением закономерно должно страдать большинство пациентов со СПЭ, однако это не совсем так. Крупные популяционные исследования показали, что ожирение на момент исследования имели лишь 42–71% лиц, которые в какой-то период жизни страдали СПЭ [18, 20]. Это может объясняться не только тем, что после спонтанной или терапевтической ремиссии СПЭ пациенты нормализовали МТ, но и, возможно, тем, что СПЭ приводит к ожирению не у всех, а лишь у лиц с генетической предрасположенностью; так, гены *FTO* и *MC4R* одновременно связаны как со СПЭ, так и независимо ассоциированы с ожирением [42, 43] (подробнее о генетических особенностях СПЭ см. далее).

Популяционные исследования показали высокую коморбидность СПЭ не только с ожирением, но и с артериальной гипертензией (31%), дислипидемией (15–27%), различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (17%), СД (14%), артритами (24%), нарушениями сна (29%) и общим плохим состоянием здоровья [19, 26]. Интересно, что высокую распространенность таких заболеваний, как СД, гипертензия, дислипидемия и т.д., у больных с СПЭ нельзя связать исключительно с ожирением: доказано самостоятельное негативное влияние СПЭ на метаболические и воспалительные маркеры сердечно-сосудистого риска. Так, при сравнении сопоставимых пар пациентов со СПЭ и без него (но все — с ожирением) оказалось, что у пациентов со СПЭ отмечаются более выраженные гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, более высокие гликемия, артериальное давление, уровни С-реактивного белка, СОЭ и лейкоцитов, а также уменьшение вариабельности сердечного ритма при стрессовой нагрузке [18, 44–47]. Эти биологические различия тучных лиц со СПЭ и без него обуславливают меньшую эффективность диетических и хирургических методов лечения ожирения при наличии СПЭ [18, 47]. Лица со СПЭ предпринимают многочисленные попытки снизить МТ, для них весьма характерно чередование периодов пищевых эксцессов с периодами жестких диетических ограничений, которые, в свою очередь, вновь сменяются неконтролируемым перееданием и прибавкой МТ — так называемый «кругооборот веса», или *weight cycling* [48].

Еще одна проблемная система у пациентов со СПЭ — желудочно-кишечный тракт. Независимо от степени ожирения, у них чаще, чем у лиц без СПЭ, отмечаются изжога, рефлюкс, дисфагия, метеоризм, боли в животе, императивные позывы на дефекацию, диарея и запоры [49]. Являются ли эти симптомы реакцией на большие объемы пищи, или как минимум отчасти представляют собой коморбидный синдром раздраженной кишки (психосоматические компоненты которого вполне могут быть ассоциированы со СПЭ), или же отражают изменение кишечной микробиоты при СПЭ, еще предстоит изучить. Пока можно говорить об аномалиях висцероцепции у пациентов со СПЭ, выражающихся в снижении

чувствительности к растяжению желудка с изменением его моторики [50]. Несмотря на избыточное потребление калорий, пациенты со СПЭ находятся в группе риска по дефициту белка, так как в их питании преобладают углеводы, особенно быстроусвояемые, и жиры [18].

Наиболее методологически тщательной в плане соматической коморбидности является работа Thornton и соавт. [51], которые оценили ассоциации между СПЭ и соматическими заболеваниями в национальных базах данных (9 350 человек) методом множественного регрессионного анализа с поправками на ожирение и, что отсутствовало в других работах, на анамнез психических расстройств (они также повышают риск определенных соматических заболеваний). Полученные результаты показали независимую связь СПЭ с СД (отношение шансов [ОШ] 5,8 [95% ДИ 3,6–9,4]), болезнями органов кровообращения (ОШ 1,6 [1,1–2,4]), опорно-двигательного аппарата (ОШ 1,5 [1,3–1,9]), кожи и подкожно-жировой клетчатки (ОШ 1,3 [1,1–1,6]), эндокринной системы (помимо СД) (ОШ 1,5 [1,1–1,5]) органов дыхания (ОШ 1,3 [1,1–1,5]) и травмами/отравлениями/экзогенными причинами заболеваемости и смертности (ОШ 1,1 [1,0–1,3]).

Наконец, у пациентов с ожирением и СПЭ более выражена идиопатическая внутричерепная гипертензия с сильными головными болями, однако не ясно, опосредована ли она тяжелой степенью ожирения или независимо ассоциирована со СПЭ [52]. Кроме того, у пациентов с СПЭ и ожирением закономерно повышен риск других заболеваний, ассоциированных с ожирением (некоторых онкологических, репродуктивных, таких как СПКЯ, бесплодие и нарушение менструального цикла, недержание мочи и т.д.); эти ассоциации с ожирением многократно описаны и не являются предметом настоящего обзора.

С учетом множества соматических коморбидностей, очевидно, что СПЭ значительно ухудшает качество жизни и повышает затраты медицинских ресурсов и финансов, в сравнении с таковыми у лиц без СПЭ [33].

Синдром пищевых эксцессов и сахарный диабет 2 типа

В силу высокой медицинской и социально-экономической значимости СД2 его потенциальная связь и взаимовлияние с СПЭ представляют особый интерес. Несмотря на то, что у больных СД2 СПЭ распространен намного больше, чем НА и НБ, этот вид РПП у больных СД парадоксальным образом изучен хуже всего, так как большинство исследований СПЭ были выполнены у пациентов с ожирением без СД2. В ряде работ с применением не самых точных диагностических методов распространенность СПЭ у больных СД2 оказалась относительно невысокой — 0,6–1,6% [53, 54]. В первом крупном многоцентровом исследовании различных РПП у больных СД именно СПЭ оказался преобладающим РПП при СД2, с пожизненной распространенностью 5,9% [55]. Однако большинство качественных исследований дают иные цифры: около 20% больных СД2 страдают каким-либо РПП, самым частым из которых является именно СПЭ [56]. Другие авторы приводят еще более высокие показатели распространенности СПЭ при СД2 — 10–25% [44, 46, 57–60]. В единственном отечественном исследовании СПЭ при СД2 пожизненная распространенность СПЭ, включая его неполную форму, состави-

ла 51,3%, при этом у женщин он наблюдался в 8,5 раза чаще, чем у мужчин [61]. Наконец, частота СПЭ у пациентов с СД2 и морбидным ожирением достигает 76,3%, что почти в два раза выше, чем при морбидном ожирении без СД2 (47,3%) [62]. Таким образом, среди психических нарушений у больных СД2 СПЭ по распространенности не уступает депрессивным и тревожным расстройствам, а возможно, и превосходит их.

Верно и обратное: распространенность СД2 у пациентов с СПЭ в 2,6–14 раз выше, чем у лиц без СПЭ [22, 46, 63]. Что крайне важно, в проспективных сравнительных исследованиях исходное наличие СПЭ значимо повышало будущую заболеваемость СД2 в 1,7–6,5 раза, причем независимо от других факторов, в том числе МТ [44, 46, 64]. В уже упоминавшемся ретроспективном отечественном исследовании у 76% пациентов пищевые эксцессы возникали раньше, чем СД2, а СД2 дебютировал в значимо более молодом возрасте, чем у пациентов, никогда не имевших СПЭ [61]. Все эти данные позволяют предполагать, что СПЭ может быть независимым фактором риска СД2 и что его неблагоприятный эффект может реализоваться помимо ожирения или в дополнение к нему. Для доказательства этого предположения необходимы проспективные сравнительные рандомизированные клинические исследования с оценкой заболеваемости СД2 на фоне лечения СПЭ и в отсутствие такого лечения.

Таким образом, связь СПЭ и СД2 может быть двусторонней. СПЭ может привести к СД2 по самоочевидному механизму «от ожирения к диабету», вследствие массивного перекармливания [60]. Однако эта гипотеза не объясняет, почему в многофакторном анализе найденное влияние СПЭ на заболеваемость и распространенность СД2 не зависело от МТ. Обратная последовательность — от СД2 к СПЭ — может иметь в своей основе резкие диетические ограничения, которые пациент с СД2 старается соблюдать для снижения МТ в соответствии с врачебными рекомендациями, но срывается и возвращается к неконтролируемому перекармливанию. Возможно, определенное значение может иметь и перекармливание при гипогликемиях [60]. Однако оба эти предположения не соответствуют тому факту, что СПЭ во многих случаях дебютирует раньше, чем СД2 [20, 26, 61].

Хотя все исследователи отмечают ассоциацию СПЭ с более выраженным ожирением у пациентов с СД2 [57, 60, 65], данные о влиянии СПЭ на контроль гликемии противоречивы. Некоторые работы указывают на закономерно более высокий уровень HbA_{1c} у больных СД2 со СПЭ [58, 61], другие отмечают влияние СПЭ на HbA_{1c} только при СД1 [60], в то время как третьи, включая систематический обзор, не обнаруживают различий этого показателя в зависимости от СПЭ [41, 54, 57, 65, 66]. Однако многие исследования HbA_{1c} у пациентов с СД2 со СПЭ и без него имели низкую статистическую мощность (малый размер выборки). Кроме того, в исследовании Crow и соавт., где различия в контроле гликемии в зависимости от СПЭ выявлено не было, пациенты со СПЭ получали большее число сахароснижающих препаратов, чем пациенты без СПЭ, что и может косвенно отражать более высокий HbA_{1c} в отсутствие интенсификации терапии [57].

Эндокринологи по опыту знают, что назначение инсулина часто сопровождается усилением аппетита,

поэтому можно было бы ожидать более частое наличие СПЭ у пациентов на инсулинотерапии. Однако в одном из немногих крупных исследований, где анализировали зависимость СПЭ от вида сахароснижающей терапии при СД2, разницы между пациентами, получающими и не получающими инсулин, не было. Однако больные на комбинированной терапии пероральными препаратами и инсулином чаще страдали СПЭ, чем те, кто находился только на инсулине [60]. Эти результаты выглядят противоречиво и требуют дальнейшего изучения.

Влияние СПЭ на острые и хронические осложнения СД не исследовано.

Психические расстройства, ассоциированные со СПЭ

Примерно треть пациентов со СПЭ страдает расстройствами личности (устар. — психопатии), чаще всего — тревожно-избегающим (18%) и пограничным (12–49%) [25, 67]. Высока и коморбидность с другими психическими расстройствами. Так, в национальном репрезентативном исследовании в США до 23% пациентов со СПЭ имели в анамнезе попытки суицида и почти у 94% в какой-то момент жизни имелись те или иные симптомы психических расстройств: у 70% — расстройств настроения, у 68% — злоупотребления психоактивными веществами (включая алкоголь), у 59% — тревожных расстройств и у 32% — посттравматического стрессового расстройства [25]. По другим данным, пожизненная распространенность психических расстройств у пациентов со СПЭ достигает 74% (расстройства настроения — 54%, тревожные — 37,1%, злоупотребление психоактивными веществами — 24,8%), а текущие психические расстройства обнаруживаются у 43% пациентов, при этом лидируют тоже депрессия (26,0%) и тревога (24,5%) [68]; все эти показатели существенно выше популяционных. Один из последних систематических обзоров показал, что частота биполярного аффективного расстройства у пациентов со СПЭ в 3,6 раза выше, чем у лиц без РПП, что может объясняться общим для двух заболеваний генетически и нейрохимически обусловленным нарушением регуляции аппетита, эмоций и контроля поведенческих реакций [69]. У пациентов со СПЭ отмечается более высокий риск послеродовой депрессии, а также сексуальной дисфункции, чем в отсутствие СПЭ [18, 70]. У пациентов с коморбидной депрессией СПЭ обычно протекает тяжелее, является независимым фактором риска суицида, при этом оба вида патологии реже дают ремиссию [71, 72].

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ПИЩЕВЫХ ЭКСЦЕССОВ

Патофизиология СПЭ изучена не до конца, сложна и представляет собой переплетение биологических, психологических и социальных факторов, приводящих к нарушению регуляции комплекса эмоциональных, когнитивных и поведенческих реакций, относящихся к приему пищи. Вкратце: основным патофизиологическим компонентом является дисфункция контроля импульсивного поведения, включающая нарушения в восприятии удовольствия/вознаграждения, способности к сдерживанию импульсов и эмоциональную дисрегуляцию [26].

Факторы риска

Многочисленные факторы риска СПЭ можно условно разделить на две группы.

1. Факторы риска, связанные с пациентом: генетические и иные биологические, например, особенности нейрорепсихического функционирования, наличие ожирения в детском возрасте, некоторые расстройства личности и настроения (импульсивность как личностная черта, пограничное расстройство личности, биполярное аффективное расстройство, депрессия), стереотипы поведения, занятия спортом высоких достижений.
2. Факторы риска окружающей среды: привычное переедание в семье, наличие психических расстройств у родителя, дисгармоничные детско-родительские отношения (восприятие родителями ребенка как полного, насмешки над весом ребенка, давление со стороны родителей с целью приема пищи, детские психотравмы/пренебрежительное отношение к ребенку/насилие и вызванные этим посттравматическое стрессовое расстройство и низкая самооценка), навязываемый обществом и средствами массовой информации социальный «идеал худобы» и недовольство своей внешностью, отсутствие продовольственной безопасности [73, 74]. Стрессовые события (разлука, потеря близких, несчастные случаи и т.д.) также типичны в ближайшем анамнезе пациентов со СПЭ, однако они не специфичны для него и столь же часто присутствуют у пациентов с другими видами РПП [75].

Психологические особенности

Несмотря на большое количество работ о роли различных особенностей психологического анамнеза и личностных характеристик в генезе РПП, исследований психологических причин и особенностей личности больных именно с СПЭ не так много. Изучение анамнестических факторов риска СПЭ выявило ассоциацию с психическими травмами детского возраста, разводом родителей, отсутствием родительской заботы, сексуальным насилием [27]. В сравнении со здоровыми контрольными испытуемыми, пациентам с СПЭ и другими РПП чаще присущи дисгармоничные личностные черты в виде преобладания мотивации избегания, импульсивности, низкой способности контролировать эмоции, тревоги, депрессии и паранойи, страха негативной оценки со стороны окружающих и связанной с этим социофобии, а также повышенной чувствительности к социальному вознаграждению [76].

Представляют интерес данные о возможной связи СПЭ с алекситимией — свойством личности, которое заключается в трудности в распознавании собственных чувств, их описании и внешне-ориентированном стиле мышления, косвенно отражающем бедность фантазии. Алекситимия имеет важное клиническое значение, так как тесно ассоциирована с целым рядом соматических и психических расстройств — эссенциальной гипертензией, функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, ожирением, РПП, посттравматическими стрессовыми и обсессивно-компульсивными расстройствами, депрессией и даже шизофренией [77, 78]. Хотя в одном из ранних небольших исследований связи

между алекситимией и СПЭ у пациентов с ожирением выявить не удалось [79], дальнейшие работы показали, что алекситимия может лежать в основе нарушения регуляции эмоций у больных с РПП, участвует в их развитии и является предиктором неблагоприятного исхода лечения РПП [80–83]. В метаанализе 5 исследований пациенты с СПЭ имели значимо более высокие баллы по Торонтской шкале алекситимии, чем здоровые контрольные лица [78]. Возможное участие алекситимии в генезе СПЭ и ее влияние на прогноз делает эту личностную характеристику перспективной целью для психотерапии данной категории пациентов [78, 82].

Типы пищевого поведения

В зависимости от факторов, провоцирующих переедание, выделяют 3 типа пищевого поведения (ПП): эмоциогенное (переедание во время эмоционального дискомфорта), экстернальное (переедание при воздействии внешних раздражителей — вида и запаха пищи, едящих людей, рекламы продуктов) и ограничительное (периоды ограничения приема пищи, которые пациент постоянно нарушает). Для оценки типов ПП используют Голландский опросник пищевого поведения (Dutch Eating Behaviour Questionnaire, DEBQ) [84]. Большинство исследований типов ПП выполнено у пациентов с ожирением без СД. Многие, хотя не все, авторы показали ассоциацию ожирения с ограничительным и эмоциогенным ПП [10, 85–87], причем в проспективном исследовании именно эмоциогенное ПП было одним из факторов риска развития ожирения [86, 88].

Что касается типов ПП у пациентов с СД, то зарубежные авторы не выявили различий в типах ПП между больными СД и здоровыми лицами, но подтвердили, что к прибавке МТ при СД приводит эмоциогенное и экстернальное ПП [89]. Отечественные исследования дали весьма разнородные результаты. Так, Панина Т.А. [90] описала, что при СД превалирует ограничительный тип ПП, экстернальный с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин с СД2, а эмоциогенный — только у женщин с СД2 и довольно редко (9%). По мнению этого автора, «самыми компенсированными по СД оказались пациенты с экстернальным типом нарушения ПП», однако приведенные в публикации [90] количественные показатели заставляют усомниться в наличии статистически значимых различий. Малая вероятность лучшего контроля гликемии у больных с экстернальным ПП косвенно подтверждается наличием прямой связи между экстернальным ПП и степенью ожирения [91]. В самом крупном отечественном исследовании у больных СД2 доминировал ограничительный тип ПП, который закономерно коррелировал с лучшим контролем гликемии, а экстернальный — как раз с худшим контролем гликемии [92]. О преобладании при СД2 экстернального, ограничительного и смешанных типов ПП сообщили несколько групп отечественных исследователей [93–96], другие же выявили преобладание эмоциогенного ПП [97, 98]. Различные варианты нарушений ПП обнаруживаются у 84,4–90% пациентов с СД2 и морбидным ожирением, при этом в 39–67% случаев имеет место сочетание трех типов ПП [96, 99], что, безусловно, делает соблюдение диеты проблемным для этой категории. Интересно, однако, что в исследовании Малолеткиной Е.С. [96] преоб-

ладание того или иного варианта нарушений ПП не влияло на качество контроля гликемии при СД2. Большая гетерогенность отечественных данных по типам ПП при СД2 связана не только с преимущественно малыми размерами выборок (кроме двух-трех работ), но и с попытками анализировать ПП в еще более малых подгруппах, разными критериями отбора пациентов, отсутствием в части работ информации об использованных статистических методах и низкой статистической мощностью выводов; в некоторых из них неправомерно объединялись пациенты с обоими типами СД, а значит, с разной патогенетической ролью ожирения и питания. Вот почему выводы, сделанные в этих исследованиях, можно считать лишь предварительными. Более того, типы ПП — это лишь частные пусковые факторы переедания, не тождественные клиническим диагнозам РПП. Нозологическая оценка РПП в отечественных исследованиях не проводилась, группа больных с клиническим диагнозом СПЭ не выделялась.

Что касается именно СПЭ, то у пациентов без СД он ассоциирован с эмоциогенным ПП и алекситимией [100, 101]. Длительное время считалось, что в основе СПЭ и других видов переедания лежит «заедание» отрицательных эмоций (так называемая «модель регуляции настроения с помощью переедания»), однако некоторые исследования оспаривают эту концепцию, ведь уменьшение отрицательных эмоций не может поддерживать СПЭ, который ведет, напротив, к усилению отрицательных эмоций [102]. Кроме того, у лиц с ожирением описана ассоциация переедания с экстернальным и ограничительным типами ПП [9, 103]. В единственном крупном исследовании типов ПП у 735 пациентов с СД2 и СПЭ были выявлены высокие баллы по всем трем типам ПП, коррелировавшие с более выраженным ожирением [60].

Генетические факторы

Чрезвычайный интерес и характерную особенность последних лет изучения СПЭ представляет изучение его генетики. Близнецовые и масштабные геномные исследования показали, что СПЭ имеет выраженную тенденцию к накоплению в семьях независимо от ожирения и общей или разной среды пребывания, с наследуемостью в среднем около 57% (от 30 до 77%) [104]. Вероятность развития СПЭ в 2,2 раза выше, если хотя бы один близкий родственник страдает им [105]. Выявляются все новые гены и полиморфизмы, ассоциированные с СПЭ (табл. 2). Их спектр значительно отличается от полиморфизмов, специфичных для других РПП, что подтверждает правомочность выделения СПЭ как отдельной нозологии. Интересно, что в формировании НБ и СПЭ участвуют разные полиморфизмы генов рецепторов дофамина и серотонина (соответственно, *DRD2* и *SLC6A4*) [106]. С СПЭ ассоциированы и два полиморфизма генов рецепторов дофамина, обуславливающие повышенную чувствительность к вознаграждению, т.е. чувству удовольствия, приносимого приемом пищи [74, 107].

В последнем и наиболее крупном на сегодня полногеномном исследовании у 77 574 африканцев и 285 138 европеоидов были выявлены не зависящие от МТ ассоциации СПЭ с локусами генов *HFE*, *MCHR2*,

Таблица 2. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с синдромом пищевых эксцессов (по [74, 107, 108])

Гены	Полиморфизм (аллель)	Функция/кодируемый белок
Допаминергические		
DRD2	rs6277, rs1800497, rs2283265, Taq1A, C957T	Рецептор дофамина D2
ANKK1	Rs1800497 (Taq1A)	Повторный и киназный домен анкирина 1
COMT	Val158Met	Катехол-О-метилтрансфераза
DAT1	Rs2270912, Rs2863130	Дофаминовый транспортер 1
Серотонинергические		
SLC6A4	5-HTTLPR	Серотониновый транспортер
Опиатные		
OPRM1	Rs1799971 (118A/G), A118G	μ
Прочие		
GHRL	Rs696217	Грелин
MC4R	Ile251Leu	Рецептор меланокортина 4
NR3C1	rs6198	Глюкокортикоидный рецептор
BNDF	Rs6265 (Val66Met)	Мозговой нейротрофический фактор
FTO	rs1558902	ИМТ, масса жировой ткани

LRP11 и APOE, установлены общая наследственность СПЭ и ряда нейropsychологических личностных характеристик [109]. Гипотеза о генетической ассоциации СПЭ с некоторыми личностными характеристиками высказывалась и ранее. Так, в исследовании на однойцевых близнецах женского пола более высокая частота пищевых эксцессов коррелировала с теми же генетическими факторами, с которыми связаны такие личностные черты, как невротичность и совестливость [110].

Нейробиологические и нейроэндокринные аномалии

У лиц с утраченным контролем над потреблением пищи (что характерно не только для СПЭ) обнаружены более низкие уровни адипонектина и активного грелина натошак, патологический ответ грелина, холецистокинина и PYY на прием пищи и более высокие уровни лептина [26, 111]. Это предполагает сниженный ответ на сигналы насыщения, что и может способствовать развитию неконтролируемых эпизодов переедания.

Исследования с функциональной МРТ головного мозга у пациентов с СПЭ показали, что в патогенезе пищевых эксцессов участвуют: 1) гипоталамус, регулирующий потребление пищи, стимулированное гормонами кишечника; 2) нейротрансмиттерные системы ЦНС, в первую очередь дофаминовая система вознаграждения мозга, опиатергическая система получения удовольствия от еды, в меньшей степени — серотонин-, норадреналин- и глутаматергические системы; 3) корковые зоны, обеспечивающий ингибирующий контроль поведения. Три эти домена активируются во время пищевых эксцессов и отражают импульсивность с изменением чувствительности системы вознаграждения и ингибирующего контроля поведения. Кроме того, они играют роль в снижении способности больных с СПЭ к принятию решений и худшей когнитивной гибкости [26, 73, 112]. В свою очередь когнитивная дисфункция может сопровождаться более тяжелыми проявлениями СПЭ [113].

Кишечная микробиота

Гипотезы о ее возможной роли при СПЭ включают изменения кишечной флоры, которые могут повлиять на выбор пищи организмом хозяина, влияние короткоцепочечных жирных кислот, синтезируемых кишечными бактериями, на регуляцию аппетита, а также эффекты оси «кишечник — головной мозг» на настроение, в котором потребление пищи становится одним из способов регуляции [114–116]. Однако хорошо контролируемых крупных клинических исследований кишечного микробиома при СПЭ почти не проводилось [26].

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА ПИЩЕВЫХ ЭКСЦЕССОВ

Диагноз СПЭ зарубежом ставится менее 3–10% пациентов, соответствующее лечение назначается еще реже [19, 25, 26]. Хотя СПЭ тесно ассоциирован с ожирением, снижение МТ более не считается главной целью лечения СПЭ; согласно современным клиническим рекомендациям, она заключается именно в полном устранении или уменьшении частоты пищевых эксцессов [117–120]. Помимо снижения МТ, к вторичным целям лечения относят уменьшение симптомов расстройств настроения, других психологических симптомов, улучшение показателей метаболизма и качества жизни [26].

Исторически первым методом лечения СПЭ были различные виды психотерапии, в первую очередь когнитивно-поведенческой [23, 26, 121]. Психотерапия направлена на формирование навыков контроля пищевых эксцессов, осознание их психологических причин и пусковых факторов, повышение переносимости дистресса и способности к выражению эмоций.

В комбинации с психотерапией или в качестве альтернативы ей может использоваться медикаментозная терапия. Ее теоретическое обоснование и механизм действия основаны на общности многих путей регуляции приема

пищи и настроения и других психических процессов. При СПЭ, ожирении, а также при сопутствующих им психических расстройствах, в первую очередь депрессии, тревоге и ряде других, обнаруживаются нарушения обмена серотонина, норадреналина и дофамина, а также других нейротрансмиттерных систем ЦНС, включая опиатную и эндоканнабиноидную [26, 122]; эти системы и могут являться мишенями медикаментозной терапии. Как минимум одно рандомизированное исследование у больных с СПЭ проведено со следующими фармакологическими классами и препаратами: антидепрессанты второго поколения (бупропион и его комбинация с антагонистом опиатных рецепторов налтрексоном, циталопрам, эсциталопрам, дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин, сертралин, вортиоксетин, атомоксетин (применяется для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности), психостимуляторы (армодафинил¹, лиздексамфетамин¹, метилфенидат), противосудорожные (ламотриджин, топирамат, зонисамид), препараты для лечения ожирения (фенфлурамин², орлистат, сибутрамин, римонабант²) и другие (пиколинат хрома, баклофен, акампросат, да-сотралин²) [123, 124]. Однако показание к применению «лечение СПЭ» зарегистрировано FDA только у производного амфетамина — лиздексамфетамина [23], который в России не используется; все остальные препараты изучаются и применяются при СПЭ в режиме off-label. Близкое (но не идентичное) СПЭ показание «нервная булимия» официально зарегистрировано у флуоксетина.

Крупные систематические обзоры и метаанализы плацебо-контролируемых исследований [26; 121, 123] показали, что антидепрессанты примерно вдвое превосходят плацебо в плане купирования СПЭ и симптомов сопутствующих психических расстройств, а психостимуляторы и противосудорожные препараты — в плане купирования СПЭ, положительной динамики МТ и состава тела. Комбинированное применение психотерапии и медикаментозной терапии СПЭ может дать лучшие результаты, чем каждое вмешательство по отдельности [23, 124]. Однако в связи с многочисленными методологическими недочетами и ограничениями большинство исследований психотерапии и медикаментозной терапии имеют низкий или средний уровень доказательности [23].

Перспективным классом препаратов для лечения СПЭ, возможно, станут агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1) [126]. Они обладают центральными и периферическими механизмами влияния на аппетит и потребление пищи и восприятие удовольствия от нее [127]. В возникновении гипофагии при стимуляции рецепторов ГПП1 участвуют центры пищевого поведения в гипоталамусе и заднем мозге, мезолимбическая система вознаграждения (вентральные отделы гиппокампа) и некоторые отделы переднего мозга, например, медиальные участки префронтальной коры [126, 128], и это как раз те отделы ЦНС, которые вовлечены в патогенез СПЭ. СПЭ характеризуется нарушением процесса насыщения и повышением чувствительности к получению удовольствия от пищи, поэтому можно предположить, что арГПП1 уменьшат удовольствие от еды и тем самым переядание [126]. И действительно, лираглутид и семаглутид уменьшают

тягу к пище и отдельные симптомы РПП у пациентов с ожирением [125, 129] и с СД2 [130], но в этих исследованиях пациенты не имели клинического диагноза СПЭ. Работ по применению арГПП1 именно при СПЭ очень немного. В небольшом открытом рандомизированном исследовании лираглутид уменьшал симптомы субклинического СПЭ у пациентов с ожирением [131]. В ретроспективном когортном исследовании у пациентов со среднетяжелым и тяжелым СПЭ монотерапия семаглутидом была более эффективной в плане уменьшения симптомов СПЭ, чем монотерапия топираматом, лиздексамфетамином и комбинированная терапия семаглутидом с каждым из этих препаратов [132].

Следует подчеркнуть, что проведено всего одно исследование медикаментозной терапии СПЭ у больных СД2. В пилотном открытом проспективном рандомизированном исследовании у 60 больных СД2 со СПЭ дулаглутид обеспечивал лучший контроль пищевых эксцессов, МТ и HbA_{1c}, чем гликлазид, хотя выбор препарата сравнения выглядит недостаточно обоснованным (оба препарата добавляли к фоновой терапии метформином) [133].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СПЭ чрезвычайно часто встречается в практике эндокринолога, особенно у тучных пациентов с СД2. Он остается не диагностированным и не леченным в подавляющем большинстве случаев. Без его выявления и устранения невозможно достичь одной из главных целей ведения этих пациентов — снижения и поддержания МТ [125]. Поскольку пациент обычно стыдится пищевых эксцессов и редко первым сообщает о них врачу [135, 136], для выявления этого расстройства необходимо задать пациенту прямые вопросы о его стиле питания в соответствии с критериями СПЭ, приведенными в начале обзора. Этот опрос не представляет трудности для эндокринолога, поэтому диагностика СПЭ как таковая не требует консультации психиатра. Большинство эндокринологов уже имеют опыт применения таких препаратов, как сибутрамин или флуоксетин, для лечения ожирения, поэтому представляется вполне возможным их назначение эндокринологами и для коррекции СПЭ. Перспективно в этом плане может быть и тестовое применение арГПП1, хотя их роль в лечении СПЭ еще предстоит оценить. Осторожную надежду на возрастание доступности психологического консультирования и психотерапии пациентов с СПЭ можно высказать в связи с недавним решением МЗ РФ о создании кабинетов медико-психологического консультирования в учреждениях первичного звена [137]. Повышение осведомленности эндокринологов о СПЭ и его роли при ожирении и СД2 — непереносимое условие повышения эффективности лечения этих пациентов.

В научном плане СПЭ у пациентов с ожирением и/или СД2 представляет большое поле для изучения. Подавляющее большинство исследований СПЭ было выполнено на относительно молодых пациентах (20–40 лет) преимущественно женского пола, причем без СД2, в то время как распространенность СПЭ среди лиц более старшего возраста и имеющих сопутствующие заболевания практически неизвестна. Сохраняются противоречия в плане влияния СПЭ на состояние

¹ В России не зарегистрирован.

² Разработка препарата прекращена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Старостина Е.Г. — концепция обзора, поиск, анализ и интерпретация литературных данных, написание и редактирование текста; Ананян М.В. — поиск, анализ и интерпретация литературных данных, написание текста. Оба автора одобрили финальную версию рукописи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

1. IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. <https://diabetesatlas.org>
2. Khan TA, Field D, Chen V, et al. Combination of multiple low-risk lifestyle behaviors and incident Type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care*. 2023;46(3):643-656. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-1024>
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск // Сахарный диабет. — 2022. — Т. 24. — №15. — С. 1–148. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. On behalf of the American Diabetes Association. Obesity and weight management for the prevention and treatment of Type 2 diabetes: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S128-S139. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S008>
5. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014;13(2):153-160. doi: <https://doi.org/10.1002/wps.20128>
6. Чуркин А.А., Мартюшов А.Н. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. М.: Триада-X, 1999. — 232 стр.
7. Stunkard AJ. Eating patterns and obesity. *Psychiatr Q*. 1959;33:284-295. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01575455>
8. Старостина Е.Г. Расстройства приема пищи: клинико-эпидемиологические аспекты и связь с ожирением // *Врач*. — 2005. — №2. — С. 28–30
9. Вахмистров А.В. Нарушения пищевого поведения при церебральном ожирении (клинико-психологическое и электрофизиологическое исследование). Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2002 г.
10. Вознесенская Т.Г., Посохов С.И., Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2001. — Т. 12. — С.19–24
11. Лифинцева А.А., Новикова Ю.Ю., Караваева Т.А., Фомичева М.В. Психосоциальные факторы компульсивного переедания: метааналитическое исследование // *Обзор психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2019. — №3. — С. 19-27. doi: <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-3-19-27>
12. Исакова Д.Н., Петров И.М., Евгеньева Е.А. и др. Оценка расстройств пищевого поведения у пациентов с метаболическими нарушениями. *Человек. Спорт. Медицина*. 2023. — Т.23. - №2. – С.91-98. doi: <https://doi.org/10.14529/hsm230211>
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association; 2000. Published Online:1 Apr 2006. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.152.8.1228>
14. American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
15. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2f%2fentity%2f1673294767>
16. МКБ-11. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейропсихического развития. Статистическая классификация. — М.: «КДУ», «Университетская книга». — 2021. — 432с. — doi: <https://doi.org/10.31453/kdu.ru.91304.0143>
17. Cossrow N, Pawaskar M, Witt EA, et al. Estimating the prevalence of binge eating disorder in a community sample from the United States: Comparing DSM-IV-TR and DSM-5 Criteria. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(8):e968-74. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP15m10059>
18. Wassenaar E, Friedman J, Mehler PS. Medical complications of binge eating disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2019;42: 275–286 doi: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.01.010>
19. Citrome L. Binge eating disorder revisited: what's new, what's different, what's next. *CNS Spectr*. 2019;24(S1):4-13. doi: <https://doi.org/10.1017/S1092852919001032>
20. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2007;61(3):348-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.040>
21. Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(4):406-14. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0282-y>
22. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry*. 2013;73(9):904-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.020>
23. Brownley KA, Berkman ND, Peat CM, et al. Binge-Eating Disorder in Adults. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016; 165(6): 409–420. doi: <https://doi.org/10.7326/M15-2455>
24. Kolar DR, Rodriguez DL, Chams MM, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Psychiatry*. 2016 Nov;29(6):363-71. doi: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000279>
25. Keski-Rahkonen A. Epidemiology of binge eating disorder: prevalence, course, comorbidity, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(6):525-531. doi: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000750>
26. Giel KE, Bulik CM, Fernandez-Aranda F, et al. Binge eating disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):16. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00344-y>
27. Micali N, Martini MG, Thomas JJ, et al. Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. *BMC Med*. 2017;15(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0766-4>
28. Udo T, Grilo CM. Prevalence and Correlates of DSM-5-Defined Eating Disorders in a Nationally Representative Sample of U.S. Adults. *Biol Psychiatry*. 2018;84(5):345-354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.03.014>
29. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavalacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(5):1402-1413. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy342>

30. Preti A, de Girolamo G, Vilagut G, et al. ESEMeD-WMH Investigators. The epidemiology of eating disorders in six European countries: results of the ESEMeD-WMH project. *J Psychiatr Res.* 2009;43(14):1125–1132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.04.003>
31. Duncan AE, Ziobrowski HN, Nicol G. The prevalence of past 12-month and lifetime DSM-IV eating disorders by BMI category in US men and women. *Eur Eat Disord Rev.* 2017;25(3):165–171. doi: <https://doi.org/10.1002/erv.2503>
32. Dawes AJ, Maggard-Gibbons M, Maher AR, et al. Mental health conditions among patients seeking and undergoing bariatric surgery: a meta-analysis. *JAMA.* 2016;315:150–163. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.18118>
33. Agh T, Kovács G, Supina D, et al. Epidemiology, health-related quality of life and economic burden of binge eating disorder: a systematic literature review. *Eat Weight Disord.* 2015;20:1–12. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-014-0173-9>
34. McCuen-Wurst C, Ruggieri M, Allison KC. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. *Ann NY Acad Sci.* 2018;1411(1):96–105. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13467>
35. Conceicao EM, Utzinger LM, Pisetsky EM. Eating disorders and problematic eating behaviours before and after bariatric surgery: characterization, assessment and association with treatment outcomes. *Eur Eat Disord Rev.* 2015; 23(6):417–425. doi: <https://doi.org/10.1002/erv.2397>
36. Williams GA, Hawkins MAW, Duncan J, et al. Maladaptive eating behavior assessment among bariatric surgery candidates: evaluation of the Eating Disorder Diagnostic Scale. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(7):1183–1188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.03.002>
37. Brethauer SA, Kothari S, Sudan R, et al. Systematic review on reoperative bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(5):952–972. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.02.014>
38. Zhang J, Abbasi O, Malevanchik L, et al. Pilot study of the prevalence of binge eating disorder in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):664–669. doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0200>
39. Lee I, Cooney LG, Saini S, et al. Increased risk of disordered eating in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2017;107(3):796–802. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.014>
40. Stice E, Marti CN, Rohde P. Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women. *J Abnorm Psychol.* 2013;122:445–457. doi: <https://doi.org/10.1037/a0030679>
41. Abbott S, Dindol N, Tahrani AA, Piya MK. Binge eating disorder and night eating syndrome in adults with type 2 diabetes: a systematic review. *J Eat Disord.* 2018;6:36. doi: <https://doi.org/10.1186/s40337-018-0223-1>
42. Micali N, Field AE, Treasure JL, Evans DM. Are obesity risk genes associated with binge eating in adolescence? *Obesity.* 2015;23(8):1729–1736. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21147>
43. Qasim A, Mayhew AJ, Ehtesham S, et al. Gain-of-function variants in the melanocortin 4 receptor gene confer susceptibility to binge eating disorder in subjects with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2019;20(1):13–21. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12761>
44. Hudson JL, Lalonde JK, Coit CE, et al. Longitudinal study of the diagnosis of components of the metabolic syndrome in individuals with binge-eating disorder. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(6):1568–1573. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29203>
45. Messerli-Burgy N, Engesser C, Lemmenmeier E, et al. Cardiovascular stress reactivity and recovery in bulimia nervosa and binge eating disorder. *Int J Psychophysiol.* 2010;78(2):163–168
46. Raevuori A, Suokas J, Haukka J, et al. Highly increased risk of type 2 diabetes in patients with binge eating disorder and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2015;48(6):555–562. doi: <https://doi.org/10.1002/eat.22334>
47. Succurro E, Segura-García C, Ruffo M, et al. Obese patients with a binge eating disorder have an unfavorable metabolic and inflammatory profile. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(52):e2098
48. Pacanowski CR, Linde JA, Faulconbridge LF, et al. Look AHEAD Research Group. Psychological status and weight variability over eight years: Results from Look AHEAD. *Health Psychol.* 2018;37(3):238–246. doi: <https://doi.org/10.1037/hea0000547>
49. Cremonini F, Camilleri M, Clark MM, et al. Associations among binge eating behavior patterns and gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Int J Obes.* 2009;33(3):342–353. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.272>
50. Khalsa SS, Berner LA, Anderson LM. Gastrointestinal interoception in eating disorders: charting a new path. *Curr Psychiatry Rep.* 2022; 24(1): 47–60. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01318-3>
51. Thornton LM, Watson HJ, Jangmo A, et al. Binge-eating disorder in the Swedish national registers: Somatic comorbidity. *Int J Eat Disord.* 2017;50(1):58–65. doi: <https://doi.org/10.1002/eat.22624>
52. Raggi A, Curone M, Bianchi Marzoli S, et al. Impact of obesity and binge eating disorder on patients with idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia.* 2017; 37(3):278–283. doi: <https://doi.org/10.1177/0333102416640514>
53. Allison KC, Crow SJ, Reeves RR, et al. Binge eating disorder and night eating syndrome in adults with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(5):1287–1293. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.150>
54. García-Mayor R, García-Soidán F, Salgado Barreira A. Prevalence of eating disorders in individuals with Type 2 diabetes: a cohort comparison of patients and controls. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes Reports.* 2017;04(01), e7–e9. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-103347>
55. Herpertz S, Wagener R, Albus C, et al. Diabetes mellitus and eating disorders: a multicenter study on the comorbidity of the two diseases. *J Psychosom Res.* 1998;44(3/4):503–515. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(97\)00274-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(97)00274-2)
56. Harris SR, Carrillo M, Fujioka K. Binge-eating disorder and Type 2 diabetes: a review. *Endocr Pract.* 2021;27:158–164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.10.005>
57. Crow S, Kendall D, Praus B, Thuras P. Binge eating and other psychopathology in patients with type II diabetes mellitus. *Int J Eat Disord.* 2001;30(2):222–226. doi: <https://doi.org/10.1002/eat.1077>
58. Papelbaum M, de Oliveira Moreira R, Coutinho WF, et al. Does binge-eating matter for glycemic control in type 2 diabetes patients? *J Eat Disord.* 2019;7:30. doi: <https://doi.org/10.1186/s40337-019-0260-4>
59. Claro AE, Palanza C, Mazza M, et al. Evaluation of the prevalence of the most common psychiatric disorders in patients with type 2 diabetes mellitus using the patient health questionnaire: results of the cross-sectional «DIA2PSI» study. *Acta Diabetol.* 2023;60(2):247–255. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01993-x>
60. Huisman SD, Hendriekx C, Bot M, et al. Prevalence, associations and health outcomes of binge eating in adults with type 1 or type 2 diabetes: Results from Diabetes MILES - The Netherlands. *Diabet Med.* 2023;40(1):e14953. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14953>
61. Пузырева Н.В., Старостина Е.Г. Синдром пищевых эксцессов как фактор риска сахарного диабета 2 типа? // *Материалы V Всероссийского диабетологического конгресса.* Москва, 23–26 мая 2010. — С. 118
62. Shakeri Z, Mardali F, Azizabadi Farahani M, et al. Comparison of eating disorders and eating behaviors in adults with and without type 2 diabetes prior to bariatric surgery. *J Eat Disord.* 2022;10(1):107. doi: <https://doi.org/10.1186/s40337-022-00623-9>
63. De Jonge P, Alonso J, Stein DJ, et al. Associations between DSM-IV mental disorders and diabetes mellitus: a role for impulse control disorders and depression. *Diabetologia.* 2014;57(4):699–709. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3157-9>
64. Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Medina-Inojosa JR, Florez H. Are eating disorders risk factors for Type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *Curr Diab Rep.* 2017;17(12):138. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0949-1>
65. Nicolau J, Simó R, Sanchis P, et al. Eating disorders are frequent among type 2 diabetic patients and are associated with worse metabolic and psychological outcomes: results from a cross-sectional study in primary and secondary care settings. *Acta Diabetol.* 2015;52(6):1037–1044. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0742-z>
66. Çelik S, Kaya Y, Akçakaya R, et al. Correlation of binge eating disorder with level of depression and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2015;37(2):116–119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.11.012>
67. Friberg O, Martinussen M, Kaiser S, et al. Personality disorders in eating disorder not otherwise specified and binge eating disorder: a meta-analysis of comorbidity studies. *J Nerv Ment Dis.* 2014;202(2):119–125. doi: <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000080>
68. Grilo CM, White MA, Masheb RM. DSM-IV psychiatric disorder comorbidity and its correlates in binge eating disorder. *Int J Eat Disord.* 2009;42(3):228–234. doi: <https://doi.org/10.1002/eat.20599>
69. Thiebaut S, Godart N, Radon L, et al. Crossed prevalence results between subtypes of eating disorder and bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Encephale.* 2019;45(1):60–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.06.001>

70. Mazzeo SE, Slof-Op't Landt MCT, Jones I, et al. Associations among postpartum depression, eating disorders, and perfectionism in a population-based sample of adult women. *Int J Eat Disord.* 2006;39(3):202–211. doi: <https://doi.org/10.1002/eat.20243>
71. Baek JH, Kim K, Hong JP, et al. Binge eating, trauma, and suicide attempt in community adults with major depressive disorder. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198192. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198192>
72. Lydecker JA, Grilo CM. Psychiatric comorbidity as predictor and moderator of binge-eating disorder treatment outcomes: an analysis of aggregated randomized controlled trials. *Psychol Med.* 2021 Apr 14;1–9. doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291721001045>
73. Agüera Z, Lozano-Madrid M, Mallorquí-Bagué N, et al. A review of binge eating disorder and obesity. *Neuropsychiatr.* 2021;35(2):57–67. doi: <https://doi.org/10.1007/s40211-020-00346-w>
74. Barakat S, McLean SA, Bryant E, et al. National Eating Disorder Research Consortium; Touyz S, Maguire S. Risk factors for eating disorders: findings from a rapid review. *J Eat Disord.* 2023;11(1):8. doi: <https://doi.org/10.1186/s40337-022-00717-4>
75. Degortes D, Santonastaso P, Zanetti T, et al. Stressful life events and binge eating disorder. *Eur Eat Disord Rev.* 2014;22(5):378–382. doi: <https://doi.org/10.1002/erv.2308>
76. Farstad SM, McGeown LM, von Ranson KM. Eating disorders and personality, 2004–2016: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2016;1(46):91–105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.04.005>
77. Старостина Е.Г., Тэйлор Г.Д., Квилти Л.К. и др. Торонтская шкала алекситимии (20 пунктов): валидизация русскоязычной версии на выборке терапевтических больных // *Социальная и клиническая психиатрия.* — 2010. — №4. — С. 31–38
78. Westwood H, Kerr-Gaffney J, Stahl D, Tchanturia K. Alexithymia in eating disorders: Systematic review and meta-analyses of studies using the Toronto Alexithymia Scale. *J Psychosom Res.* 2017;99:66–81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.06.007>
79. De Chouly De Lenclave MB, Florequin C, Bailly D. Obesity, alexithymia, psychopathology and binge eating: a comparative study of 40 obese patients and 32 controls. *Encephale.* 2001;27(4):343–350
80. Van Strien T, Ouwens MA. Effects of distress, alexithymia and impulsivity on eating. *Eat Behav.* 2007;8(2):251–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2006.06.004>
81. Brewer R, Cook R, Cardi V, et al. Emotion recognition deficits in eating disorders are explained by co-occurring alexithymia. *R. Soc. Open Sci.* 2015;2:140382. doi: <https://doi.org/10.1098/rsos.140382>
82. Pinna F, Sanna L, Carpiniello B. Alexithymia in eating disorders: therapeutic implications. *Psychol. Res. Behav. Manag.* 2015;8:1–15. doi: <https://doi.org/10.2147/PRBM.S52656>
83. Conti C, Di Nardo M, Lanzara R, et al. Improvement in binge eating and alexithymia predicts weight loss at 9-month follow-up of the lifestyle modification program. *Eat Weight Disord.* 2023;28(1):30. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-023-01560-5>
84. Van Strien T, Frijters JER, Bergers GPA, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int J Eating Disorders.* 1986;5(2):295–315. doi: [https://doi.org/10.1002/1098-108X\(198602\)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T)
85. Burton P, Smit HJ, Lightowler HJ. The influence of restrained and external eating patterns on overeating. *Appetite.* 2007;49(1):191–197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2007.01.007>
86. Van Strien T, Herman CP, Verheijden MW. Eating style, overeating, and overweight in a representative Dutch sample. Does external eating play a role? *Appetite.* 2009;52(2):380–387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.11.010>
87. Benbaibache H, Saidi H, Bounihi A, Koceir EA. Emotional and external eating styles associated with obesity. *J Eat Disord.* 2023;11(1):67. doi: <https://doi.org/10.1186/s40337-023-00797-w>
88. Van Strien T, Herman CP, Verheijden MW. Eating style, overeating and weight gain. A prospective 2-year follow-up study in a representative Dutch sample. *Appetite.* 2012 Dec;59(3):782–789. doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.08.009>
89. Van de Laar F, van de Lisdonk EH, Lucassen P, et al. Eating behaviour and adherence to diet in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2006;23(7):788–794. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01885.x>
90. Панина Т.А. Оценка пищевого поведения у больных сахарным диабетом // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2018;3(24):129–130
91. Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Комаржина О.Н. Анализ пищевого поведения больных сахарным диабетом и ожирением // *Ожирение и метаболизм.* 2008;3:27–30. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5334>
92. Демичева Т.П., Смирнова Е.Н. Особенности нарушений пищевого поведения у больных сахарным диабетом 2 типа // *Доктор.Ру.* 2023;22(4):36–39. doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-4-36-39>
93. Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И., Веденская Т.П. Особенности пищевого поведения пациентов с сахарным диабетом // *Терапевтический архив.* 2012;84(12):71–75
94. Ахмадуллина Г.И., Курникова И.А. Анализ пищевого поведения и качества жизни пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов / В сб.: Сахарный диабет в XXI веке — время объединения усилий: материалы VII Всероссийского диabetологического конгресса. Москва, 24–28 февраля 2015 года. М.: УП Принт, 2015. — С. 224
95. Тихоненко Е.В., Цой У.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю. Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и индексом массы тела выше 35 кг/м² // *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(1):30–38. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018130-38>
96. Малолеткина Е.С. Инсулиноterapia у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и морбидным ожирением: базис-болюсная схема против режима прандиальных инъекций. Автореферат дисс.... канд.мед.наук. Москва, 2022.
97. Бурлачко Я.О., Дударева В.А., Дударева Л.А. и др. Анализ пищевого поведения у больных сахарным диабетом 2 типа // *Вопросы питания.* 2016;85(2, приложение):70
98. Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В. Пищевое поведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа и полиморфизм гена рецептора меланокортина // *PMЖ. Медицинское обозрение.* — 2020; 4(6):318–323
99. Амосова М.В., Гурова О.Ю., Глинкина И.В. и др. Инсулиноterapia при сахарном диабете 2 типа у пациентов с морбидным ожирением: факторы эффективной компенсации нарушений углеводного обмена // *PMЖ.* 2020;11:30–34
100. Pinaquy S, Chabrol H, Simon C, et al. Emotional eating, alexithymia, and binge-eating disorder in obese women. *Obes Res.* 2003;11(2):195–201. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2003.31>
101. Ricca V, Castellini G, Lo Sauro C, et al. Correlations between binge eating and emotional eating in a sample of overweight subjects. *Appetite.* 2009;53(3):418–421. doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.07.008>
102. Haedt-Matt AA, Keel PK, Racine SE, et al. Do emotional eating urges regulate affect? Concurrent and prospective associations and implications for risk models of binge eating. *Int J Eat Disord.* 2014;47(8):874–877. doi: <https://doi.org/10.1002/eat.22247>
103. Schulz S, Laessle RG. Associations of negative affect and eating behaviour in obese women with and without binge eating disorder. *Eat Weight Disord-St.* 2010;15(4):E287–E293. doi: <https://doi.org/10.1007/BF0325311>
104. Javaras KN, Laird NM, Reichborn-Kjennerud T, et al. Familiality and heritability of binge eating disorder: results of a case-control family study and a twin study. *Int J Eat Disord.* 2008;41(2):174–179. doi: <https://doi.org/10.1002/eat.20484>
105. Thornton LM, Mazzeo SE, Bulik CM. The heritability of eating disorders: methods and current findings. In: Adan RAH, Kaye WH, editors. *behavioral neurobiology of eating disorders.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. pp. 141–56
106. Nicoletti CF, Delfino HBP, Ferreira FC, et al. Role of eating disorders-related polymorphisms in obesity pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(1):115–125. doi: <https://doi.org/10.1007/s1154-019-09489-w>
107. Manfredi L, Accoto A, Couyoumdjian A, Conversi D. A systematic review of genetic polymorphisms associated with binge eating disorder. *Nutrients.* 2021;13:848. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13030848>
108. Donato K, Ceccarini MR, Dhuli K, et al. Gene variants in eating disorders. Focus on anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge-eating disorder. *J Prev Med Hyg.* 2022;63(2) Suppl 3:E297–E305. doi: <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.253.2772>
109. Burstein D, Griffen TC, Therrien K, et al. Genome-wide analysis of a model-derived binge eating disorder phenotype identifies risk loci and implicates iron metabolism. *Nat Genet.* 2023;55(9):1462–1470. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01464-1>

110. Koren R, Munn-Chernoff MA, Duncan AE, et al. Is the relationship between binge eating episodes and personality attributable to genetic factors? *Twin Res Hum Genet.* 2014;17(2):65–71. doi: <https://doi.org/10.1017/thg.2013.92>
111. Yu Y, Fernandez ID, Meng Y, et al. Gut hormones, adipokines, and pro- and anti-inflammatory cytokines/markers in loss of control eating: A scoping review. *Appetite.* 2021;166:105442. doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105442>
112. Kessler RM, Hutson PH, Herman BK, Potenza MN. The neurobiological basis of binge-eating disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;63:223–238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.013>
113. Grant JE, Chamberlain SR. Neurocognitive findings in young adults with binge eating disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2020;24:71–76. doi: <https://doi.org/10.1080/13651501.2019.1687724>
114. Glennly EM, Bulik-Sullivan EC, Tang Q, et al. Eating disorders and the intestinal microbiota: Mechanisms of energy homeostasis and behavioral influence. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19:51. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0797-3>
115. Herman A, Bajaka A. The role of the intestinal microbiota in eating disorders - bulimia nervosa and binge eating disorder. *Psychiatry Res.* 2021;300:113923. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113923>
116. Rantala MJ, Luoto S, Krama T, Krams I. Eating disorders: an evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Front Psychol.* 2019;10:2200. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02200>
117. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Eating Disorders: recognition and treatment Full guideline, 2017. <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng69/evidence/full-guideline-pdf-161214767896>>
118. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) (Hrsg.), Deutsche Gesellschaft für Essstörungen (DGESS), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) S-3 Leitlinie Diagnostik und Behandlung der Essstörungen, (2018). <https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-026L_S3_Esstoeerung-Diagnostik-Therapie_2020-03.pdf>
119. Hay P, Chinn D, Forbes D, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014;48(11):977–1008. doi: <https://doi.org/10.1177/0004867414555814>
120. Hilbert A, Hoek HW, Schmidt R. Evidence-based clinical guidelines for eating disorders: international comparison. *Curr Opin Psychiatry.* 2017;30:423–437. doi: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000360>
121. Monteleone AM, Pellegrino F, Croatto G, et al. Treatment of Eating Disorders: a systematic meta-review of meta-analyses and network meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022; 142: 104857
122. Старостина Е.Г. Лечение расстройств приема пищи, сопровождающихся ожирением // *Врач.* — 2005. — №4. — С. 58–61
123. Hilbert A, Petroff D, Herpertz S, et al. Meta-analysis of the efficacy of psychological and medical treatments for binge-eating disorder. *J Consult Clin Psychol.* 2019;87(1):91–105. doi: <https://doi.org/10.1037/ccp0000358>
124. Heal DJ, Smith SL. Prospects for new drugs to treat binge-eating disorder: Insights from psychopathology and neuropharmacology. *J Psychopharmacol.* 2021; 36(6):680–703. doi: <https://doi.org/10.1177/02698811211032475>
125. Chao AM, Wadden TA, Walsh OA, et al. Effects of Liraglutide and Behavioral Weight Loss on Food Cravings, Eating Behaviors, and Eating Disorder Psychopathology. *Obesity (Silver Spring)* 2010;27: 2005–2010. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22653>
126. McElroy SL, Mori N, Guerdjikova AI, Keck PE. Would glucagon-like peptide-1 receptor agonists have efficacy in binge eating disorder and bulimia nervosa? A review of the current literature. *Medical Hypotheses.* 2018;111:90–93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.12.029>
127. Reddy IA, Stanwood GD, Galli A. Moving beyond energy homeostasis: new roles for glucagon-like peptide-1 in food and drug reward. *Neurochem Int.* 2014;73:49–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.10.003>
128. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: Unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(10):R885–895. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00520.2015>
129. Wharton S, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. *Obesity.* 2023;31(3):703–715. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23673>
130. Di Folco U, Vallecorsa N, Nardone MR, et al. Effects of semaglutide on cardiovascular risk factors and eating behaviors in type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2022;59(10):1287–1294. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01936-6>
131. Robert SA, Rohana AG, Shah SA, et al. Improvement in binge eating in non-diabetic obese individuals after 3 months of treatment with liraglutide — a pilot study. *Obes Res Clin Pract.* 2015;9(3):301–304. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.03.005>
132. Richards J, Bang N, Ratliff EL, et al. Successful treatment of binge eating disorder with the GLP-1 agonist semaglutide: a retrospective cohort study. *Obes Pillars.* 2023;7:100080. doi: <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2023.100080>
133. Da Porto A, Casarsa V, Colussi G, et al. Dulaglutide reduces binge episodes in type 2 diabetic patients with binge eating disorder: A pilot study. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):289–292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsdx.2020.03.009>
134. Meule A. The Psychology of Overeating: Food and the culture of consumerism. *Food, Culture and Society.* 2016;19: 735–736. doi: <https://doi.org/10.1080/15528014.2016.1235839>
135. Herman BK, Safikhani S, Hengerer D, et al. WR. The patient experience with DSM-5-defined binge eating disorder: characteristics, barriers to treatment, and implications for primary care physicians. *Postgrad Med.* 2014; 126(5): 52–63. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.09.2800>
136. Lydecker JA, Grilo CM. I didn't want them to see: secretive eating among adults with binge-eating disorder. *Int J Eat Disord.* 2019; 52(2): 153–158. doi: <https://doi.org/10.1002/eat.23002>
137. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Письмо от 1 июня 2023 г. N 15-5/3045153-13170. Доступно на https://rulings.ru/acts/Pismo-Minzdrava-Rossii-ot-01.06.2023-N-15-5_3045153-13170/

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Старостина Елена Георгиевна**, д.м.н., профессор [**Elena G. Starostina**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [61/2 Schepkina street, 129110 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3328-2812>; ResearcherID: C-9409-2014; Scopus Author ID: 7003980023; eLibrary SPIN: 6977-0793; e-mail: elena.starostina@rambler.ru

Ананян Мариам Валерьевна, аспирант [Mariam V. Ananyan, PhD Student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6263-3790>; e-mail: aymariam@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Старостина Е.Г., Ананян М.В. Синдром пищевых эксцессов: эпидемиологические, клинко-патогенетические и терапевтические аспекты // *Сахарный диабет.* — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 81–92. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13122>

TO CITE THIS ARTICLE:

Starostina EG, Ananyan MV. Binge eating disorder: epidemiological, clinical, pathophysiological, and treatment aspects. *Diabetes Mellitus.* 2024;27(1):81–92. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13122>

ПЕРСПЕКТИВЫ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КАРДИОНЕФРОПРОТЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК



© Ю.Ш. Халимов¹, Г.В. Семикова^{1*}, Ю.А. Шутова²

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

²АО «БАЙЕР», Санкт-Петербург

Хроническая болезнь почек (ХБП) — частое осложнение сахарного диабета (СД), которое значительно увеличивает сердечно-сосудистый риск, приводит к снижению качества жизни пациентов и, безусловно, требует лечения. В последние годы парадигма лечения СД 2 типа (СД2) сместилась с глюкозоцентрического подхода в сторону болезнь-модифицирующей терапии; все большее внимание уделяется кардионефропротекции пациентов. В терапии ХБП у пациентов с СД2 широко применяются препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, а также ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа (иНГЛТ2). Несмотря на доказанное положительное влияние данных препаратов в отношении сохранности почечных функций, в патогенезе ХБП присутствуют еще не охваченные терапией звенья. В частности, потенциальной мишенью для нефропротективных препаратов могут быть процессы фиброобразования в паренхиме почек, активность которых у пациентов с ХБП выше в связи с увеличением экспрессии минералокортикоидных рецепторов. Таким образом, на резидуальный риск прогрессирования ХБП могут влиять антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). В частности, эффективность нестероидного селективного АМКР финеренон была определена рядом крупных клинических исследований, что подтвердило его нефропротективный потенциал. В связи с этим особую актуальность приобретают исследования, направленные на изучение совместного действия известных нефропротективных препаратов, а также их сочетанное влияние на сердечно-сосудистый риск. В данном обзоре приведены основные механизмы сочетанного действия иНГЛТ2 и финеренона, а также обсуждаются результаты исследований, посвященных комбинированному применению стандартной нефропротективной терапии, иНГЛТ2 и финеренона, с точки зрения дополнительных преимуществ кардионефропротекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; хроническая болезнь почек; финеренон; нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов; фиброз.

NOVEL CARDIOPROTECTIVE AND NEPHROPROTECTIVE COMBINATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: PERSPECTIVES OF USE

© Yurii Sh. Khalimov¹, Galina V. Semikova^{1*}, Yulia A. Shutova²

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

²JSC Bayer, Saint Petersburg, Russia

Chronic kidney disease (CKD) is a common complication of diabetes mellitus. It increases significantly cardiovascular risk and decreases the quality of life. CKD requires treatment, and the treatment paradigm for type 2 diabetes has shifted from a glucose-centric approach towards disease-modifying therapy. Attention is being paid to cardioprotective and nephroprotective effects. In patients with type 2 diabetes and CKD, drugs that affect the renin-angiotensin-aldosterone system, as well as sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (iSGLT2) are widely used. Despite the proven positive effect of these drugs in preservation of renal functions, the pathogenesis of CKD contains links that have not yet been covered. In particular, the activity of fibrosis processes in the renal parenchyma is increased in patients with CKD due to high expression of mineralocorticoid receptors. It may be a potential target for nephroprotective drugs. Thus, mineralocorticoid receptor antagonists (MCRAs) may influence the residual risk of CKD progression. In particular, the effectiveness of the non-steroid selective AMCR finerenone has been proven in a number of large clinical studies, which confirmed its nephroprotective potential. In this regard, studies aimed at studying the joint effect of known nephroprotective drugs, as well as their combined effect on cardiovascular risk, are highly needed.

This review marks the main mechanisms of the combined action of iSGLT2 and finerenone. Discussion of the results of main clinical studies with combined use of standard nephroprotective therapy, SGLT2 and finerenone is also presented.

KEYWORDS: diabetes mellitus; chronic kidney disease; finerenone; nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist; fibrosis.

ВВЕДЕНИЕ

С момента первого описания клинической картины (СД) (согласно историческим документам, в 1552 г. до н.э.) прошло более трех тысяч лет до осознания пагубного воздействия хронической глюкозурии на функцию почек и описания осложнений «сахарного мочеизнурения». На сегодняшний день не вызывает сомнения, что СД неизбежно приводит к прогрессирующему повреждению почечной паренхимы и развитию хронической болезни почек (ХБП), а диабетическая нефропатия является ведущей причиной развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) [1, 2]. Данные проспективных наблюдательных исследований позволяют предположить, что развитие хронического повреждения почек в условиях гипергликемии начинается существенно раньше, чем пациенту диагностируется СД 2 типа (СД2) с неуклонным прогрессированием патологического процесса. Так, в момент постановки диагноза СД2 у 20% пациентов уже имеются признаки ХБП, через 15 лет наблюдения альбуминурия диагностируется уже у половины (52%) пациентов, а расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² выявляется почти у трети пациентов (28%) [3]. Распространенность ХБП при СД2 зависит от уровня диагностики и может превышать 56% [4, 5]. Согласно отечественным данным, в ходе активного скрининга ХБП выявляется у 40% пациентов с СД2 [6, 7]. Поскольку ХБП при СД2 ассоциирована с повышением кардиоренальных рисков и высоким уровнем смертности, не вызывает сомнений необходимость ежегодного рутинного скрининга ХБП (оценка альбуминурии и рСКФ) [8]. ХБП, особенно ее терминальная стадия, представляет собой социально-экономическое бремя для пациентов и системы здравоохранения. В связи с этим меры, направленные на профилактику, своевременное выявление и предотвращение прогрессирования этого заболевания, приобретают особую актуальность [9].

Лечение ХБП у пациентов с СД2 основано на модификации образа жизни (в частности снижении массы тела до оптимальных значений), достижении целевых значений липидного спектра и глюкозы плазмы, а также поддержании целевого артериального давления (АД). В качестве фармакологических агентов традиционно используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). Кроме того, в последние годы стали известны благоприятные эффекты ингибиторов натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа (иНГЛТ-2), что также способствует снижению кардиоренального риска у пациентов с СД2 [10, 11]. Тем не менее, остаточный риск прогрессирования ХБП и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у лиц с СД2 остается достаточно высоким, что делает необходимым поиск новых терапевтических подходов, направленных на коррекцию не задействованных ранее патофизиологических путей прогрессирования ХБП [11]. Так, известно, что у пациентов с СД2 процессы воспаления и фиброзирование в почках и сердце во многом обусловлены гиперактивацией минералокортикоидных рецепторов (МКР), что послужило основой для разработки нового класса препаратов — нестероидных антагонистов МКР (нсАМКР) [12]. В настоящее время финеренон является основным пре-

паратом данной группы, достоверно способствующим замедлению темпов прогрессирования ХБП и снижению сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2 за счет своего противовоспалительного и антифибротического действия. Благоприятные профили эффективности и безопасности в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) FIDELIO, FIGARO и объединенном анализе FIDELITY стали основанием для одобрения его применения с целью кардионефропротекции у пациентов с ХБП и СД2 в странах Европы, Америке, Индии, Китае, Японии и Российской Федерации [13].

Благоприятные эффекты финеренона были отмечены в последних обновлениях клинических рекомендаций эндокринологов, нефрологов и кардиологов с наивысшим уровнем доказательств, наравне с иНГЛТ-2. В отношении терапии ХБП это стало основанием для перехода от традиционного «последовательного» назначения препаратов к новой парадигме многофакторной терапии, согласно которой финеренон является обязательным компонентом кардионефропротективной терапии ХБП при СД2. Важным представляется определить потенциал и целесообразность совместного назначения финеренона с другими компонентами базовой кардионефропротективной терапии, включая иНГЛТ-2 [11–14].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА-2 И НЕСТЕРОИДНЫХ АГОНISTОВ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

В основе многофакторной терапии лежит патогенетически обоснованное воздействие на прогноз заболевания. В частности, развитию и прогрессированию ХБП у пациентов с СД2 способствуют метаболические и гемодинамические нарушения, на которые прицельно влияют иАПФ/БРА и иНГЛТ-2. Несмотря на изученные положительные свойства, препараты данных классов лишь в малой степени влияют на компоненты воспаления и фиброз, которые играют важную роль в поражении органов-мишеней при СД2 [15].

ХБП при СД2 характеризуется процессами повреждения практически во всех элементах паренхимы почек: клубочках, канальцах, интерстиции, а также в сосудистом русле. Микроскопически это проявляется нарастающей экспансией внеклеточного матрикса, гломерулосклерозом, гиалинозом сосудов, усилением интерстициального фиброза и атрофией почечных канальцев, что приводит к снижению и утрате почечных функций с развитием прогрессирующей ХБП вплоть до ТПН [16]. Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах является важным физиологическим механизмом, препятствующим потере важнейшего энергетического субстрата. Известно, что НГЛТ-2, расположенные преимущественно на мембране клеток в проксимальном отделе почечных канальцев, отвечают за реабсорбцию до 80–90% глюкозы из первичной мочи. У пациентов с СД2 из-за повышения концентрации глюкозы в моче увеличивается активность НГЛТ-2, что приводит к усилению реабсорбции глюкозы совместно с натрием. При этом концентрация натрия в области macula densa (плотного пятна) снижается, что влечет за собой вазодилатацию приносящих артериол и,

как следствие, клубочковую гиперфильтрацию. Влияние на данный компонент патогенеза лежит в основе действия иНГЛТ-2: за счет своего специфического действия они снижают реабсорбцию натрия и глюкозы в проксимальных канальцах. В свою очередь это приводит к снижению внутриклубочковой гипертензии и уменьшению альбуминурии [17]. Доказано, что иНГЛТ2 обладают кардиопротективным и нефропротективным эффектом; кроме того, у пациентов с рСКФ >45 мл/мин/1,73 м² назначение иНГЛТ-2 способствует кетогенезу, снижению массы тела и АД и повышению чувствительности тканей к инсулину [18, 19].

В отличие от НГЛТ-2, МКР экспрессируются во многих органах и тканях, включая мезангиальные клетки почек, подоциты, эндотелиальные клетки сосудов, миелоидные клетки, кардиомиоциты и гладкомышечные клетки. Широкое рецепторное поле определяет многообразие эффектов минералокортикоидов: от регуляции водно-электролитного баланса до модулирования системного воспаления, оксидативного стресса и фиброза [20]. У пациентов с ХБП и СД2 гиперактивация МКР приводит к увеличению продукции медиаторов воспаления и фиброза — ингибитора активатора плазминогена-1, трансформирующего фактора роста- β , фибронектина, тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ и др. В почках результатом повышения активности МКР могут стать фиброз, гломерулосклероз, снижение рСКФ, протеинурия, тубулоинтерстициальные повреждения;

в сердце — гипертрофия миокарда, фиброз, воспаление и оксидативный стресс; а в сосудах — эндотелиальная дисфункция, ремоделирование и повышение сосудистой жесткости. Финеренон, являясь селективным нсАМКР, способен существенно снизить выраженность данных нарушений [20]. Эффекты нсАМКР в отношении ХБП у пациентов с СД2 можно условно разделить на «ранние» и «отсроченные». «Ранние» эффекты, наблюдаемые в первые дни и недели после инициации терапии нсАМКР, обусловлены снижением экспрессии Na-каналов и Na/K-АТФазы в дистальных канальцах нефрона, в результате чего уменьшается реабсорбция Na и внутриклубочковое давление. Клинически это проявляется снижением альбуминурии и некоторым гипотензивным эффектом. Данный механизм может дополнять схожий эффект иНГЛТ-2, реализуемый в проксимальных канальцах. «Отсроченные» эффекты включают в себя снижение выраженности окислительного стресса и воспаления, а также улучшение функции эндотелия [21, 22].

Кардионефропротективные эффекты терапии иНГЛТ-2 неоднократно доказаны; для финеренона также достоверно установлены положительные эффекты на течение ХБП. С учетом того, что иНГЛТ2 и нсАМКР имеют различные точки приложения в патогенезе ХБП и взаимно дополняют друг друга по своему механизму действия, их комбинированное применение может позволить получить ряд дополнительных клинических преимуществ (рис. 1) [22].

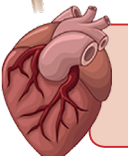
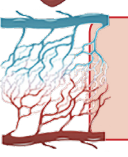
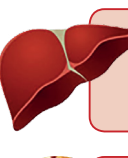
	иНГЛТ-2	Финеренон
 Почки	Увеличение натрийуреза Снижение альбуминурии, уменьшение внутриклубочкового давления	
 Сердце	Улучшение сократительной способности миокарда	Снижение мышечного напряжения Снижение преднагрузки и ремоделирования сердца Улучшение диастолической функции
 Сосуды	Уменьшение пролиферации гладких миоцитов сосудов Снижение жесткости сосудов Улучшение эндотелиальной функции	
 Печень	Увеличение кетогенеза, уменьшение жирового гепатоза Улучшение толерантности к глюкозе	
 Жировая ткань	Усиление утилизации жира, снижение массы тела Увеличение количества бурой жировой ткани	
Системное действие	Снижение симпатической активности	Уменьшение фиброза Снижение активности воспаления и оксидативного стресса

Рисунок 1. Комплементарные механизмы действия ингибиторов натрий-глюкозных ко-транспортёров 2 типа и финеренона.

Примечание. иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа.

Скорректированные отличия в дизайнах РКИ FIDELIO и CREDESCENCE					
	Комбинированная КТ	Эквивалент- ная КТ?	Эквивалент- ные критерии по ХБП?	Скорректи- рованная частота СН?	ОР
FIDELIO	Почечная КТ (вкл. рСКФ ↓ на ≥40%)				0,82 (95% ДИ 0,73–0,93) p=0,001
FIDELIO	Кардиоренальная КТ				0,78 (95% ДИ 0,67–0,90) p=0,0005
Подгруппа FIDELIO, эквивалентная CREDESCENCE по ХБП	Кардиоренальная КТ				0,74 (95% ДИ 0,63–0,87) p=0,0003
Подгруппа FIDELIO, эквивалентная CREDESCENCE по ХБП	Кардиоренальная КТ				0,72 (95% ДИ 0,61–0,86) инфляционный анализ
CREDESCENCE	Кардиоренальная КТ (время до развития ТПН, устойчивого снижения рСКФ на ≥57%, смерти от почечных причин, смерти от СС причин)		A/Кр >300–5000 мг/г и рСКФ 30–<75 мл/ мин/1,73 м²	14,8%	0,70 (95% ДИ 0,59–0,82) p=0,00001

Рисунок 2. Сравнительный анализ результатов FIDELIO и CREDESCENCE после корректировки основных различий. Адаптировано из [24].
Примечание. КТ — конечная точка, ХБП — хроническая болезнь почек, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, А/Кр — соотношение альбумина и креатинина мочи, ДИ — доверительный интервал.

Протективный эффект применения ИНГЛТ-2 и финеренона представлен в ряде клинических исследований. В частности, применение ИНГЛТ-2 (канаглифлозина) в исследовании CREDESCENCE способствовало снижению риска комбинированной конечной точки (почечные и сердечно-сосудистые неблагоприятные события) на 30% [23]. В исследовании FIDELIO было выявлено протективное действие нСАМКР (финеренон) в отношении неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых исходов — применение финеренона способствовало снижению риска на 18% прогрессирования ХБП и снижению на 14% риска развития сердечно-сосудистых событий [21]. Поскольку сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2 наблюдаются чаще, чем почечные, прямое сравнение результатов данных исследований не позволяет сделать вывод о более выраженном протективном эффекте ИНГЛТ-2 или финеренона — для этого необходимо оценивать препараты в исследовании с одинаковым дизайном и конечными точками. Agarwal R. с соавт. выполнили данную работу и произвели поэтапную корректировку основных отличий в дизайнах FIDELIO и CREDESCENCE, что позволило оценить сравнительную эффективность терапии финереноном и канаглифлозином. Исследователи выделили подгруппу пациентов FIDELIO, которые соответствовали критериям включения CREDESCENCE и в данной подгруппе оценили достижение кардиоренальных конечных точек (время до развития ТПН, устойчивого снижения рСКФ на ≥57%, смерти от почечных причин, смерти от сердеч-

но-сосудистых причин). По результатам проведенного анализа, финеренон значительно снижал риск описанных конечных точек на 26% по сравнению с плацебо. Кроме того, при поправке на различия в доле пациентов с сердечной недостаточностью (7,6% в FIDELIO, 14,8% в CREDESCENCE) эффект финеренона в отношении снижения риска событий комбинированной кардиоренальной конечной точки составил 28%, что сопоставимо с эффектом канаглифлозина в исследовании CREDESCENCE — 30% по сравнению с плацебо (рис. 2) [24]. Учитывая вышесказанное, назначение комбинированной терапии равнозначными по выраженности эффектов препаратами потенциально способно значительно снизить кардиоренальные риски у пациентов с СД2 и ХБП, благодаря их влиянию на разные звенья патогенеза хронических осложнений СД2.

**ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ИНГЛТ2 И ФИНЕРЕНОНА**

Впервые преимущество совместного применения финеренона и ИНГЛТ-2 по сравнению с монотерапией было продемонстрировано в доклинических исследованиях. В экспериментальной работе Kolkhof P. на крысах была смоделирована типичная картина развития и прогрессирования артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции с последующим повреждением органов-мишеней (включая гипертрофию левого желудочка сердца

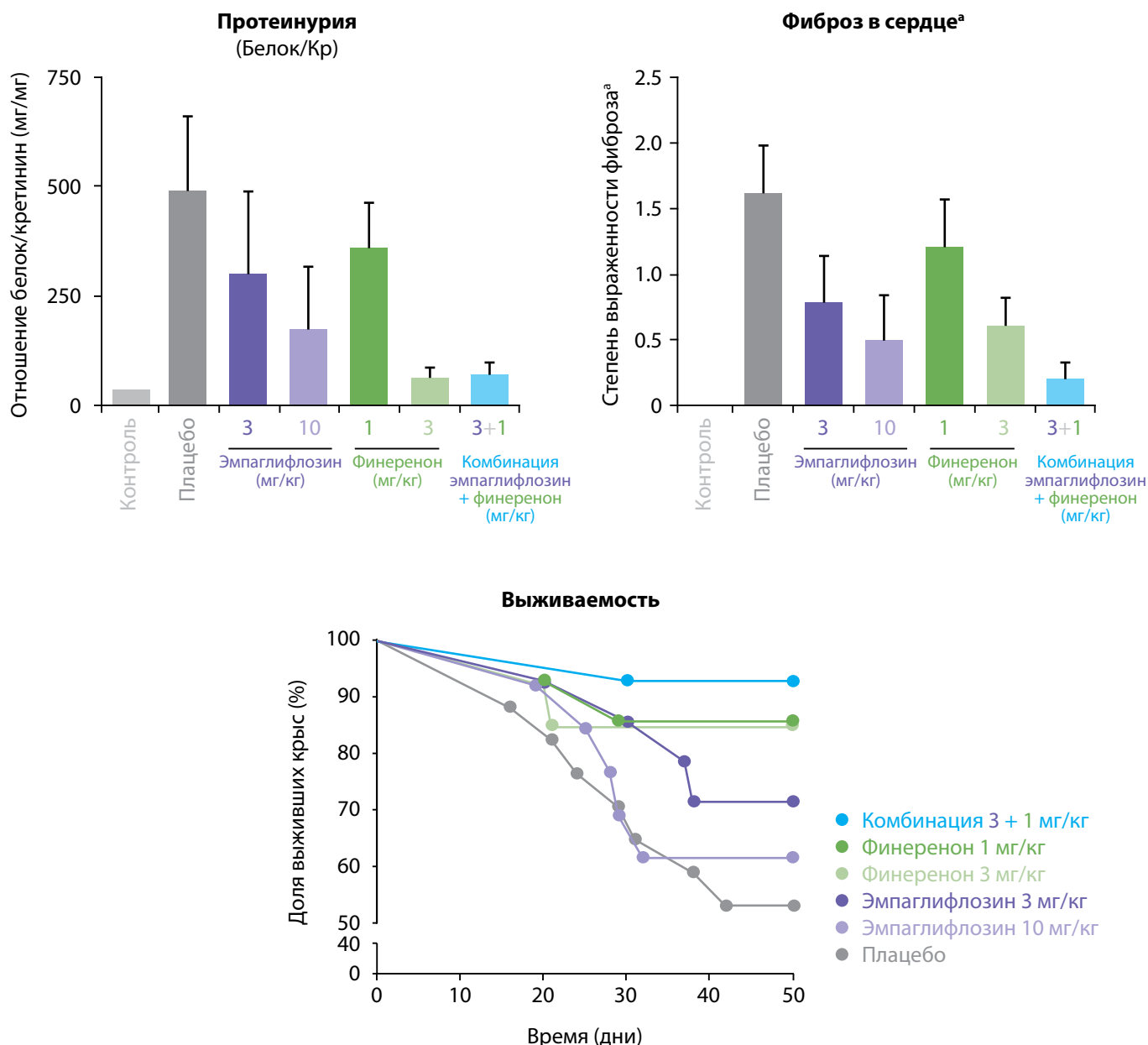


Рисунок 3. Эффекты терапии финереноном и ингибиторами натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа в доклинических испытаниях. Адаптировано из [25].

Примечание. ^а — полуколичественная оценка; 1 степень соответствует минимальной/низкой степени выраженности; 2 степень — небольшая выраженность; 3 степень — умеренная; 4 степень — явные/выраженные изменения.

и гломерулосклероз). Все животные получали иАПФ (каптоприл). Далее крыс разделили на группы: плацебо, получавших эмпаглифлозин (3 и 10 мг/кг), финеренон (1 и 3 мг/кг) и комбинированную терапию (эмпаглифлозин 3 мг/кг + финеренон 1 мг/кг). Помимо смертности, у животных оценивали АД, выраженность протеинурии, уровень креатинина и мочевой кислоты плазмы, выраженность фибротических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках. Согласно результатам, дозозависимый кардио- и нефропротективный эффект был выявлен и у финеренона, и у эмпаглифлозина, однако у их комбинации по сравнению с монотерапией был более выраженный эффект (рис. 3) [25]. Несмотря на то, что данные результаты были получены в доклинических условиях и еще не были подтверждены в крупных многоцентровых исследованиях на людях, они стали первым доказательством синергического действия финеренона и эмпаглифлозина.

Первым клиническим подтверждением потенциала эффективной и безопасной терапии при совместном применении финеренона и иНГЛТ-2 стали результаты III фазы исследования FIDELITY, представляющего собой объединенный анализ двух комплементарных по дизайну и методологии РКИ: FIGARO и FIDELIO [13]. В рамках данных РКИ были получены убедительные доказательства кардионефропротективных эффектов финеренона и его благоприятного профиля безопасности в широкой популяции пациентов с ХБП С1-4 и СД2 [13]. Важно отметить, что по дизайну данных РКИ все пациенты получали максимально переносимые дозы иАПФ/БРА, что позволило оценить независимые эффекты финеренона в дополнение к стандартной терапии. В свою очередь исследование FIDELITY (n=13 026) основано на том, что по протоколу FIGARO и FIDELIO назначение иНГЛТ-2 не ограничивалось: еще до рандомизации 877 пациентов (6,7%) получали иНГЛТ-2, а у 1113 (8,5%) терапия иНГЛТ-2 была инициирована в ходе

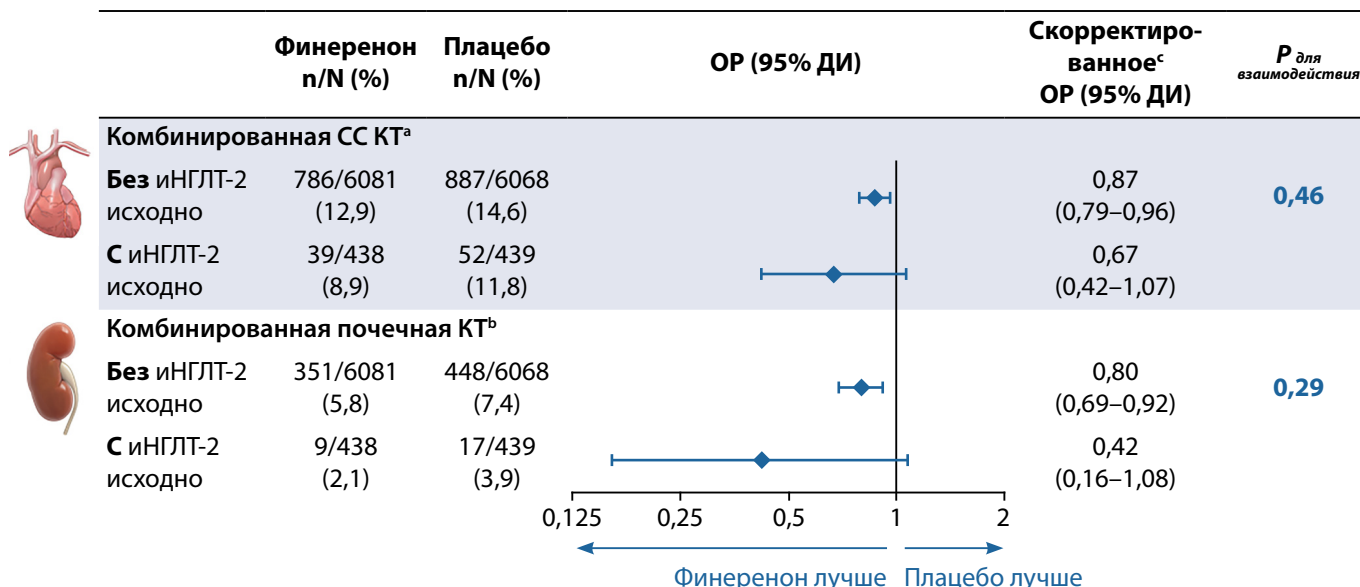


Рисунок 4. Кардионефропротективный эффект финеренона в зависимости от исходной терапии ингибиторами натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа. Адаптировано из [26].

Примечание. ^a — комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка: время до смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине сердечной недостаточности; ^b — комбинированная почечная конечная точка: время до развития терминальной почечной недостаточности, устойчивого снижения рСКФ на $\geq 57\%$ от исходного уровня, смерти от почечных причин; ^c — скорректированное по уровню гликированного гемоглобина, систолическому артериальному давлению, исходному А/Кр, исходной рСКФ; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа.

исследования. Единовременную терапию иНГЛТ-2 и финеренон получали 958 пациентов (14,7%). В ходе анализа данной подгруппы оценивалась выраженность эффектов финеренона в зависимости от исходной терапии иНГЛТ-2 в отношении сердечно-сосудистых и почечных конечных точек. Период наблюдения эффектов терапии в отношении конечных точек составил 3 года. В полученных результатах прослеживался тренд к более выраженному снижению риска событий на фоне комбинированной терапии финереноном и иНГЛТ2, однако различия были статистически не значимыми, что требует дальнейшего изучения на более многочисленной группе пациентов и при более длительном наблюдении (рис. 4) [26]. Вместе с тем финеренон продемонстрировал выраженное снижение частоты сердечно-сосудистых и почечных событий независимо от исходной терапии иНГЛТ-2, что подтверждает его независимый вклад в снижение сердечно-сосудистых и почечных рисков у пациентов с ХБП и СД2. Полученные результаты позволили включить финеренон в класс болезнь-модифицирующих препаратов наряду с иНГЛТ2.

Особое значение имеют результаты, касающиеся профиля безопасности, поскольку пациенты с нарушенной функцией почек находятся в зоне высокого риска развития гиперкалиемии. В исследовании FIDELITY гиперкалиемия более 6 ммоль/л реже развивалась у пациентов, получавших комбинированную терапию финереноном и иНГЛТ-2 по сравнению с пациентами, не получавшими иНГЛТ-2. Полученные результаты позволяют сделать предположение, что комбинация иНГЛТ-2 и финеренона может способствовать минимизации рисков нежелательных явлений в ходе лечения ХБП у пациентов с СД2 [26]. В пользу безопасного совместного применения двух разных классов лекарственных препаратов говорят также результаты подгруппового анализа РКИ DAPA-CKD, согласно которому меньшая частота случаев гиперкалиемии наблюдалась у пациентов, единовременно получавших иНГЛТ-2 и стероидные АМКР [27].

Целью комбинированной болезнь-модифицирующей терапии у пациентов с СД2 и ХБП является продление качественной жизни пациента без развития сердечно-сосудистых или почечных событий. Heerspink HJL с соавт. оценивали благоприятные эффекты комбинированной терапии финереноном и иНГЛТ-2 в дополнение к стандартной терапии (иАПФ/БРА) в отношении больших почечных событий (удвоение сывороточного креатинина, ТПН, смерть от почечных причин) в популяции пациентов с ХБП и СД2. Исследователями был проведен анализ трех крупных РКИ: CREDENCE, DAPA-CKD, FIDELIO-DKD [28]. Согласно результатам анализа, комбинированная болезнь-модифицирующая терапия (финеренон+иНГЛТ-2) в дополнение к иАПФ/БРА характеризовалась дополнительным снижением риска почечных событий на 50%, ТПН на 41% (ОР=0,59; 95% ДИ 0,51–0,69), госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ГСН) на 48% (ОР=0,52; 95% ДИ 0,44–0,63), смерти от всех причин на 25% (ОР=0,75; 95% ДИ 0,65–0,86) по сравнению со стандартной терапией иАПФ/БРА (рис. 5). Авторы подчеркивают необходимость как можно более раннего назначения комбинации финеренона и иНГЛТ-2 в связи с ее влиянием на продолжительность жизни: у пациентов в возрасте 50 лет назначение комбинированной терапии сопровождалось пролонгацией жизни на 6,7 года без больших почечных событий (95% ДИ 5,5–7,9), на 4,8 года без ТПН (95% ДИ 3,5–6,0) и на 3,1 года без ГСН (95% ДИ 2,3–3,7). Схожие преимущества при назначении комбинированной болезнь-модифицирующей терапии могут получить пациенты в условиях реальной клинической практики: назначение комбинации иНГЛТ-2+финеренон в дополнение к иАПФ/БРА у пациентов с СД2 и ХБП с рСКФ 25–75 мл/мин/1,73 м² сопровождалось увеличением продолжительности жизни без почечных событий на 6,3 года (95% ДИ 5,2–7,3). Преимущества комбинированной терапии перед иАПФ/БРА сохранялись даже в условиях худшей приверженности [28].

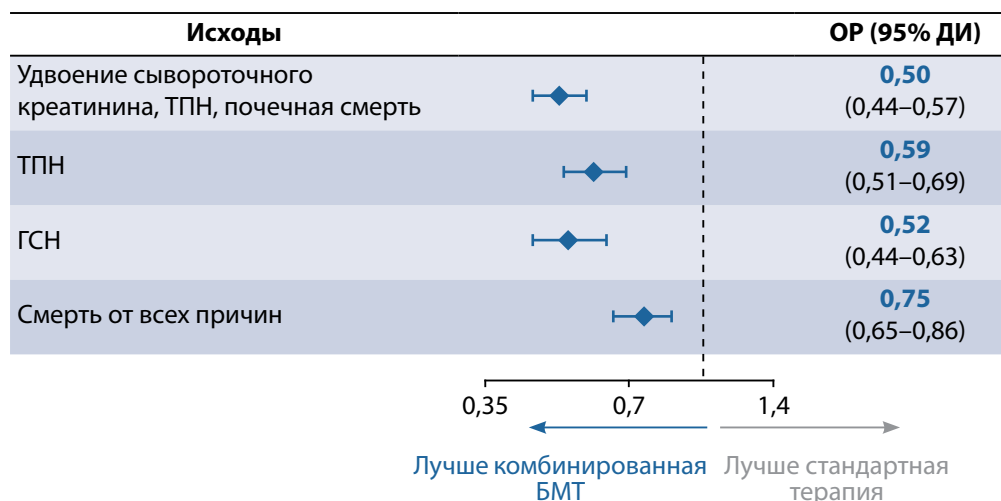


Рисунок 5. Эффекты комбинированной болезнь-модифицирующей терапии хронической болезни почек (ингибиторы натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа+финеренон+ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II) по сравнению со стандартной терапией ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов к ангиотензину II по ключевым конечным точкам. Адаптировано из [28].

Примечание. ТПН — терминальная почечная недостаточность, ГСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности, ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал.

Еще больший кардионефропротективный потенциал может иметь комбинация четырех классов болезнь-модифицирующей терапии (иНГЛТ-2, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) и финеренон в дополнение к иАПФ/БРА), поскольку данные группы препаратов воздействуют на разные патофизиологические звенья прогрессирования ХБП: метаболические нарушения, гемодинамические отклонения, воспаление и фиброз. Так, первичным механизмом, определяющим клинические эффекты препаратов класса иНГЛТ-2, считается их влияние на метаболические и гемодинамические нарушения, в отношении арГПП-1 на первый план выходят их метаболические эффекты, при этом в основе действия нсАМКР, помимо прочих эффектов, лежит способность подавлять не охваченные другими препаратами процессы воспаления и фиброза [29, 30]. Neuen B.L. с соавт. провели анализ, который объединяет результаты 14 крупных РКИ III фазы по применению иНГЛТ-2, нсАМКР, арГПП-1 с участием более 87 тысяч пациентов с ХБП и СД2 в отношении NNT (Number Needed to Treat — число пациентов, которых необходимо лечить в течение определенного периода, чтобы избежать любого события конечной точки). В частности, в рамках данного анализа оценивали выживаемость без больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE: нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин), без прогрессирования ХБП (удвоение сывороточного креатинина, ТПН, смерть от почечных причин), без ГСН, смерти от сердечно-сосудистых причин, смерти по любой причине. Согласно полученным результатам, комбинированная терапия (иНГЛТ-2, финеренон, арГПП-1) сопровождалась снижением риска по всем конечным точкам, включая снижение риска MACE на 35%, а также повышением выживаемости пациентов без указанных событий по любой конечной точке. Полученные результаты подтверждают значимость многофакторного подхода в лечении ХБП у пациентов с СД2, основанного на синергии эффектов разных классов лекарственных

препаратов [30]. Схожий многофакторный подход (квадротерапия как базовая терапия) уже давно применяется в лечении сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса и может иметь большой потенциал в лечении ХБП при СД2 [31].

Несмотря на то, что финеренон является относительно новым препаратом в лечении пациентов с СД2 и ХБП, он был одобрен к применению FDA (Food and Drug Administration) в июле 2021 г. и EMA (European Medicines Agency) в феврале 2022 г. и уже активно применяется. Понимание целесообразности раннего назначения финеренона позволяет оценивать результаты многофакторной болезнь-модифицирующей терапии у пациентов с СД2 и ХБП в реальной клинической практике, а также подтвердить их в долгосрочной перспективе [32, 33, 34]. Как правило, врачи назначают финеренон пациентам с ХБП и СД2 в дополнение к иАПФ/БРА, что отражает положение финеренона в актуальных клинических рекомендациях: его применение рекомендовано в дополнение к иАПФ/БРА независимо от назначения иНГЛТ2 с целью снижения сердечно-сосудистых и почечных рисков у пациентов с СД2 и ХБП с альбуминурией [34]. На конгрессе ASN 2023 (American Society of Nephrology) были представлены промежуточные результаты FINE-REAL — первого проспективного наблюдательного исследования, нацеленного на изучение эффектов применения финеренона в рутинной практике. Согласно результатам промежуточного анализа (n=504), 47% пациентов в исследовании FINE-REAL одновременно получали финеренон и иНГЛТ-2. Частота случаев гиперкалиемии в условиях реальной клинической практики была невысокой: у 21 (4,2%) пациента уровень калия был более 5,5 ммоль/л, лишь у 2 (0,4%) пациентов — более 6 ммоль/л. При этом за 7 месяцев наблюдения не отмечено ни одного случая гиперкалиемии, потребовавшего госпитализации или проведения гемодиализа. Полученные результаты соответствуют профилю безопасности, который финеренон продемонстрировал в исследовании FIDELITY [13, 34].

Таблица 1. Место финеренона в актуальных клинических рекомендациях

Название руководства	Дата обновления	Позиция финеренона в КР
Научное заявление АНА [35]	март 2022 г.	Наряду с иНГЛТ-2 и арГПП-1 отмечена важность результатов FIDELIO и ценность финеренона для замедления темпов прогрессирования ХБП на фоне СД2
Рекомендации AACE [36]	27 сентября 2022 г.	«Нестероидный АМКР (финеренон) с доказанными благоприятными почечными и СС-эффектами рекомендован пациентам с СД2, рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м ² , нормальной [К+] крови и альбуминурией (≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль]), несмотря на максимально переносимую дозу ингибиторов РААС» (A1)
Консенсус ADA/KDIGO [11]	3 октября 2022 г.	«нсАМКР с доказанными благоприятными почечными и сердечно-сосудистыми эффектами рекомендован пациентам с СД2, рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м ² , нормальной [К+] и альбуминурией (А/Кр ≥ 30 мг/г), несмотря на максимально переносимую дозу ингибиторов РААС»
Рекомендации KDIGO [37]	19 октября 2022 г.	«Пациентам с СД2, рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м ² , нормальной [К+] крови и альбуминурией (≥ 30 мг/г), несмотря на максимально переносимую дозу блокаторов РААС, рекомендуется рассмотреть назначение нестероидного АМКР с доказанными кардио- и нефропротективными эффектами» (2A)
Рекомендации ADA-2023 г. [38]	12 декабря 2022 г.	Раздел №10 по контролю СС рисков: 10.43. «Пациентам с СД2 и ХБП с альбуминурией, получающим иАПФ или БРА в максимально переносимых дозировках, рекомендуется назначить финеренон с целью улучшения сердечно-сосудистых исходов и замедления темпов прогрессирования ХБП» (A)
		Раздел №11 по контролю почечных рисков: 11.5с. «Пациентам с СД2 и ДБП рассмотреть назначение иНГЛТ-2 (при рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м ²), арГПП-1 или нестероидного АМКР (при рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м ²) дополнительно с целью снижения сердечно-сосудистых рисков» (A)
		11. Раздел по контролю почечных рисков: 11.5d. «Пациентам с ХБП и альбуминурией с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и прогрессирования ХБП рекомендован нестероидный АМКР (с доказанным в клинических исследованиях профилем эффективности) для замедления темпов прогрессирования ХБП и снижения риска СС событий» (A)
Алгоритмы медицинской помощи больным СД (2023 г.) [8]	май 2023 г.	«Нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов финеренон, показавший снижение риска прогрессирования ХБП и развития кардиоваскулярных событий, рекомендуется пациентам с СД2, рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м ² , нормальной концентрацией калия в сыворотке и альбуминурией (А/Кр ≥ 30 мг/г), несмотря на максимально переносимую дозу ингибиторов РААС»
Рекомендации по АГ European Society of Hypertension [39]	21 июня 2023 г.	Раздел 18. СД и АГ: «нсАМКР финеренон может быть назначен благодаря своим кардионефропротективным эффектам пациентам с ХБП на фоне сахарного диабета с умеренной или тяжелой альбуминурией. Финеренон также обладает гипотензивным эффектом» (1A)
		Раздел 19. ХБП и АГ: «нсАМКР финеренон рекомендован пациентам с ХБП и альбуминурией на фоне СД2 при рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м ² и при концентрации калия в сыворотке крови $< 5,0$ ммоль/л» (1A)
Практическое руководство European Renal Best Practice ERA 2023 г. [40]	24 июня 2023 г.	«Финеренон должен быть назначен с целью кардионефропротекции в дополнение к иАПФ/БРА в максимально переносимых дозах и независимо от применения иНГЛТ2 у пациентов с ХБП и СД2 при рСКФ > 25 мл/мин/1,73 м ² , умеренной или выраженной альбуминурии и концентрации К $< 4,8$ ммоль/л»
Рекомендации ESC-2023 г. по диагностике и лечению СН [41]	25 августа 2023 г.	У пациентов с СД2 и ХБП финеренон рекомендован для снижения риска ГСН (1A)
Рекомендации ESC-2023 г. по лечению ССЗ при СД [14]	25 августа 2023 г.	Финеренон рекомендуется в дополнение к иАПФ или БРА пациентам с СД2 и рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² при А/Кр ≥ 300 мг/г или рСКФ 25–60 мл/мин/1,73 м ² и А/Кр ≥ 30 мг/г для снижения риска сердечно-сосудистых событий и ТПН (1A)

Примечание. СД — сахарный диабет; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ХБП — хроническая болезнь почек; ТПН — терминальная почечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; ГСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа; арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; нсАМКР — нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; А/Кр — соотношение альбумина и креатинина мочи; AACE — Американская ассоциация клинической эндокринологии; ADA — Американская ассоциация диабета; АНА — Американская кардиологическая ассоциация; European Renal Best Practice ERA — Инициатива по лучшим практикам в лечении заболеваний почек Европейской ассоциации нефрологов; ESC — Европейское Общество Кардиологов; European Society of Hypertension (ESH) — Европейское общество по артериальной гипертензии; KDIGO — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек

МЕСТО ФИНЕРЕНОНА В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Лекарственная терапия СД2 традиционно представляет собой поэтапное назначение последующих классов в зависимости от эффективности лечения и качества жизни пациентов. Подобный подход подразумевает наличие определенного «периода ожидания», что не всегда является оптимальным для пациентов с хроническим прогрессирующим заболеванием. В связи с этим в обновленных клинических рекомендациях подчеркивается, что многофакторная кардионефропротективная терапия, нацеленная на минимизацию рисков у пациентов с ХБП и СД2, заключается в необходимости назначения полного перечня препаратов, воздействующих на основные факторы риска и патофизиологические механизмы развития и прогрессирования осложнений СД: контроль гликемии, АД и липидного обмена, а также органы-мишени: сердце, почки и головной мозг. Таким образом, после регистрации в Европе и США финеренон последовательно был включен в обновленные клинические рекомендации с наивысшим уровнем доказательств (А) для применения с целью кардионефропротекции у пациентов с ХБП и СД2 (табл. 1). Основным принципом нефропротекции у пациентов с СД2 и ХБП в настоящее время является совокупное назначение трех классов «болезнь-модифицирующих» препаратов (иАПФ/БРА, иНГЛТ-2, финеренон) [35–41].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании данных клинических исследований и реальной клинической практики можно выделить ряд практических советов по инициации кардионефропротективной терапии финереноном и иНГЛТ-2 у пациентов с ХБП и СД2, получающих иАПФ/БРА. В целях минимизации рисков инициального снижения рСКФ и повышения уровня сувороточного креатинина рекомендовано [42, 43]:

1. Каждый класс препаратов назначить с интервалом не менее 1 недели для оптимизации их гемодинамического эффекта в отношении почечной функции.
2. Перед инициацией терапии финереноном и иНГЛТ-2 следует временно приостановить диуретическую терапию и возобновить спустя 1 неделю при необходимости.

3. Перед инициацией терапии пациентам рекомендовано пить не менее 1,5–2 л жидкости в день.
4. В случае гиперкалиемии терапию ингибиторами РААС прекращать не следует, поскольку это может привести к увеличению риска неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых исходов. В этом случае рекомендовано рассмотреть совместное назначение диуретиков (не калийсберегающих), калий-связывающих агентов и использование других методов контроля гиперкалиемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре представлены основные исследования, позволяющие оценить потенциальные преимущества комбинированной терапии двумя классами препаратов (нсАМКР (финеренон) и иНГЛТ-2) в дополнение к стандартной терапии иАПФ/БРА. ИНГЛТ-2 и финеренон имеют разные точки приложения в лечении ХБП при СД2, что может приводить к дополнительно кардионефропротективному эффекту. Результаты доклинических исследований, РКИ и данных реальной клинической практики стали основанием для смены парадигмы в лечении ХБП у пациентов с СД2. В настоящее время пациенты с СД2 и ХБП с целью кардионефропротекции должны получать комбинированную трехкомпонентную терапию, включающую иАПФ/БРА, иНГЛТ-2 и финеренон.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер». Компания «Байер» поддерживала техническую редакцию статьи. Ю.А. Шутова является сотрудником АО «Байер».

Участие авторов. Халимов Ю.Ш. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация данных, написание текста, окончательное утверждение для публикации рукописи; Семикова Г.В. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Шутова Ю.А. — сбор, анализ и интерпретация 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. Cameron JS. The discovery of diabetic nephropathy: From small print to centre stage. *J Nephrol.* 2006;19 Suppl 10:S75–87.2006
2. Saran R, Li Y, Robinson B et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3 Suppl 1):Svii, S1–305. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.014>
3. Bonora E, Trombetta M, Dauriz M, et al. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001549. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001549>
4. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016;12(2):73–81. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.173>
5. Wu B, Bell K, Stanford A, et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns—NHANES 2007–2012. *BMJ Open Diab. Res. Care.* 2016;4(1):e000154. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2015-000154>
6. Добронравов В.А. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы // *Нефрология*. — 2002. — Т. 6. — №1. — С. 16–22. [Dobronravov VA. Epidemiology of diabetic nephropathy: general and regional problems. *Nephrology.* 2002;6(1):16–22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-1-16-22>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И. и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — №2. — С. 1–48. [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, et al. Federal targeted programme “Prevention and management of socially significant diseases (2007–2012)”: results of the “Diabetes mellitus” subprogramme. *Diabetes mellitus.* 2013;16(2S):1–48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>

8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (11-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №52. — С. 1–231. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(52):1–231. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
9. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т. 14. — №1. — С. 81–88. [Shestakova MV, Shamkhalova MS, Yarek-Martynova IY, et al. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unresolved problems, and prospects for therapy. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):81–88. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6254>
10. Wheeler DC, James J, Patel D, et al. SGLT2 inhibitors: slowing of chronic kidney disease progression in Type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2020;11(12):2757–2774. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00930-x>
11. 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 Int*. 2022;102(5):974–989. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.012>
12. Шестакова М.В., Добронравов В.А., Аметов А.С. и др. Перспективы применения финеренона в российской популяции пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа. Резолюция междисциплинарного совета экспертов // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 492–499 [Shestakova MV, Dobronravov VA, Ametov AS, et al. Prospects of finerenone use in Russian population of patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. Resolution of multidisciplinary. Advisory board. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):492–499. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13020>
13. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. 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>
14. 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>
15. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:2032–2045. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>
16. Agarwal R. Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. 2021;1:2–7. doi: <https://doi.org/10.2337/db20211-2>
17. Hou YC, Zheng CM, Yen TH, et al. Molecular Mechanisms of SGLT2 Inhibitor on Cardiorenal Protection. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7833. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21217833>
18. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632–644. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaccbs.2020.02.004>
19. Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(9):2352–2361. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2021020167>
20. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: an extraordinary paradigm shift. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022; 12(1): 1–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.007>
21. 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;95(3):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. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(3):261–273. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202152>
22. Kolkhof P, Lawatscheck R, Filippatos G, et al. Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonism by Finerenone-Translational Aspects and Clinical Perspectives across Multiple Organ Systems. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9243. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23169243>
23. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. 2019;380(24):2295–2306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
24. 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 CREDESCENCE results. *Nephrol Dial Transplant*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab336>
25. Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A, et al. Effects of Finerenone Combined with Empagliflozin in a Model of Hypertension-Induced End-Organ Damage. *Am J Nephrol*. 2021;52(8):642–652. doi: <https://doi.org/10.1159/000516213>
26. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care*. 2022;45(12):2991–2998. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-0294>
27. Provenzano M, Jongs N, Vart P, et al. The kidney protective effects of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, dapagliflozin, are present in patients with CKD treated with mineralocorticoid receptor antagonists. *Kidney Int Rep*. 2021;7(3):436–443. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.12.013>
28. 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 Obesity and Metabolism*. 2023;25(11):3327–3336. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15232>
29. 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>
30. Neuen BL, Heerspink HJL, Vart P, et al. Estimated Lifetime Cardiovascular, Kidney and Mortality Benefits of Combination Treatment With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Non-steroidal MRA Compared With Conventional Care in Patients With Type 2 Diabetes and Albuminuria. *Circulation*. 2023. Ahead of print. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067584>
31. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–e1032. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
32. Desai NR, Navaneethan SD, Nicholas SB, et al. Design and rationale of FINE-REAL: A prospective study of finerenone in clinical practice. *J Diabetes Complications*. 2023;37(4):108411. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2023.108411>
33. Vizcaya D, Kovessy CP, Reyes A, et al. Characteristics of patients with chronic kidney disease and Type 2 diabetes initiating finerenone in the USA: a multi-database, cross-sectional study. *J Comp Eff Res*. 2023;12(8):e230076. doi: <https://doi.org/10.57264/ceer-2023-0076>
34. Nicholas SB, Correa-Rotter R, Desai N, et al. Interim Results from FINE-REAL: A Prospective Study Providing Insights into the Use of Finerenone in Routine Clinical Settings. Presented on November 2023 ASN Congress. Poster number SA-PO481
35. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(9):e722–e759. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001040>
36. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan 2022 Update. *Endocr Pract*. 2022;28(10):923–1049. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.002>
37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S): S1–S127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
38. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46 (Suppl 1):S5–S9. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-Srev>
39. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>

40. Sarafidis PA, Iatridi F, Ferro C, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist use in chronic kidney disease with type 2 diabetes: a clinical practice document by the European Renal Best Practice (ERBP) board of the European Renal Association (ERA). *Clinical Kidney Journal*. 2023; 16(11): 1885–1907. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad139>
41. McDonagh TA, 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>
42. Blazek O, Bakris GL. The evolution of “pillars of therapy” to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. *American Heart Journal Plus*. 2022;19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100187>
43. Wanner C, Fioretto P, Kovesdy CP, et al. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;5(6):e360. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.360>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Семикова Галина Владимировна**, к.м.н., ассистент [**Galina V. Semikova**, PhD, Assistant]; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8 [address: 6-8 L. Tolstoy street, 197022 St-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0791-4705>; eLibrary SPIN: 4534-0974; e-mail: semikovagv@yandex.ru

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор [Yuri Sh. Khalimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; eLibrary SPIN: 7315-6746; e-mail: yushkha@gmail.com

Шутова Юлия Александровна [Yulia A. Shutova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1817-0255>; e-mail: yulia_gladkaya.w@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Халимов Ю.Ш., Семикова Г.В., Шутова Ю.А. Перспективы комбинированного применения современных препаратов для кардионефропротекции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 93-103. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13113>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khalimov YS, Semikova GV, Shutova YA. Novel cardioprotective and nephroprotective combination in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: perspectives of use. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):93-103. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13113>

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРЕВОДА ПАЦИЕНТКИ С ТЕРАПИИ АГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 В КОМБИНАЦИИ С МЕТФОРМИНОМ НА ИНГИБИТОР ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 В КОМБИНАЦИИ С ПИОГЛИТАЗОНОМ И ИНГИБИТОРОМ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© В.В. Салухов*, Д.А. Шипилова, А.А. Минаков

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

Пиоглитазон относится к антидиабетическим препаратам, обладающим разнообразными плеiotропными эффектами. Доказательная база этого лекарственного средства, основанная на результатах рандомизированных клинических исследований, демонстрирует убедительную кардио- и церебропротективную эффективность пиоглитазона, сопоставимую с инновационными сахароснижающими препаратами из классов агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2). На сегодняшний день в России представлена и доступна фиксированная комбинация пиоглитазона и алоглиптина. Вместе с тем на отечественном рынке лекарственных средств в последнее время следует констатировать фактическое отсутствие арГПП-1, что ставит вопрос о выборе дальнейшей тактики у пациентов, которые до недавнего времени их принимали.

В настоящем клиническом случае представлен пример трансформации сахароснижающей терапии от комбинированной схемы лечения семаглутидом и метформином к сочетанному применению фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона с эмпаглифлозином. На фоне смены терапии получен и через полгода подтвержден устойчивый и выраженный сахароснижающий эффект, сопоставимый с действием арГПП-1 без эффекта ускользания и гипогликемий. Не отмечено отеков и увеличения массы тела, также не выявлено других нежелательных явлений, что позволило продолжить выбранную сахароснижающую терапию. Определены стратегические перспективы назначенной терапии — снижение кардио- и цереброваскулярного риска и улучшение прогноза пациентки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; инсулинорезистентность; тиазолидиндионы; пиоглитазон; алоглипин.

LONG-TERM RESULTS OF TRANSFERRING THE PATIENT FROM THERAPY WITH GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS IN COMBINATION WITH METFORMIN TO A DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITOR IN COMBINATION WITH PIOGLITAZONE AND INHIBITOR OF TYPE 2 SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER IN TYPE 2 DIABETES

© Vladimir V. Salukhov*, Daria A. Shipilova, Alexey A. Minakov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

The pioglitazone belongs to the class of antidiabetic medications and has various pleiotropic effects. The evidence base for this medication, based on the results of randomized clinical trials, demonstrates convincing cardio- and cerebroprotective efficacy of pioglitazone, comparable to innovative glucose-lowering drugs from the classes of GLP-1 agonists and SGLT-2 inhibitors. Currently, in Russia, a fixed combination of pioglitazone and alogliptin is available. However, it should be noted that there has been a recent lack of GLP-1 agonists on the domestic pharmaceutical market, which raises questions about the choice of further tactics for patients who have been taking them until recently.

This clinical case presents an example of the transformation of glucose-lowering therapy from a combined treatment regimen with semaglutide and metformin to the combined use of a fixed combination of alogliptin and pioglitazone with empagliflozin. Against the background of therapy change, a stable and pronounced glucose-lowering effect was obtained and confirmed after six months, comparable to GLP-1 receptor agonists without the effect of escape and hypoglycemia. No edema or weight gain was observed, and no other adverse events were detected, which allowed continuing the chosen glucose-lowering therapy. Strategic perspectives of the prescribed therapy were determined — reducing cardio- and cerebrovascular risk and improving the patient's prognosis.

KEYWORDS: type 2 diabetes; insulin resistance; thiazolidinediones; pioglitazone; alogliptin.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из актуальных проблем современной медицины является увеличение распространенности сахарного диабета 2 типа (СД2) и его осложнений. Помимо мета-

болических нарушений, эта патология сопровождается повышенным риском сердечно-сосудистой и общей летальности. Учитывая многофакторность развития и гетерогенность СД2, в его лечении используются различные классы антидиабетических препаратов [1]. Особый

интерес представляют средства, направленные не только на достижение и поддержание адекватного контроля уровня гликемии, но и позволяющие управлять модифицируемыми факторами риска (контроль артериального давления, липидов крови, массы тела), что способствует уменьшению сердечно-сосудистых событий при СД2 [2]. Хорошо известно, что компенсация углеводного обмена достигается за счет снижения инсулинорезистентности и улучшения функции β -клеток поджелудочной железы. В настоящее время все большее внимание специалистов привлекает класс сахароснижающих препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, — тиазолидиндионов. Одним из перспективных средств данной группы является пиоглитазон, который продемонстрировал эффективность в контроле гликемии и доказал наличие позитивного кардиопротективного и антиатерогенного эффекта, как в монотерапии, так и в комбинации с алоглипотином [3]. Особую актуальность фиксированная комбинация пиоглитазона и алоглиптина приобретает в последнее время, когда возникли серьезные трудности с обеспечением пациентов, принимавших агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) с учетом их мощного сахароснижающего действия и значительного количества дополнительных кардио- и церебропротективных эффектов. Другой инновационный класс антидиабетических препаратов — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), доказавшие эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых событий, по-видимому, с точки зрения своего сахароснижающего потенциала не достигают уровня арГПП-1 и не могут рассматриваться как их эквивалентная замена [2, 4, 5]. В то же время научный и главным образом практический интерес вызывают вопросы сопоставления комбинированной терапии пиоглитазона, алоглиптина и иНГЛТ-2 с арГПП-1 и не только. Изучали комбинированную терапию с метформином во влиянии на динамику гликемии, показатели липидного спектра, массы тела, развитие нежелательных явлений у пациентов с СД2, что и послужило целью представленного клинического случая.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка М. 60 лет, обратилась в 1 клинику (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова с жалобами на периодическую сухость во рту, утомляемость, редкие эмоциогенные подъемы артериального давления (АД) до 170/95 мм рт. ст., избыточную массу тела, нарушение сна, снижение памяти. Из анамнеза известно, что прибавку массы тела отмечает с 34 лет, в 36 лет впервые диагностировано алиментарное ожирение; попытки контроля веса приводили к временно-му его снижению с последующим набором. В течение последних трех лет применения семаглутида похудела на 9 кг и стабильно удерживала этот вес. В 47 лет впервые установлена гипертоническая болезнь 1 стадии, и, несмотря на прием антигипертензивной терапии, заболевание имело кризовое течение. В 53 года перенесла транзиторную ишемическую атаку. На фоне проводимой антитромбоцитарной, гиполипидемической, метаболической терапии отмечалось улучшение самочувствия. В дальнейшем находилась под наблюдением невролога,

который регистрировал рассеянную неврологическую симптоматику и легкие когнитивные нарушения. В этот же период был диагностирован СД2. Перед обращением пациентка более года постоянно, с положительным эффектом принимала двойную антигипертензивную терапию (валсартан/амлодипин 160/5 мг/сут), антигиперлипидемическую терапию (розувастатин 10 мг), двойную пероральную сахароснижающую терапию (метформин 2000 мг/сут, семаглутид 1 мг еженедельно п/к в течение двух лет с последующим переходом в начале 2022 г. на пероральный прием 14 мг/сут). В анамнезе две беременности, двое родов, менопауза с 52 лет. Заместительную гормональную терапию на протяжении жизни не принимала. Из семейного анамнеза известно, что мать страдала ожирением, гипертонической болезнью и СД2, принимала тройную пероральную сахароснижающую терапию.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

При обращении в декабре 2022 г.: общее состояние удовлетворительное, масса тела — 85,0 кг, рост — 166 см, индекс массы тела (ИМТ) — 30,8 кг/м², окружность талии — 108 см. Избыточная масса тела распределена по верхнему типу, кожные покровы обычной окраски и влажности. Щитовидная железа без особенностей. Периферических отеков нет. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Пульс — 68 ударов в минуту, ритм синусовый, границы сердца расширены влево, тоны сердца ясные, акцент II тона над аортой, АД — 135/90 мм рт.ст. В общеклиническом анализе крови показатели соответствуют референсным значениям. В биохимическом анализе крови — признаки дислипидемии (холестерин общий — 6,4 ммоль/л (<5,2), холестерин ЛПНП — 3,1 ммоль/л (<1,4), триглицериды — 2,2 ммоль/л (<1,7), холестерин ЛПВП — 1,1 ммоль/л (>1,2)), гликемия (глюкоза — 6,9 ммоль/л (<7,0), гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) — 7,2% (<7,0), умеренно повышен уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ — 56 МЕ/л (<31)), расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKF) — 68 мл/мин/1,73 м². Предсердный натрийуретический пептид (NT-proBNP) — 34 пг/мл (<125,0). По результатам холтеровского мониторирования сердечного ритма отмечается ритм синусовый весь период наблюдения. Средняя ЧСС — 85 в минуту в течение дня, максимальная ЧСС — 128 в минуту. Достоверных ишемических эпизодов не выявлено. Данных относительно нарушений проводимости не получено, регистрируются редкие (52 в течение суток) одиночные наджелудочковые экстрасистолы и 23 одиночных монотормальных желудочковых экстрасистол в течение всей записи. По данным эхокардиографии определяется концентрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ). Систолическая функция сохранена, отмечается диастолическая дисфункция 1 степени, фракция выброса ЛЖ — 61%. Створки митрального клапана уплотнены. Стенки аорты и полулуния аортального клапана уплотнены, раскрытие достаточное. Расчетное систолическое давление в легочной артерии не повышено. Данные дуплексного сканирования показали признаки атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (20%), полимакроангиопатии без признаков значимых локальных

гемодинамических нарушений. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости определяется жировой гепатоз. По результатам ЭНМГ нижних конечностей присутствуют признаки легкого смешанного аксонально-демиелинизирующего поражения сенсорных волокон латерального и медиального подошвенных нервов справа и слева. При осмотре глазного дна определяется сужение артерий и умеренное расширение вен. С учетом последующих заключений невролога и офтальмолога сформулирован клинический диагноз.

Основное комбинированное заболевание — 1. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA_{1c} — до 7,0%. Целевые значения гликемии натощак — до 7,0 ммоль/л, через 2 часа после еды — до 9,0 ммоль/л. 2. Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая артериальная гипертензия, риск 4 (очень высокий). Атеросклероз аорты, атеросклеротический кардиосклероз. Гиперлипидемия 2b типа по Фредриксону. 3. Цереброваскулярное заболевание. Смешанная (дисметаболическая, дисциркуляторная) энцефалопатия с рассеянной неврологической симптоматикой с легкими когнитивными нарушениями. Осложнения основного заболевания. Транзиторная ишемическая атака в бассейне средней мозговой артерии от 2015 г. Диабетическая дистальная полинейропатия сенсорного типа. Сопутствующие заболевания: алиментарное ожирение 1 степени. Неалкогольная жировая болезнь печени без нарушения ее функции.

Лечение

На фоне общих рекомендаций по изменению образа жизни, формированию стиля правильного питания (исключением легкоусвояемых углеводов) и выполнения умеренной аэробной физической нагрузки выполнена смена медикаментозной терапии. Отменен метформин, семаглутид per os. На следующий день инициирована схема: фиксированная комбинация алоглиптин/пиоглитазон 25/30 мг (Инкресинк) и эмпаглифлозин 25 мг/сут. Учитывая анамнез цереброваскулярного события (ТИА) и наличие гиперлипидемии, увеличена дозировка розувастатина до 20 мг/сут. Побочных эффектов и непереносимости действующих веществ при смене терапии не отмечено.

Результаты последующего наблюдения

При осмотре через 3 мес жалобы на периодическую сухость во рту отсутствовали, сохранялась незначительная утомляемость. На фоне скорректированного лечения эпизодов неконтролируемого подъема артериального давления не отмечалось.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, масса тела — 86,0 кг, ИМТ — 30,8 кг/м², окружность талии — 106 см. Периферических отеков нет. Пульс ритмичный — 78 в минуту, АД — 130/85 мм рт.ст. Результаты лабораторных показателей: холестерин ЛПНП — 1,9 ммоль/л (исходно — 3,1), триглицериды — 1,9 ммоль/л (исходно — 2,2), холестерин ЛПВП — 1,2 ммоль/л (исходно — 1,1), рСКФ — 65 мл/мин/1,73 м². Гликемический профиль: HbA_{1c} — 7,1% (исходно — 7,2), глюкоза натощак — 7,4 ммоль/л (исходно — 8,9), глюкоза через 2 часа после еды — 8,0–9,0 ммоль/л, глюкоза перед сном — 7,9 ммоль/л, NT-proBNP в норме.

Через 6 месяцев после первого обращения пациентка была повторно обследована. Получен устойчивый и выраженный сахароснижающий эффект без ускользания и гипогликемий, отсутствовало увеличение массы тела. При осмотре: общее состояние удовлетворительное, масса тела — 84,0 кг, ИМТ — 30,1 кг/м², окружность талии — 104 см. Периферические отеки отсутствуют. Пульс ритмичный — 72 в минуту, АД — 130/75 мм рт.ст. Результаты лабораторных показателей: HbA_{1c} — 7,0% (исходно — 7,2), холестерин ЛПНП — 1,6 ммоль/л, АЛТ — 36 МЕ/л, рСКФ — 67 мл/мин/1,73 м². Не выявлено существенных нежелательных явлений, что позволило продолжить выбранную терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время известно, что комбинированная сахароснижающая терапия у пациентов с ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями включает использование метформина и аргППП-1 или иНГЛТ-2, обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами. При этом обновленная 11 версия Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом подразумевает возможность применения пиоглитазона как лекарственного средства, также имеющего преимущество по снижению риска сердечно-сосудистых событий [6]. Представленные в литературе результаты рандомизированных клинических исследований демонстрируют снижение основной комбинированной конечной точки на фоне приема пиоглитазона, что оказалось сопоставимо с эффектом, наблюдаемым при использовании инновационных сахароснижающих препаратов (иНГЛТ-2 и аргППП-1).

Это позволяет считать пиоглитазон антидиабетическим препаратом с кардио- и церебропротективными свойствами, обладающим разнообразными плеiotропными эффектами [3, 7].

Следует отметить, что пиоглитазон остается единственным доступным инсулиновым сенситайзером, влияющим на широкий спектр патогенетических механизмов [8]. На сегодняшний день в Российской Федерации представлена и доступна комбинация пиоглитазона с алоглиптином — препарат Инкресинк [9].

В представленном клиническом случае пациентка на протяжении 3 лет находилась на сахароснижающей терапии первой линии. В связи с невозможностью дальнейшего применения семаглутида и отсутствия компенсации углеводного обмена была выбрана схема лечения, включающая комбинированный прием препарата Инкресинк с иНГЛТ-2.

Важно отметить, что в реальной практике непросто выбрать терапию, сопоставимую с семаглутидом и метформином по выраженности сахароснижающего действия. И терапия фиксированной комбинацией алоглиптин/пиоглитазон в полной мере является альтернативой аргППП-1 (рис. 1).

На фоне проводимой терапии в течение 3 мес отмечалось снижение пре- и постпрандиальной гликемии, тенденция к достижению целевого уровня HbA_{1c} (7,2→7,1%), что связано с улучшением функции β -клеток. Схожие результаты были получены в исследовании С. Аоки и соавт.,

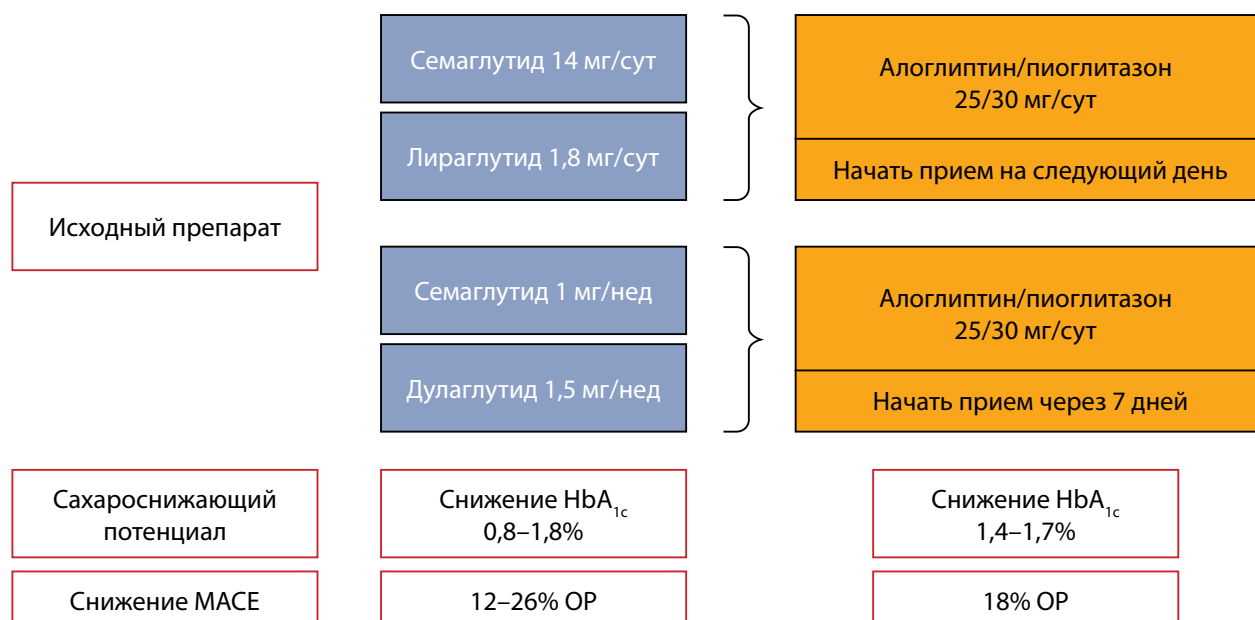


Рисунок 1. Схема перевода с различных рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на фиксированную комбинацию алоглиптин/пиоглитазон 25/30 [6, 7, 9].

где продемонстрировано снижение уровня HbA_{1c} на фоне 16-недельной терапии Инкресинком у пациентов с СД 2 типа [10]. Следует отметить, что одной из особенностей Инкресинка является постепенное нарастание сахароснижающего действия, развивающееся, как правило, через 3 недели и достигающее максимального эффекта через 2–3 месяца.

Кроме того, на фоне приема Инкресинка и скорректированной гиполипидемической терапии отмечалось эффективное влияние проводимого лечения на липидный профиль. Через 3 месяца выявлено снижение уровня триглицеридов, ЛПНП и повышение уровня ЛПВП.

Известно, что антиатерогенное действие пиоглитазона реализуется за счет активации ядерных γ-рецепторов с помощью пролифератора пероксисом (PPARγ, peroxisome proliferator-activated receptor). При этом следует отметить, что снижение концентрации ЛПНП происходит за счет мелких и атерогенных более плотных частиц. В свою очередь увеличивается уровень более крупных частиц ЛПНП, атерогенный эффект которых менее выражен [11].

Следует отметить, что на фоне проводимой терапии отмечалась положительная неврологическая динамика в виде улучшения качества сна. Учитывая в анамнезе у пациентки перенесенную транзиторную ишемическую атаку в 2015 г., нельзя не остановиться на влиянии пиоглитазона на цереброваскулярные события. Так, в проспективном клиническом исследовании пиоглитазона при макрососудистых событиях (PROactive), проведенном с участием более 5000 пациентов с СД 2 типа, представлены результаты, свидетельствующие о снижении риска повторного фатального/нефатального инсульта на 47% [12]. В другом крупномасштабном исследовании — терапия инсулинорезистентности после инсульта (IRIS), риск фатального и нефатального инсульта или инфаркта миокарда был снижен на 24% у лиц с инсулинорезистентностью, с недавно перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой и не страдающих СД [13, 14].

Особый интерес представляют метаболические эффекты пиоглитазона. Так, проведенные исследования продемонстрировали, что назначение как отдельно пиоглитазона, так и в комбинации с алоглиптином улучшает гистологическую картину печени при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) за счет повышения концентрации адипонектина плазмы [8] и профилактирует развитие стеатоза и фиброза печени у данных групп пациентов [15]. Изложенные данные позволяют рассматривать комбинацию пиоглитазона и алоглиптина как препарат выбора в приведенном клиническом случае у пациентки с СД2 и НАЖБП.

В ряде работ представлены данные, свидетельствующие об увеличении массы тела на фоне терапии тиазолидиндионами, которая, по разным источникам, составляет от 2,3 до 4,3 кг в течение 1 года и зависит от дозы препарата [16]. Однако в представленном клиническом случае данного эффекта не отмечалось, напротив, произошло некоторое снижение массы тела на 2 кг, по-видимому, обусловленное не только расширением физической активности и более тщательным соблюдением пациенткой гипоуглеводной диеты, но и эффектом эмпаглифлозина. За исключением адипогенеза, прибавку массы тела у части пациентов с СД 2 типа может вызывать и задержка жидкости на фоне приема пиоглитазона. Так, в работе W. Doehner и соавт. в качестве монотерапии пиоглитазоном отеки наблюдались у 5–10% пациентов и зависели — также как и прибавка массы тела — от дозы препарата, чаще встречаясь при дозе 45 мг [17]. При объективном осмотре нашей пациентки периферических отеков выявлено не было, по-видимому, не только из-за более низкой и безопасной дозы пиоглитазона (30 мг), но и ввиду того, что возможная задержка жидкости могла нивелироваться приемом ингибитора НГЛТ-2 эмпаглифлозина [18].

Принимая во внимание противопоказания к приему Инкресинка, а именно хроническую сердечную недостаточность любой стадии, перед его назначением и спустя 3 месяца исследовался уровень NT-proBNP, который находился в референсных значениях, что

подчеркивает нейтральность назначения препарата. При этом в литературе приведены данные ретроспективного исследования Е. Erdmann и соавт., где показано, что у пациентов с сердечной недостаточностью сердечно-сосудистый риск на 36% ниже в группе пиоглитазона в сравнении с группой плацебо [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На фоне проводимого лечения получен устойчивый и выраженный сахароснижающий эффект, сопоставимый с арГПП-1 без ускользания и гипогликемий.
2. Увеличение массы тела на 1 кг через 3 мес продолжилось снижением массы тела на 2 кг через полгода, с итоговым уменьшением веса на 1 кг от исходного.
3. Определены стратегические изменения для будущего — снижение кардио- и цереброваскулярного риска и улучшение прогноза.
4. Не выявлено существенных нежелательных явлений, что позволило продолжить выбранную сахароснижающую терапию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено при поддержке ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург.

Согласие пациента. От пациента получено добровольное информированное согласие на публикацию персональных медицинских данных.

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

Участие авторов. Салухов В.В. — концепция, дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, редактирование текста; Шипилова Д.А. — концепция, дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; Минаков А.А. — концепция, дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Шляхто Е.В., Шестакова М.В., Арутюнов Г.П. и др. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — Т. 23. — №9. — С. 58–64. [Shlyakhto EV, Shestakova MV, Arutyunov GP, et al. Cardiovascular death risk reduction in type 2 diabetes patients with confirmed cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23(9):58–64. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-58-64>
2. Low Wang CC, Hess CN, et al. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016; 133(24):2459–502. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194>
3. Пешева Е.Д., Фадеев В.В. Пиоглитазон — забытый сахароснижающий препарат с доказанными кардиопротективными и нефропротективными свойствами // *Consilium Medicum*. — 2021. — Т. 23. — №4. — С. 366–371. [Pesheva ED, Fadeev VV. Pioglitazone is a forgotten hypoglycemic drug with proven cardioprotective and nephroprotective properties. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 366–371]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200892>
4. Салухов В.В., Котова М.Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 8, № 3. С. 61–74 [Salukhov VV, Kotova ME. Discuss the main effects of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and the mechanisms that determine them. *Endocrinology: News, Opinions, Education*. 2019. Т. 8, № 3: 61–74. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13007>
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377:644–57. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №25. — С. 1–231. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 11th edition. *Diabetes mellitus*. 2023; 26(25):1–231. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
7. Салухов В.В., Ковалевская Е.А. Переосмысление роли пиоглитазона в современной диабетологии с позиции его кардиоренопротективных свойств // *Медицинский совет*. — 2022. — Т. 16. — №10. — С. 10–21. [Salukhov VV, Kovalevskaya EA. Rethinking the role of pioglitazone in modern diabetology as a cardiorenoprotective agent. *Meditsinskiy Sovet*. 2022; 16(10):10–21. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-10-21>
8. Аметов А.С., Сокарева Е.В. Пиоглитазон в лечении сахарного диабета 2-го типа // *ПМЖ*. — 2010. — Т. 18. — №23. — С. 1423–1428. [Ametov AS, Sokareva EV. Pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *PMJ*. 2010; 18(23):1423–1428. (In Russ.)]
9. Демидова Т.Ю., Кочина А.С. Алоглиптин и пиоглитазон. Перспективы комбинированного применения // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2021. — Т. 10. — №4. — С. 62–68. [Demidova TYu, Kochina AS. Alogloptin and pioglitazone. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021; 10 (4): 62–8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-62-68>
10. Aoki C, Suzuki K, Kuroda H, et al. Fixed-dose combination of alogliptin/pioglitazone improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus independent of body mass index. *Nagoya J Med Sci*. 2017; 79 (1): 9–16. doi: <https://doi.org/10.18999/nagjms.79.1.9>
11. Hurren KM, Dunham MW. Are thiazolidinediones a preferred drug treatment for type 2 diabetes? *Expert Opin Pharmacother*. 2021; 22(2):131–133. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1853100>
12. Moules IK, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9493):1279–1289. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)
13. Kernan W, Viscoli C, Furie K, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1321–31. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>
14. Viscoli CM, Brass LM, Carolei A, et al. Pioglitazone for secondary prevention after ischemic stroke and transient ischemic attack: rationale and design of the Insulin Resistance Intervention after Stroke Trial. *Am Heart J*. 2014; 168(6):823–829.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.016>
15. Amano Y, Tsuchiya S, Imai M, et al. Combination effects of alogliptin and pioglitazone on steatosis and hepatic fibrosis formation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 497 (1): 207–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.055>
16. Салухов В.В., Ильинская Т.А., Минаков А.А. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2022. — Т. 11. — №1. — С. 39–52. [Salukhov VV, Ilyinskaya TA, Minakov AA. Influence of modern antidiabetic therapy on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2022; 11(1):39–52. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52>

17. Doehner W, Erdmann E, Cairns R, et al. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol.* 2012; 162(1):20–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.039>
18. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 475–491. [Salukhov VV, Khalimov YS, Shustov SB, Popov ST. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):475–491. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12123>
19. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care.* 2007; 30(11):2773–2778. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-0717>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Салухов Владимир Владимирович**, д.м.н., профессор [Vladimir V. Salukhov, MD, PhD, Professor]; Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. академика Лебедева, д. 6 [address: 6, Akademik Lebedev street, 194044 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; Scopus Author ID: 55804184100; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Шипилова Дарья Алексеевна, к.м.н. [Daria A. Shipilova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4862-6208>; eLibrary SPIN: 5781-6153; e-mail: shipilova_daria@mail.ru

Минаков Алексей Александрович, адъюнкт [Alexey A. Minakov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; Scopus Author ID: 57926549400; eLibrary SPIN: 5344-7883; e-mail: minakom@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Салухов В.В., Шипилова Д.А., Минаков А.А. Отдаленные результаты перевода пациентки с терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в комбинации с метформином на ингибитор дипептидилпептидазы-4 в комбинации с пиоглитазоном и ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 104-109. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13062>

TO CITE THIS ARTICLE:

Salukhov VV, Shipilova DA, Minakov AA. Long-term results of transferring the patient from therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in combination with metformin to a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in combination with pioglitazone and inhibitor of type 2 sodium-glucose cotransporter in type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus.* 2024;27(1):104-109. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13062>