

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 27
выпуск 2 (2024)

научно-практический
медицинский журнал



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 Гриворонский пр-д, дом 4

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

Сдано в набор 28.03.2024 г.
Подписано в печать 28.04.2024 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, №2**Март-Апрель****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 2 March-April 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)

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
Е.В. Артемова, З.Н. Джемиллова, А.М. Горбачева, Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова, А.Б. Бердалин, С.А. Гаврилова ВЛИЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И МИГРАЦИЮ КЕРАТИНОЦИТОВ В ОКОЛОРАНЕВОЙ ЗОНЕ	104	Artemova E.V., Dzhemilova Z.N., Gorbacheva A.M., Tokmakova A.Y., Galstyan G.R., Berdalin A.B., Gavrilova S.A. INFLUENCE OF PERIPHERAL NERVE SYSTEM ON PROLIFERATION AND MIGRATION OF KERATINOCYTES ON SITE OF THE WOUND EDGES
О.А. Дианов, Д.А. Олейник, А.В. Фофанова РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНСУЛИНА РИНФАСТ® У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА	113	Dianov O.A., Oleynik D.A., Fofanova A.V. RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY OF THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF INSULIN RINFAS® IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS
Р.В. Роживанов, М.О. Чернова, В.А. Иоутси, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Е.Р. Роживанова, Е.Н. Андреева, Н.Г. Мокрышева ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АНДРОГЕННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПОГОНАДИЗМА ТРАНСДЕРМАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ТЕСТОСТЕРОНА НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	120	Rozhivanov R.V., Chernova M.O., Ioutsi V.A., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V., Rozhivanova E.R., Andreeva E.N., Mokrysheva N.G. EVALUATION OF THE EFFECT OF TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY WITH A TRANSDERMAL TESTOSTERONE ON GLYCEMIC CONTROL IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
А.Н. Русанов, Т.И. Родионова ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВРЕМЕНИ В ЦЕЛЕВОМ ДИАПАЗОНЕ ГЛЮКОЗЫ С ПОМОЩЬЮ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА	130	Rusanov A.N., Rodionova T.I. TIME IN RANGE PREDICTION USING THE EXPERIMENTAL MOBILE APPLICATION IN TYPE 1 DIABETES
А.Е. Андрейченко, А.Д. Ермак, Д.В. Гаврилов, Р.Э. Новицкий, А.В. Гусев РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МОДЕЛЕЙ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ, ПРОГНОЗИРУЮЩИХ РИСК ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДУЮЩИХ 12 МЕСЯЦЕВ	142	Andreychenko A.E., Ermak A.D., Gavrilov D.V., Novitskiy R.E., Gusev A.V. DEVELOPMENT AND VALIDATION OF MACHINE LEARNING MODELS TO PREDICT UNPLANNED HOSPITALIZATIONS OF PATIENTS WITH DIABETES WITHIN THE NEXT 12 MONTHS
ОБЗОРЫ		REVIEWS
А.В. Энерт, Д.Г. Апальков, С.Р. Перелетова, К.В. Трубченко, Т.В. Саприна АНАЛИЗ ВКЛАДА СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ В РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	158	Enert A.V., Apalkov D.G., Pereletova S.R., Trubchenko K.V., Saprina T.V. ANALYSIS OF THE CONTRIBUTION OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA/HYPOPNEA SYNDROME AND GLYCEMIC LEVEL VARIABILITY TO THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
С.О. Елиашевич, А.П. Мишарова, О.М. Драпкина РЕМИССИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: ВОЗМОЖНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СТИЛЕЙ ПИТАНИЯ	168	Eliashevich S.O., Misharova A.P., Drapkina O.M. REMISSION OF TYPE 2 DIABETES: OPPORTUNITIES OF DIFFERENT NUTRITION STYLES
Т.Н. Маркова, М.С. Стас ВЛИЯНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	174	Markova T.N., Stas M.S. THE IMPACT OF INNOVATIVE GLUCOSE-LOWERING DRUGS ON THE COURSE AND OUTCOME OF COVID-19 IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
О.Н. Бондаренко, М.В. Ярославцева, Г.Р. Галстян, В.А. Ларина, А.С. Петросян, Н.Г. Мокрышева ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ, УГРОЖАЮЩЕЙ ПОТЕРЕЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ	185	Bondarenko O.N., Yaroslavceva M.V., Galstyan G.R., Larina V.A., Petrosyan A.S., Mokrysheva N.G. FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENTS OF THE PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC ISCHTMIA WITH THREATING LOWER LIMB LOSS

ВЛИЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И МИГРАЦИЮ КЕРАТИНОЦИТОВ В ОКОЛОРАНЕВОЙ ЗОНЕ



© Е.В. Артемова^{1*}, З.Н. Джемилова¹, А.М. Горбачева¹, Г.Р. Галстян¹, А.Ю. Токмакова¹, А.Б. Бердалин², С.А. Гаврилова²

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

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

ЦЕЛЬ. Оценить пролиферативную активность и способность к миграции кератиноцитов околораневой зоны на разных стадиях раневого процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 25 пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы (СДС) и 5 пациентов без сахарного диабета (СД) с пролежнями. Пациентам основной группы проводилось лечение согласно стандартам: обработка раневых дефектов, наложение атрауматических повязок, разгрузка пораженной конечности и антибактериальная терапия по необходимости. У всех пациентов проводилась оценка тяжести периферической нейропатии по шкале неврологических расстройств (NDS). В ходе обработки на 0-й, 10-й и 24-й день проводилась биопсия края раны размером до 1 см³ для последующих гистологического и иммуногистохимического исследований. Полученные фрагменты кожи фиксировали, дегидратировали и заливали парафином по стандартной методике. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, для иммуногистохимического окрашивания использовали маркеры Ki-67, α7nAChR.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Все пациенты с нейропатической формой СДС имели тяжелую степень периферической нейропатии (NDS_m>8). Средняя площадь раневого дефекта до и на 10-й день лечения составила 4 и 2,5 см² соответственно ($p<0,004$). Гистологически край нейропатической раны был представлен гиперпролиферативным эпидермисом, митотически активные клетки располагались в дифференцированных супрабазальных слоях утолщенным роговым слоем. Ki-67 экспрессировали все слои эпидермиса, но большая плотность окрашивания определялась в базальном слое. Плотность α7nAChR-позитивных клеток увеличивалась от 0-го к 24-му дню ($p=0,031$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные данные позволяют предположить, что повреждение периферической нервной системы является одним из возможных механизмов нарушения клеточного цикла кератиноцитов: пролиферативной активности и способности к миграции. Идентификация новых сигнальных путей, регулирующих физиологическую репарацию тканей и изучение их нарушений при СД, открывает перспективы разработки оптимальной терапевтической стратегии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дистальная диабетическая полинейропатия; сахарный диабет; нервная регуляция; кератиноциты; эпителизация.

INFLUENCE OF PERIPHERAL NERVE SYSTEM ON PROLIFERATION AND MIGRATION OF KERATINOCYTES ON SITE OF THE WOUND EDGES

© Ekaterina V. Artemova^{1*}, Zera N. Dzhemilova¹, Anna M. Gorbacheva¹, Alla Yu. Tokmakova¹, Gagik R. Galstyan¹, Alexander B. Berdalin², Svetlana A. Gavrilova²

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Faculty of Basic Medicine, Moscow, Russia

AIM: to assess proliferation and migration of keratinocytes at the nonhealing edges of neuropathic wounds.

MATERIALS AND METHODS: 25 patients with neuropathic ulcers and 5 patients without diabetes with decubitus were enrolled. Diabetic foot (DF) patients were underwent to standard treatment including debridement, atraumatic dressing, offloading, antibacterial therapy if it needs. Severity of peripheral neuropathy was assessed according to the NDS scale. Histological (hematoxylin and eosin) and immunohistochemical (Ki-67, α7nAChR markers) examination of wound edge were done during treatment (0, 10, 24 days).

RESULTS: All patients have severe neuropathy according to NDS_m (>8). The average size of DF ulcers before and on 10th day of treatment was of 4 cm² and 2,5 cm², respectively ($p<0,004$). Neuropathic ulcers were characterized by hyperproliferative epidermis. Mitotically active keratinocytes reside throughout the suprabasal layers. Ki-67 expressed all layers of the epidermis, but a greater staining density was detected in the basal layer. The density of α7nAChR-positive cells increased from 0 to 24 days ($p=0,031$).

THE CONCLUSION: The data shows that neuropathy is one of the possible mechanisms of keratinocyte cell cycle disruption: proliferative activity and ability to migrate. Identification of new signaling pathways regulating the physiological repair of tissues and the study of their disorders in diabetes mellitus opens the prospect of developing an optimal therapeutic strategy.

KEYWORDS: diabetic polyneuropathy; diabetes mellitus; neural regulation; keratinocytes; epithelialization.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время хронические раны являются актуальной проблемой для медицинского сообщества [1, 2]. По данным анализа организации амбулаторной медицинской помощи в США, чаще диагностируются раневые дефекты подошвенной поверхностей пальцев, подошвенной поверхности в зоне проекции костей предплюсны и плюсны. Последние характеризуются наиболее тяжелым течением и худшим клиническим прогнозом [2]. Необходимо подчеркнуть, что деформации стоп и нейропатия являются наиболее значимыми факторами развития хронических раневых дефектов мягких тканей нижних конечностей. Кератиноциты являются основным клеточным компонентом эпидермиса, отвечающим за процесс эпителизации после повреждения целостности кожного покрова, успешность которого зависит от способности кератиноцитов менять архитектуру цитоскелета и приобретать способность к адгезии, миграции и пролиферации [3]. Морфологические исследования биоптатов нейропатических ран у пациентов с сахарным диабетом (СД) позволяют считать диабетические язвы стоп «замершими» на фазе пролиферации [1, 4]. В настоящее время выяснены далеко не все механизмы нормальной регуляции клеточного цикла кератиноцитов и его нарушений при формировании нейропатических ран [5]. Доказано, что высокие внеклеточные концентрации глюкозы снижают миграционную активность клеток эпидермиса. Ряд исследований на клеточной культуре показали, что ацетилхолин (ACh) регулирует адгезию и миграционную способность клеток путем активации различных классов рецепторов на поверхности кератиноцитов [6]. В частности, активация рецепторов к медиатору парасимпатической нервной системы — ацетилхолину — $\alpha 7nAChR$ имеет решающее значение для формирования молекул адгезии и регулирует прочность клеточных контактов. Пациенты с тяжелой нейропатией входят в группу высокого риска развития синдрома диабетической стопы, а раны, как правило, имеют высокий процент рецидива. Изучение нарушений клеточного цикла кератиноцитов в процессе репарации тканей у данной категории пациентов является определяющим в разработке терапевтической стратегии.

ЦЕЛЬ

Оценить пролиферативную активность и способность к миграции кератиноцитов околораневой зоны на разных стадиях раневого процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор пациентов основной группы проводился в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва; набор пациентов контрольной группы проводился в клинических больницах г. Москвы и Московской области в период с сентября 2016-го по июль 2017-го гг.

Изучались две популяции пациентов с наличием нейропатических ран: основная группа — с СД (группа А), группа сравнения — без СД (группа Б).

Критерии включения в основную группу:

- 1) подписанное информированное согласие, выполнение рекомендаций по лечению;
- 2) возраст пациентов от 18 до 65 лет;
- 3) СД 1 и 2 типа;
- 4) хронический раневой дефект стопы II ст. по Wagner на фоне нейропатической формы синдрома диабетической стопы.

Критерии невключения:

- 1) пациенты с ишемической и нейроишемической формой синдрома диабетической стопы;
- 2) $HbA_{1c} > 12\%$;
- 3) наличие активной раневой инфекции и/или остеомиелита;
- 4) предшествующая хирургическая обработка язвенного дефекта;
- 5) разгрузка нижней конечности до включения в исследование.

Критерии исключения из исследования (для основной группы):

- 1) пропуск запланированного визита;
- 2) невыполнение рекомендаций по лечению раневого дефекта.

Критерии включения в группу сравнения:

- 1) подписанное информированное согласие;
- 2) возраст пациентов от 18 до 65 лет;
- 3) пациенты без СД;
- 4) наличие пролежней крестцовой области у пациентов с повреждением на уровне торако-люмбального отдела позвоночника, с синдромом передней части спинного мозга с полным двигательным параличом, потерей болевой и температурной чувствительности, с сохранением проприоцептивной и вибрационной чувствительности.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Скрининг пациентов проводился сплошным способом с включением пациентов в основную и контрольные группы согласно критериям включения и невключения.

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое наблюдательное неослепленное динамическое (для основной группы) / поперечное (для группы сравнения) сравнительное сплошное нерандомизированное исследование. Период наблюдения пациентов основной группы составил 24 дня (осмотр и забор тканей проводился в первый день исследования, на 10-е, 24-е сутки). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Критерии соответствия

Критерии включения, невключения, исключения из исследования указаны выше.

Методы

Для формирования основной группы исследования на этапе скрининга проводился сбор жалоб и анамнеза пациента; забор венозной крови; осмотр нижних конечностей, включающий оценку тяжести полинейропатии, состояния периферического кровотока, оценку характеристик раневого дефекта. С пациентами обсуждался

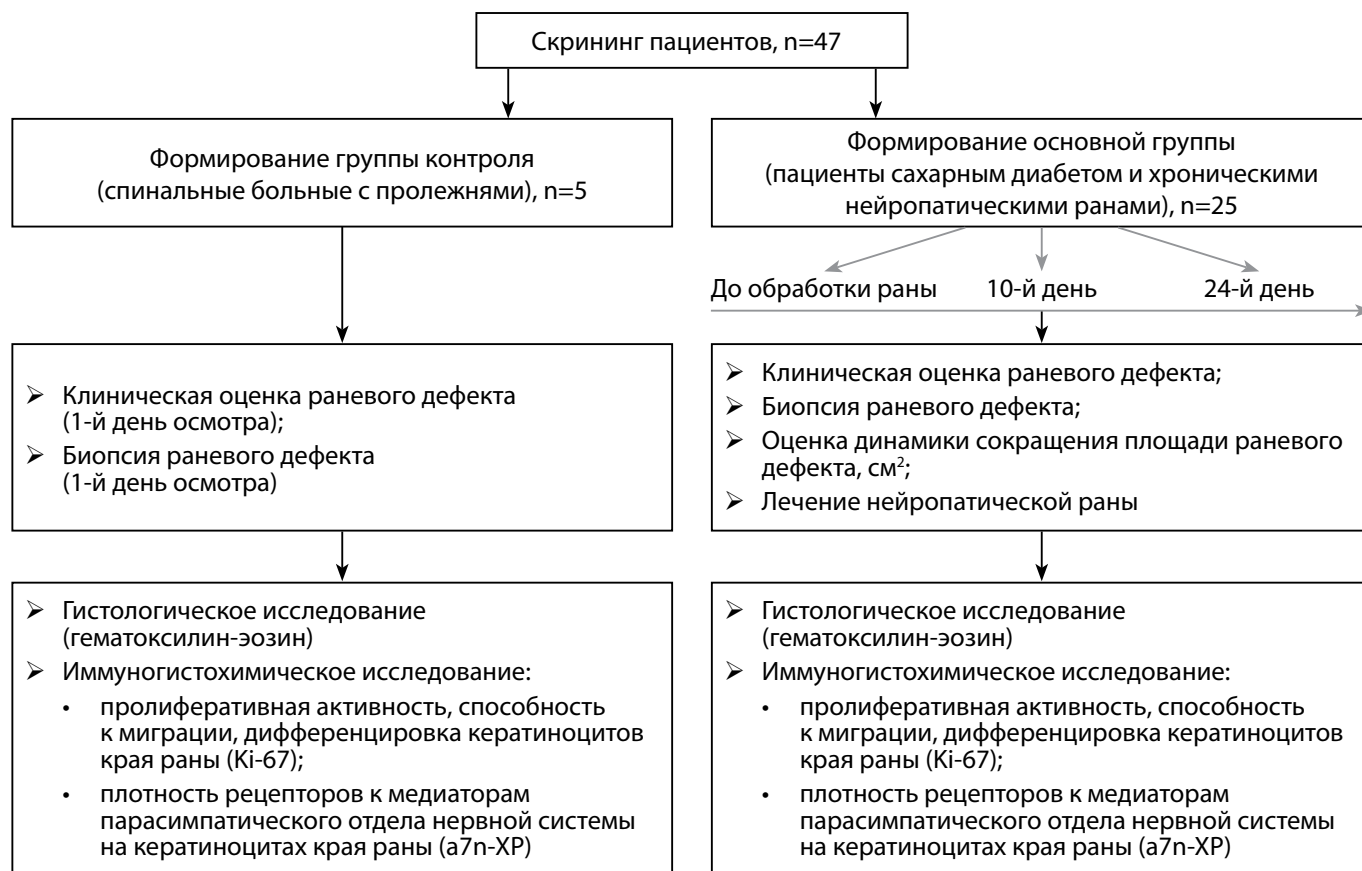


Рисунок 1. Дизайн исследования.

протокол исследования, подписывалось информированное согласие.

Этап скрининга включал:

I — сбор клинико-анамнестических данных, с учетом следующих параметров: возраст; длительность наличия раневого дефекта до этапа включения в исследование; для основной группы дополнительно — тип и длительность течения СД, предшествующая хирургическая обработка раневого дефекта; разгрузка пораженной нижней конечности до включения в исследование; ранее проводимые малые ампутации.

II — осмотр нижних конечностей:

- оценка состояния кожных покровов и ногтей; верификация отеков;
- размер раневого дефекта (0-й, 10-й, 24-й дни обследования) оценивался планиметрическим методом путем очерчивания контуров раны через прозрачную масштабную пленку (Opsite Flexgrid, Smith and Nephew, Великобритания) с дальнейшим подсчетом количества квадратных сантиметров внутри контура;
- локализация раневого дефекта (0-й день обследования);
- глубина поражения раневого дефекта (0-й, 10-й, 24-й дни обследования) оценивалась согласно классификации Wagner [7]. Для оценки поражения костной ткани проводилась ревизия раневого дефекта, при необходимости — рентгенография стопы;
- тяжесть диабетической нейропатии (0-й день обследования) по шкале NDS (Neuropathy Disability Score) с оценкой: тактильной чувствительности с исполь-

зованием монофиламента массой 10 г (North Coast Medical Inc., США); вибрационной чувствительности при помощи градуированного камертона (128 Гц) (Kircher&Wilhelm, Германия); температурной чувствительности при помощи прибора «Тип-Терм» («Neue Medizintechnik GmbH», Германия);

- фотографирование и архивирование изображений раны.

III — оценка состояния углеводного обмена — гликированный гемоглобин (методом высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления на аппарате D-10 (BioRad Laboratories, США) по стандартной методике производителя).

Пациенты группы сравнения были обследованы однократно. Проводился сбор анамнеза, оценка характеристик и фотографирование раневого дефекта, биопсия ткани из зоны раневого дефекта для последующих морфологического, иммуногистохимического исследований.

На этапе включения пациентов в основную группу (0-й день), а также в контрольные периоды визитов (10-й, 24-й день) также проводилась биопсия ткани из зоны раневого дефекта. Для стандартизации забора гистологического материала разработан протокол с проведением маркировки края раны для последующей ориентации при проводке через парафин и приготовления срезов (край раны и околораневая зона с кожей, объемом 1 см³).

Полученный образец ткани продолговатой формы фиксировали 10-процентным нейтральным раствором формалина на фосфатно-солевом буфере в течение 12 часов и после промывки проточной водой подвергали обезвоживанию в нарастающих концентрациях спиртов

(50%, 70%, 96%, 100%), затем заменяли спирт на неполярный растворитель (100%: хлороформ — 1:1 и затем хлороформ), а неполярный растворитель на парафин (хлороформ: парафин — 1:1 и затем парафин). После этого образцы заключали в парафин, при этом образцы ориентировали продольной осью к плоскости будущего среза. Образец нарезали на срезы толщиной 5 мкм на микротоме Microm HM 200 (Zeiss, Германия). Затем срезы высушивали, проводили и окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике. Полученные препараты заключали в клей для срезов BioOptica под покровные стекла. Микроскопию проводили на микроскопе Zeiss Imager A1 Axio при помощи программы для захвата и анализа изображений AxioVision 3,5 (Zeiss, Германия).

Иммуногистохимическое окрашивание на Ki67, а7nAChR — холинорецепторы проводили при помощи кроличьих поликлональных антител фирмы Abscam. Демаскирование антигенов на срезах проводилось нагревом в цитратном буфере (pH 6.0) до 97 °C в течение 30 минут. Для блокировки фонового окрашивания использовалась сыворотка ProteinBlock (Abcam). Первичные антитела наносились на 2 часа при 37 °C во влажной камере. После промывки в фосфатно-солевом буфере на 1 час наносились вторичные козьи антитела, конъюгированные с пероксидазой (Abcam, ab191866). Затем наносили субстрат пероксидазы, диаминобензидин. Все фотографии препаратов получали с одинаковыми значениями настроек объектива камеры: яркостью, балансом белого и контрастностью, что обеспечивало унификацию процедуры обсчета. Интенсивность окрашивания оценивалась в программе Image-ProPlus с последующим подсчетом относительной площади окрашенных участков.

Всем обследованным, независимо от включения в исследование, проводилось лечение основного заболевания, его осложнений и сопутствующей патологии, раневого дефекта.

Также проводилось стандартное лечение, включающее хирургическую обработку раневого дефекта путем иссечения участков гиперкератоза; ежедневные перевязки с использованием асептических повязок, разгрузка нижней конечности при помощи разгрузочного башмака или кресла каталки, или индивидуальной разгрузочной повязки Total Contact Cast.

Статистический анализ

Предварительный расчет размера выборки не проводился. Использовались методы непараметрической статистики. Для оценки динамики заживления ран у людей применяли попарные сравнения с помощью критерия Вилкоксона. Для сравнения плотностей экспрессии различных белков применяли многофакторный дисперсионный анализ, все результаты проверялись попарными сравнениями непараметрическими методами. Все результаты считались значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили в пакете программ Statistica 13.0.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России на заседании №16 от 12 октября 2016 г. рассмотрел протокол исследования «Нейрогуморальная регуляция репарации тканей при сахарном диабете» и постановил одобрить проведение этической экспертизы гранта РНФ №16-15-10365 «Нейрогуморальная регуляция репарации тканей при сахарном диабете».

РЕЗУЛЬТАТЫ

За время наблюдения нежелательных явлений отмечено не было.

Проведен скрининг 47 пациентов с нейропатическими ранами (табл. 1). Согласно критериям включения/

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Группа СД, n=25	Группа сравнения, n=5
Возраст, лет	39,9 [33; 59]	41,3 [30; 62]
Пол (м/ж)	16/9	5/0
Тип СД 1/2 (%)	12,5/87,5	-
Длительность течения СД, лет	17,4 [13; 20]	-
Гликированный гемоглобин, %	9,4 [8,3; 10,8]	-
Тяжесть ДПН (шкала NDS, баллы)	>8	-
Характеристика нейропатических раневых дефектов и анамнез малых ампутаций		
Длительность существования раневого дефекта до включения в исследование, мес.	6 [3; 8]	8 [6; 12]
Локализация раневого дефекта, n	Фаланги пальцев — 9 Головки плюсневых костей, опилы плюсневых костей при метатарзальной резекции — 13 Предплюсна (остеоартропатия Шарко) — 3	Пролежни крестцовой области
Площадь раневого дефекта (0-й день), см ²	4 [1,75; 6,0]	7,4 [3,4; 12,4]
Малые ампутации на стопе в анамнезе, n, (%)	6 (24)	-

Примечание: СД — сахарный диабет, ДПН — диабетическая полинейропатия, шкала NDS — шкала неврологических расстройств.

невключения сформирована основная группа пациентов с СД — 25 человек.

В группу сравнения вошли пациенты без СД, с травматическим повреждением спинного мозга и наличием пролежней крестцовой области (n=5).

На фоне лечения отмечено уменьшение площади нейропатических раневых дефектов по сравнению со стартом терапии (0-й день — 4 [1,75; 6,0], 10-й день — 2,5 [1,25; 4,29], $p < 0,004$).

На момент включения пациентов с СД нейропатические раны имели утолщенный роговой слой, митотически активные клетки локализовались во всех слоях эпидермиса, включая слои с дифференцированными клетками, зернистый слой практически отсутствовал, кератиноциты рогового слоя сохраняли ядра (паракератоз) (рис. 2) по сравнению с кожей больных с пролежнями, строение эпидермиса которых не отличалось от здоровой кожи (по литературным данным).

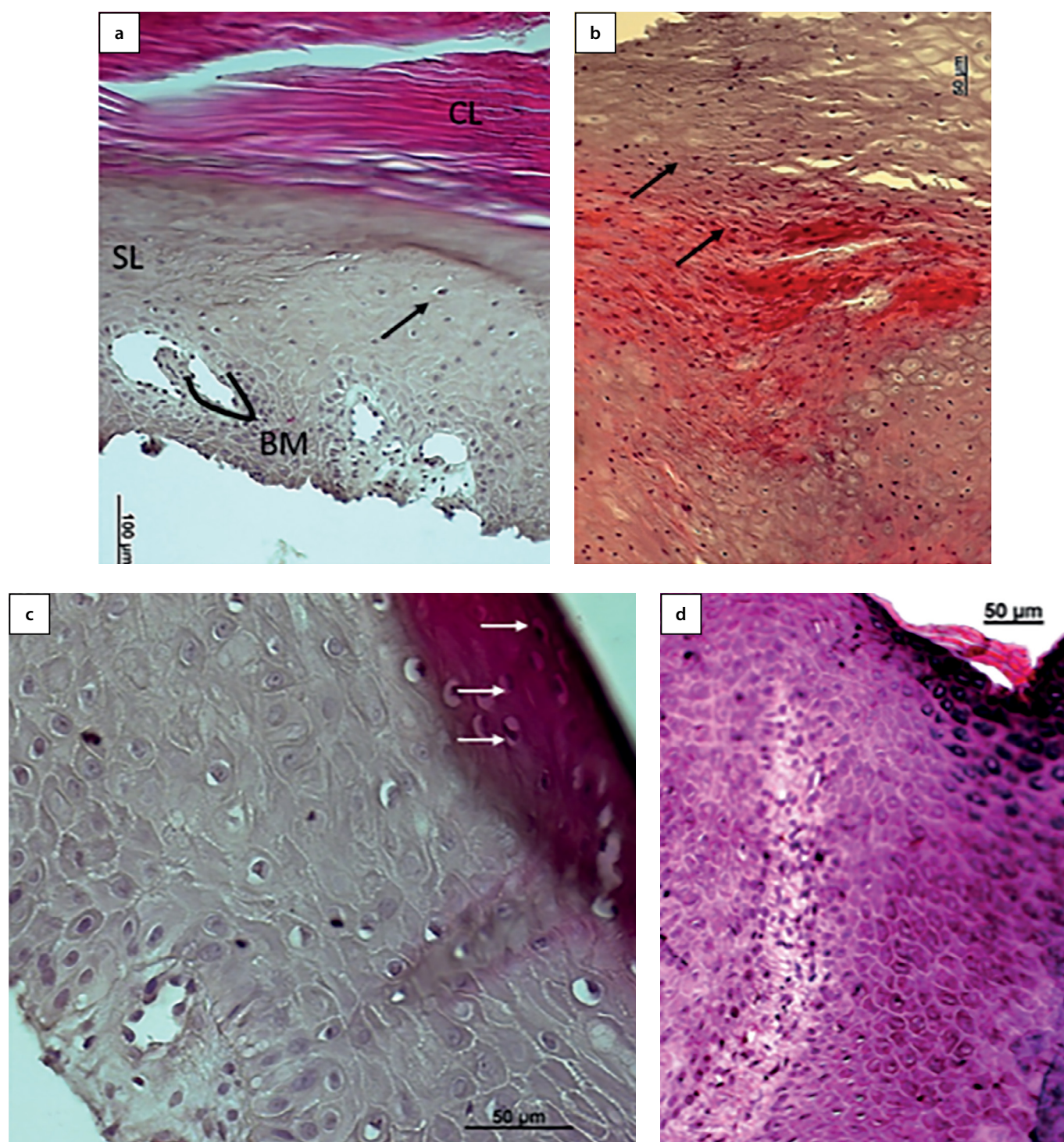


Рисунок 2. Гистологическая картина кожи пациента с нейропатической раной стопы (a, b, c) и участки пролежня пояснично-крестцового отдела (d). Окраска. Стрелками указаны митотически активные клетки.

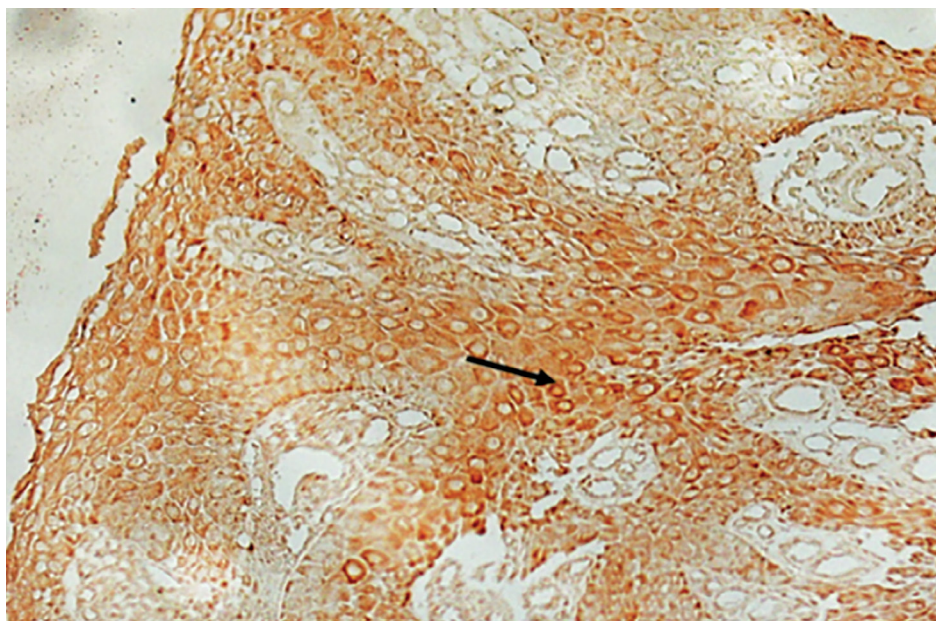


Рисунок 3. Иммуногистохимическое окрашивание на Ki-67 участка кожи, обращенного в сторону края раны. 24-е сутки от начала терапии. Коричневое окрашивание — наличие маркера (стрелка). Базальный слой эпидермиса окрашен сильнее (стрелка). X200.

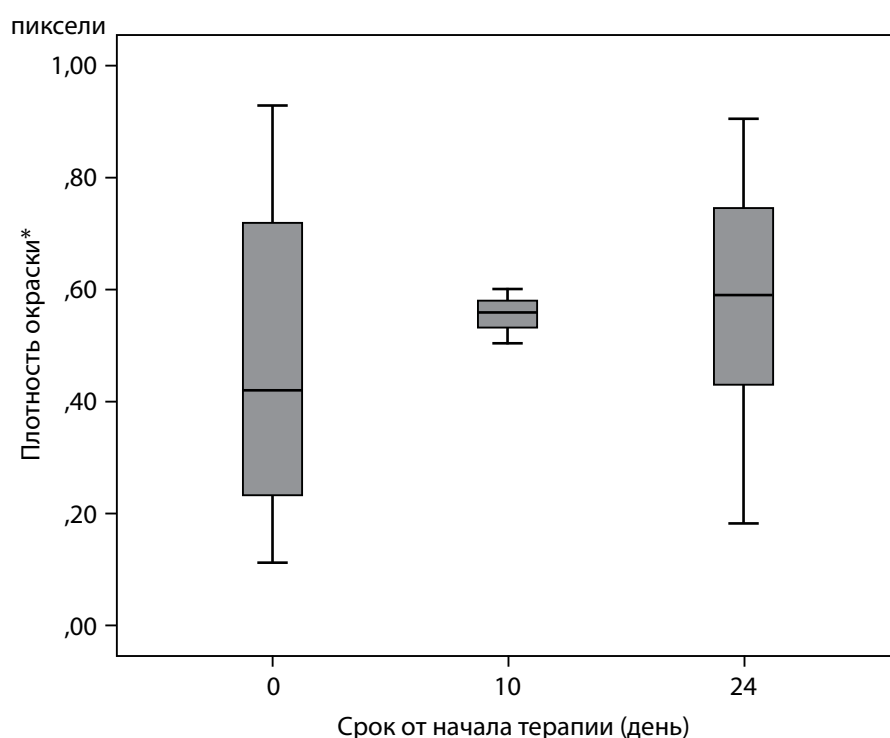


Рисунок 4. Плотность окрашивания образцов кожи на Ki-67, ANOVA, $p=0,447$.

Примечание. * Средняя доля окрашенных пикселей в пяти полях зрения по отношению к отрицательному контролю.

Все слои эпидермиса экспрессировали маркер пролиферативной активности Ki-67 (рис. 3), более интенсивное окрашивание отмечалось в базальном слое. Интенсивность пролиферации эпидермиса в течение периода наблюдения значимо не менялась (рис. 4, $p=0,447$ для фактора срока от начала терапии).

Все слои эпидермиса экспрессировали рецепторы к медиатору парасимпатической нервной системы — ацетилхолину — $\alpha 7nAChR$ (рис. 5a). По сравнению со стартом терапии к 10-му и 24-му дням отмечалось увеличение плотности экспрессии маркера. По результа-

там дисперсионного анализа, влияние фактора времени после начала терапии оказывается значимым (рис. 5б, $p=0,031$). По результатам апостериорных сравнений методом наименьшей значимой разницы, наблюдаемое влияние фактора времени связано с большей плотностью холинорецепторов в эпидермисе на 24-е сутки после начала терапии, относительно 0 точки ($p=0,023$). Точка 10 дней после начала терапии от остальных временных точек не имела значимых различий. В целом, количество рецепторов в течение наблюдения в коже увеличивалось к 24-му дню.

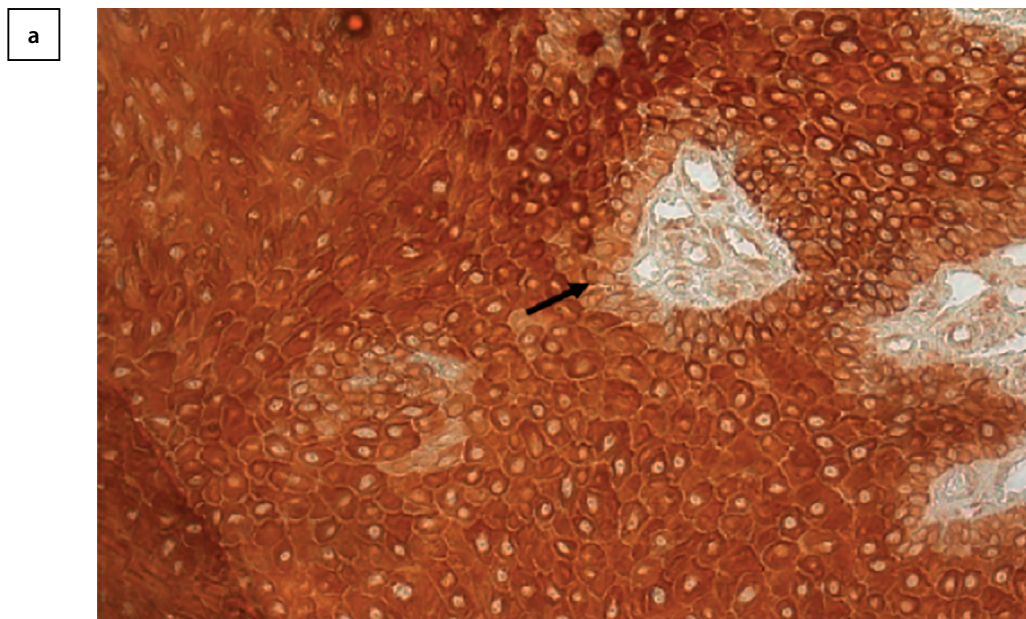


Рисунок 5а. Иммуногистохимическое окрашивание на $\alpha 7nAChR$ участка кожи, обращенного в сторону края раны. Коричневое окрашивание — наличие маркера. В отличие от окрашивания на Ki-67, окрашивание базального слоя (стрелка) слабее, чем у остального эпидермиса. X200.

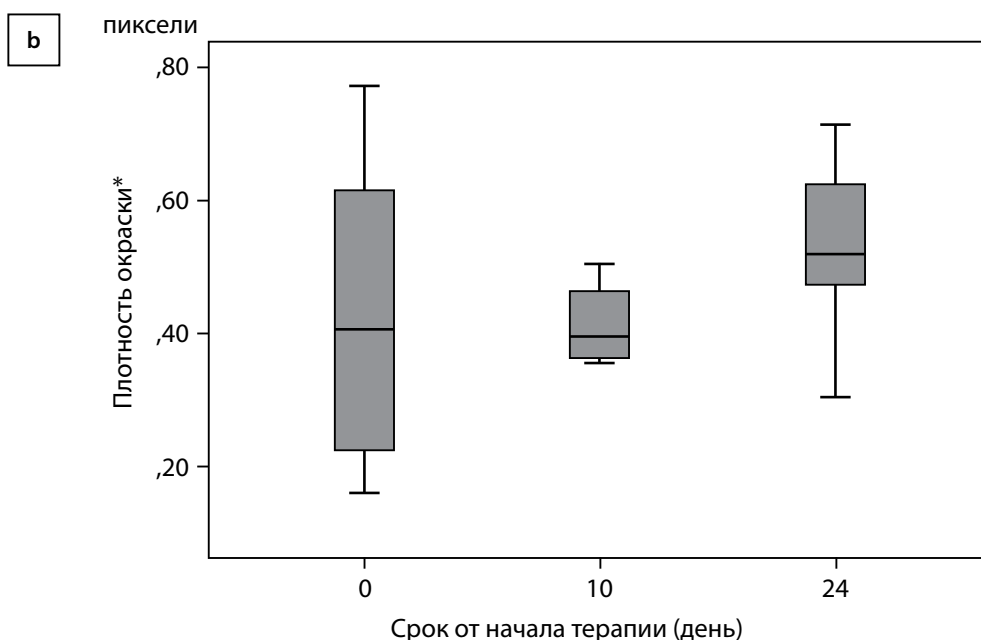


Рисунок 5б. Плотность окрашивания на $\alpha 7nAChR$, ANOVA, $p=0,031$.

Примечание. * Средняя доля окрашенных пикселей в пяти полях зрения по отношению к отрицательному контролю.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, несмотря на соблюдение стандартов лечения, включающих разгрузку пораженной конечности, хирургическую обработку раневого дефекта, закрытие раны современными перевязочными средствами [1, 7], нейропатические раны имеют низкие темпы заживления. Зачастую можно отметить замедление эпителизации наряду с избыточным ростом грануляционной ткани [3, 4]. Отличительной особенностью нейропатических ран является гипер- и паракератоз, что, по-видимому, свидетельствует о нарушении нормального процесса ороговения и наличии патологических изменений клеточного цикла,

что легло в основу выполненного исследования. Персистенция раневых дефектов в итоге приводит к углублению язвы, вовлечению в процесс повреждения костных структур и потере части стопы или ампутации конечности.

При развитии тяжелой нейропатии происходит повреждение периферических нервных окончаний, снижается плотность интраэпидермальных нервных волокон, формируется аксонопатия и демиелинизация крупных нервных стволов. Ранее было показано, что интраэпидермальные немиелинизированные С-волокна экспрессируют как mAChR, так и nAChR-рецепторы на аксональной мембране. Таким образом, в результате повреждения эфферентного звена периферической

нервной системы при СД происходит ослабление нейрогуморального влияния на периферические ткани. По данным литературы [8], различные подтипы nAChR-рецепторов избирательно представлены в различных слоях эпидермиса. Клетки рогового слоя экспрессируют преимущественно $\alpha 7$ nAChR, а кератиноциты базального слоя — $\alpha 3\beta 2$ или nAChR $\alpha 3\beta 4$ nAChR. Все слои — $\alpha 9$ nAChR. Активация каждого подтипа рецепторов nAChR, по всей видимости, связана с различными каскадами реакций, запускающих либо апоптоз, либо пролиферацию, миграцию и дифференцировку. Атипичная экспрессия специфических подтипов nAChR во всем эпидермисе коррелирует с наличием таких кожных заболеваний, как псориаз, атопический дерматит и т.д. Ряд исследований показывает, что активация $\alpha 7$ nAChR на кератиноцитах приводит к синтезу внеклеточного матрикса эпидермиса и активирует транскрипцию многих генов, отвечающих за дифференцировку. По результатам проведенного иммуногистохимического анализа, кожа околораневой зоны в исследуемой группе экспрессировала $\alpha 7$ nAChR во всех слоях. Стоит отметить более низкую интенсивность окрашивания клеток базального слоя, интенсивность окрашивания на данный маркер не менялась на фоне течения раневого процесса. Таким образом, все слои эпидермиса края раны активно пролиферировали на условно разделенных стадиях раневого процесса (0-е, 10-е, 24-е сутки), что приводило к патологическому утолщению эпидермиса, в то время как в ходе физиологической репарации клетки в супрабазальных слоях должны терять способность к митозу, активно дифференцироваться и подвергаться корнизации.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные могут послужить основой для разработки местной терапии раневых дефектов, а именно локальной аппликации или введения агонистов рецепторов $\alpha 7$ nAChR для усиления миграции кератиноцитов.

Ограничения исследования

Немногочисленная выборка пациентов группы сравнения, забор биопсийного материала которой проводился из ран иной локализации. Мощность выборки предварительно не оценивалась.

Направления дальнейших исследований

Продолжением исследования будет являться оценка прочности межклеточных контактов, концентрации нейромедиаторов в месте раневого дефекта, проведение доклинической части на лабораторных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение финального этапа заживления раны — эпителизации — является одной из причин хронического течения раневого процесса у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы. Из-за потери кератиноцитами способности к миграции раны приобретают хронический характер с высоким процентом микробной колонизации, формируются бак-

териальные биопленки, нарушается кислотно-щелочная среда раны. В дополнение к ухудшению миграции кератиноциты не полностью дифференцируются, что выражается в присутствии ядер в роговом слое, то есть нарушается процесс корнизации, что обуславливает меньшую прочность кожи. Формирование полноценного рогового слоя является неотъемлемым механизмом для восстановления барьерной функции кожного покрова.

В настоящее время исследователи уделяют особое внимание нервным влияниям на различные механизмы ранозаживления: на пролиферацию и миграцию кератиноцитов, ангиогенез, формирование соединительнотканного рубца. Было обнаружено множество разнонаправленных эффектов от воздействия на различные подтипы адreno- и холинорецепторов, NMDA-рецепторов и др. [10]. Наряду с поиском патогенетических механизмов повреждения нервного волокна при СД и совершенствования методов инструментальной диагностики нейропатии на ранней стадии необходимо исследование патологических особенностей формирования нейропатических ран. Также представляется перспективным поиск сигнальных путей, блокирующих излишнюю пролиферацию клеток эпидермиса, что образует патологически утолщенный эпидермис с низкой миграционной способностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ №16-15-10365 «Нейрогуморальная регуляция репарации тканей при сахарном диабете».

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

Участие авторов. Артемова Е.В. — разработка дизайна исследования; отбор пациентов, соответствующих критериям включения в основную и контрольную группы; проведение забора гистологического материала, обследование и лечение пациентов основной группы; поиск и анализ информации в международных базах данных, написание текста публикации. Джемилева З.Н. — разработка дизайна исследования; отбор пациентов, соответствующих критериям включения в основную и контрольную группы; проведение забора гистологического материала, обследование и лечение пациентов основной группы; поиск и анализ информации в международных базах данных, написание текста публикации. Горбачева А.М. — проведение гистологического исследования образцов тканей; статистическая обработка; написание текста публикации. Бердалиев А.Б. — проведение гистологического и иммуногистохимического исследования образцов тканей; статистическая обработка и представление результатов исследования. Токмакова А.Ю. — разработка дизайна исследования; отбор пациентов, соответствующих критериям включения в основную и контрольную группы; редактирование рукописи. Галстян Г.Р. — написание статьи и внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Гаврилова С.А. — написание статьи и внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности 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. Токмакова А.Ю., Страхова Г.Ю., Арбузова М.И. Особенности хронических ран у больных сахарным диабетом и пути их коррекции // *Эндокринная хирургия*. — 2007. — №1. — С. 38-42. [Tokmakova A.Y., Strakhova G.Y., Arbuzova M.I. Osobennosti khronicheskikh ran u bol'nykh sakharnym diabetom i puti ikh korrektsii. *Endocrine Surgery*. 2007;1(1):38-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2007-1-38-42>
2. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719-1724. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67698-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67698-2)
3. Артемова Е.В., и др. Механизмы нейрогуморальной регуляции клеточного цикла кератиноцитов при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №5. — С. 366-374. [Artemova E.V., Gorbacheva A.M., Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Gavrilova S.A., Dedov I.I. Neurohumoral mechanisms of keratinocytes regulation in diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(5):366-374. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM8131>
4. Beer HD, Gassmann MG, Munz B, et al. Expression and function of keratinocyte growth factor and activin in skin morphogenesis and cutaneous wound repair. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2000;5(1):34-39. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1087-0024.2000.00009>
5. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: Pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: Normal and chronic wounds: Biology, causes, and approaches to care. *Adv Ski Wound Care*. 2012;25(7):304-314. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000416006.55218.d0>
6. Grando SA, Kist DA, Qi M, Dahl M V. Human Keratinocytes Synthesize, Secrete, and Degrade Acetylcholine. *J Invest Dermatol*. 1993;101(1):32-36. doi: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12358588>
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й вып. — М.: 2023. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nyim sakharnym diabetom. 11th ed. Ed by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Y. Mayorov. M.; 2023. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
8. Kindt F, Wiegand S, Niemeier V, et al. Reduced expression of nicotinic α subunits 3, 7, 9 and 10 in lesional and nonlesional atopic dermatitis skin but enhanced expression of α subunits 3 and 5 in mast cells. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):847-857. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08774.x>
9. Sivamani RK, Lam ST, Isseroff RR. Beta Adrenergic Receptors in Keratinocytes. *Dermatol Clin*. 2007;25(4):643-653. doi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2007.06.012>
10. Ramaekers J, Lamers C, Verhey F, et al. A comparative study of the effects of carbamazepine and the NMDA receptor antagonist remacemide on road tracking and car-following performance in actual traffic. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;159(2):203-210. doi: <https://doi.org/10.1007/s002130100898>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Артемова Екатерина Викторовна [Ekaterina V. Artemova, MD];** адрес: Россия, 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ul'yanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2232-4765>; eLibrary SPIN: 4649-0765; e-mail: profilaktika@bk.ru

Джемилова Зера Нусредовна [Zera N. Dzhemilova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1129-8995>; eLibrary SPIN: 4455-5667; e-mail: zera1987@mail.ru

Бердалин Александр Берикович [Alexandr B. Berdalin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5387-4367>; eLibrary SPIN: 3681-6911; e-mail: alex_berdalin@mail.ru

Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: ann.gorbachewa@yandex.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

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

Гаврилова Светлана Анатольевна, к.б.н., доцент [Svetlana A. Gavrilova, PhD in Biology, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-6062>; eLibrary SPIN: 9212-1137; e-mail: sgavrilova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Артемова Е.В., Джемилова З.Н., Горбачева А.М., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Бердалин А.Б., Гаврилова С.А. Влияние периферической нервной системы на пролиферацию и миграцию кератиноцитов в околораневой зоне // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 104-112. doi: [10.14341/DM13123](https://doi.org/10.14341/DM13123)

TO CITE THIS ARTICLE:

Artemova EV, Dzhemilova ZN, Gorbacheva AM, Tokmakova AY, Galstyan GR, Berdalin AB, Gavrilova SA. Influence of peripheral nerve system on proliferation and migration of keratinocytes on site of the nonhealing edges. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(2):104-112. doi: [10.14341/DM13123](https://doi.org/10.14341/DM13123)

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНСУЛИНА РИНФАСТ® У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© О.А. Дианов^{1,2*}, Д.А. Олейник², А.В. Фофанова¹

¹Тверской государственный медицинский университет, Тверь

²Клиническая детская больница №2, Тверь

ОБОСНОВАНИЕ. Актуальность исследования обоснована тем, что в течение последних лет в регионах Российской Федерации происходит замена оригинальных препаратов инсулина на биосимиляры. При этом исследований, описывающих применение биосимиляров инсулина у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1), в настоящее время мало как в отечественных, так и в зарубежных источниках.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и безопасность терапии инсулином РинФаст® (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) в качестве болюсной терапии в комбинации с инсулином длительного действия и в качестве монотерапии в инсулиновой помпе у детей с СД1 в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Оценивались динамика гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) через 3 и 6 месяцев, изменение суточной потребности в инсулине, частота эпизодов постпрандиальной гипер- и гипогликемии, нежелательные реакции в местах инъекции, количество пациентов, достигших целевых значений HbA_{1c} среди детей с СД1, получавших РинФаст® не менее 6 месяцев после оригинального аналога инсулина аспарт.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Исследование проводилось у 50 детей с СД1 от 1 до 18 лет (средний возраст $9,8 \pm 4,6$ года) с длительностью СД1 более 1 года (средняя длительность $3,5 \pm 2,1$ года), имевших HbA_{1c} в начале наблюдения не более 9,5% и получавших лечение биосимиляром РинФаст® не менее 6 месяцев после перевода с оригинального аналога инсулина аспарт. Базис-болюсная инсулинотерапия у 36 детей проводилась с использованием многократных инъекций инсулина (МИИ), у 14 — с непрерывной подачей инсулина (НПИ) с помощью помпы. Результатом исследования стали сопоставимые с исходным уровни HbA_{1c} через 3 и 6 месяцев после начала терапии биосимиляром РинФаст® ($p > 0,05$), отсутствие изменений суточной потребности в инсулине ($p > 0,05$) и отсутствие увеличения частоты эпизодов постпрандиальной гипер- ($p > 0,05$) и гипогликемии ($p > 0,05$) и нежелательных явлений ($p > 0,05$). Отмечена высокая приверженность к лечению биосимиляром РинФаст®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты указывают на отсутствие клинически значимого ухудшения показателей гликемического контроля после перевода детей с СД1 на терапию биосимиляром РинФаст®, что дает возможность его безопасного и эффективного применения у данной категории пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; дети; биосимиляры инсулина.

RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY OF THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF INSULIN RINFAS[®] IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Oleg A. Dianov^{1,2*}, Darina A. Oleynik², Anna V. Fofanova¹

¹Tver State Medical University, Tver, Russia

²Clinical Children's Hospital №2, Tver, Russia

BACKGROUND: The relevance of the study is justified by the fact that in recent years, the original insulin preparations have been replaced with biosimilars in the regions of the Russian Federation, but there are currently few studies describing the use of insulin biosimilars in children with type 1 diabetes mellitus (DM1), both in domestic and foreign sources.

AIM: To evaluate the efficacy and safety insulin therapy with RinFast® (GEROPHARM LLC, Russia) as bolus therapy in combination with long-acting insulin and as monotherapy in an insulin pump in children with DM1 in real clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: The dynamics of HbA_{1c} after 3 and 6 months, the change in daily insulin requirements, the frequency of episodes of postprandial hyper- and hypoglycemia, adverse reactions at injection sites, the number of patients who reached the target values of HbA_{1c} in children with DM1 who received RinFast® at least 6 months after the original analogue of insulin aspart were evaluated.

RESULTS: The study was conducted in 50 children with DM1 from 1 to 18 years old (average age 9.8 ± 4.6 years), with a duration of DM1 of more than 1 year (average duration 3.5 ± 2.1 years), who had glycated hemoglobin (HbA_{1c}) at the beginning of follow-up of no more than 9.5% and received biosimilar RinFast® for at least 6 months after the transfer from the original analogue of insulin aspart. Basic bolus insulin therapy in 36 children was carried out using multiple injections of insulin (MI), in 14 — continuous supply of insulin (NPI) using an insulin pump. The study resulted in HbA_{1c}



levels comparable to the baseline 3 and 6 months after the start of therapy with the RinFast® biosimilar ($p=0.05$), no changes in the daily insulin requirement ($p=0.05$) and no increase in the frequency of episodes of postprandial hyper- ($p=0.05$) and hypoglycemia ($p=0.05$) and adverse events ($p=0.05$). High adherence to treatment with the RinFast® biosimilar was noted.

CONCLUSION: The results obtained indicate the absence of a clinically significant deterioration in glycemic control indicators after the transfer of children with DM1 to therapy with the RinFast® biosimilar, which makes it possible to use it safely and effectively in this category of patients.

KEYWORDS: diabetes mellitus; children; insulin biosimilars.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) — это хроническое социально значимое заболевание, распространенность которого в детском возрасте увеличивается с каждым годом, а общая численность детей с СД в России сегодня превышает 55 тыс., при этом подавляющее большинство из них (97,5–98,0%) — дети с СД 1 типа (СД1); ежегодно заболевают 6,5–7,0 тыс. детей до 18 лет. Так, в Российской Федерации, по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом, распространенность СД1 среди детей в возрасте до 14 лет с 2017 по 2021 гг. увеличилась с 93,0 до 130,5 случаев на 100 тыс. детского населения, а подростков в возрасте 15–17 лет — с 217,9 до 272,8 случаев на 100 тыс. подросткового населения. Заболеваемость СД1 у детей в 2021 г. составила 20,4 на 100 тыс. детского населения, у подростков — 14,5 на 100 тыс. подросткового населения [1].

В большинстве стран, включая Россию, регистрируется нарастание заболеваемости СД1 в детском возрасте, особенно в развивающихся странах и странах с высоким экономическим ростом. В ряде стран наблюдается непропорционально высокое нарастание заболеваемости СД1 у детей моложе 5 лет [2].

Целью лечения детей с СД1 является достижение максимально близкого к нормальному состоянию уровня углеводного обмена, нормальное физическое и соматическое развитие ребенка, развитие самостоятельности и мотивации к самоконтролю, профилактика специфических осложнений СД1. Рекомендуется достижение и поддержание HbA_{1c} у пациентов детского возраста с СД1 на уровне $<7,0\%$ для снижения риска развития и прогрессирования хронических осложнений СД1 [3].

Инсулинотерапия является основным неотъемлемым компонентом и единственным медикаментозным методом лечения СД1 у детей. Во всех возрастных группах основной целью инсулинотерапии является достижение и поддержание близкого к физиологическому уровню инсулинемии и оптимальный гликемический контроль.

Начиная с марта 2005 г. аналог инсулина короткого действия — инсулин аспарт разрешен к применению в клинической практике у детей с 1-го года. Отмечено, что гликемический контроль при постпрандиальном введении инсулина аспарт аналогичен таковому при препрандиальном введении [4]. При использовании непрерывного режима введения инсулина аспарт с помощью помпы отмечено достоверное снижение гликированного гемоглобина.

В данном клиническом исследовании будут оценены эффективность и безопасность лечения препаратом РинФаст® (биосимиляр аналога инсулина короткого дей-

ствия аспарт) в качестве болюсной терапии в комбинации с базальной терапией препаратами длительного действия у пациентов детского возраста в условиях реальной клинической практики. Отдельно будут представлены данные о применении препарата РинФаст® у детей в виде монотерапии при непрерывном режиме введения с помощью инсулиновой помпы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность терапии инсулином РинФаст® (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) в качестве болюсной терапии в комбинации с инсулином длительного действия и в качестве монотерапии в инсулиновой помпе у детей с СД1 в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения

Клиническое исследование проводилось в ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, на его клинической базе — Эндокринологический центр ГБУЗ Тверской области «Клиническая детская больница №2».

Время исследования

Набор пациентов проводился в период с 01.04.2021 по 30.11.2021 гг.

Изучаемые популяции

В клиническое исследование были включены 50 детей в возрасте от года до 18 лет с СД1, диагностированным в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2019 г.) [3] с длительностью заболевания более 1 года, с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) не более 9,5%, получающие инсулинотерапию в режиме многократных ежедневных инъекций или постоянной подкожной инфузии. Критерии исключения: нарушения функции печени, почек, надпочечниковая недостаточность, целиакия, нарушение функции щитовидной железы, наличие анемии, эпизодов диабетического кетоацидоза или тяжелой гипогликемии в течение последнего года.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

При формировании выборки использовался способ простого случайного отбора.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое динамическое ретроспективное одновыборочное неконтролируемое исследование.

Методы

Для оценки эффективности и безопасности применения инсулина РинФаст® анализировались следующие критерии: динамика HbA_{1c} через 3 и 6 месяцев после перевода на инсулин РинФаст®, изменение суточной потребности в инсулине в Ед/кг/сут, частота эпизодов постпрандиальной гипергликемии ($>10,0$ ммоль/л) и гипогликемии ($<3,9$ ммоль/л) за каждые 3 месяца наблюдения по данным дневников самоконтроля, нежелательные реакции в местах инъекции (липодистрофии, аллергические реакции), количество пациентов, достигших целевых значений HbA_{1c} ($<7,0\%$).

Все пациенты и их законные представители перед переводом на инсулин РинФаст® прошли повторный курс обучения в школе самоконтроля СД1 и были обеспечены средствами самоконтроля (тест-полосками, а с 2022 года — непрерывным мониторингом глюкозы).

В конце исследования проводилось анкетирование пациентов и их законных представителей, по результатам которого рассчитывался средний балл по каждому из утверждений. Анкета состояла из серии заявлений, относительно которых участников оценки просили указать степень их согласия с каждым заявлением по шкале от 1 до 5 (1 — совершенно не согласен; 2 — не полностью согласен; 3 — нейтральное отношение; 4 — больше согласен; 5 — полное согласие). Для всех заявлений уровень значений в интервале до 2,5 интерпретируется как «низкий»; от 2,5 до 4,0 — как «средний»; более 4,0 — как «высокий» [5].

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы Microsoft Excel. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Этическая экспертиза

Соответствие клинического исследования нормам биомедицинской этики подтверждено заключением Комитета по этике ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №7 от 29.03.2021 г.). Все пациенты 15–18 лет и законные представители пациентов до 15 лет дали информированное письменное добровольное согласие на участие в настоящем клиническом исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2021–2022 гг. на базе Эндокринологического центра ГБУЗ Тверской области «Клиническая детская больница №2» (клиническая база ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России) проведено ретроспективное исследование клинической эффективности и безопасности терапии инсулином РинФаст® (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) в качестве болюсной терапии в комбинации с инсулином длительного действия и в качестве монотерапии в инсулиновой помпе у детей с СД1 в реальной клинической практике.

В исследование включено 50 детей с СД1 от 1 до 18 лет (средний возраст $9,8 \pm 4,6$ года) с длительностью заболевания более 1 года (средняя длительность — $3,5 \pm 2,1$ года), имевших HbA_{1c} в начале наблюдения не более $9,5\%$ и получавших в лечении РинФаст® не менее 6 месяцев после оригинального аналога инсулина аспарт. Базис-болюсная инсулиноterapia у 36 детей проводилась с использованием многократных инъекций инсулина (МИИ), у 14 — непрерывной подачи инсулина (НПИ) с помощью инсулиновой помпы. Перевод на инсулиноterapia биосимиляром РинФаст® осуществлялся в соотношении 1:1, корректировали дозу пациенты самостоятельно. Выбываний пациентов из клинического исследования не было.

Средний уровень HbA_{1c} у детей с СД1, получавших оригинальный аналог инсулина аспарт, перед переводом на РинФаст®, составил $7,84 \pm 1,36\%$. Через 3 месяца после перевода на РинФаст® средний уровень HbA_{1c} у детей с СД1 составил $7,72 \pm 1,04\%$ ($p > 0,05$ в сравнении с исходным), а через 6 месяцев — $7,41 \pm 0,80\%$ ($p > 0,05$ в сравнении с исходным и через 3 месяца; рис. 1).

Средний уровень HbA_{1c} у детей с СД1, получавших оригинальный аналог инсулина аспарт на МИИ, перед переводом на РинФаст® составил $8,09 \pm 1,37\%$. Через 3 месяца после перевода на РинФаст® средний уровень HbA_{1c} у детей с СД1 на МИИ составил $8,06 \pm 0,94\%$ ($p > 0,05$), а через 6 месяцев — $7,72 \pm 0,77\%$ ($p > 0,05$; рис. 2). Наблюдалась тенденция к снижению HbA_{1c} через 6 месяцев, но достоверные различия отсутствовали.

Средний уровень HbA_{1c} у детей с СД1, получавших оригинальный аналог инсулина аспарт на НПИ, перед переводом на РинФаст® составил $7,21 \pm 1,14\%$. Через 3 месяца после перевода на РинФаст® средний уровень HbA_{1c} у детей с СД1 на НПИ составил $6,94 \pm 0,84\%$ ($p > 0,05$), а через 6 месяцев — $6,73 \pm 0,59\%$ ($p > 0,05$; рис. 3). Наблюдалась также тенденция к снижению HbA_{1c} и через 3 месяца, и через 6 месяцев, но значимых различий не отмечалось.

Анализ динамики суточной потребности в инсулине после перевода на РинФаст® показал отсутствие достоверного изменения как через 3 месяца, так и через 6 месяцев у детей с СД1, как на МИИ, так и на НПИ (рис. 4).

Оценка данных самоконтроля гликемии не определила значимого изменения количества гипер- и гипогликемий, не удовлетворяющих целевые показатели гликемии (более $10,0$ ммоль/л и менее $3,9$ ммоль/л) через 3 и через 6 месяцев ($p > 0,05$ в обоих случаях; рис. 5).

Доля детей с СД1, имевших целевой уровень HbA_{1c} ($<7,0\%$), исходно составляла $26,0\%$. Через 3 месяца после начала использования инсулина РинФаст® эта доля детей составила $30,0\%$. К концу клинического исследования

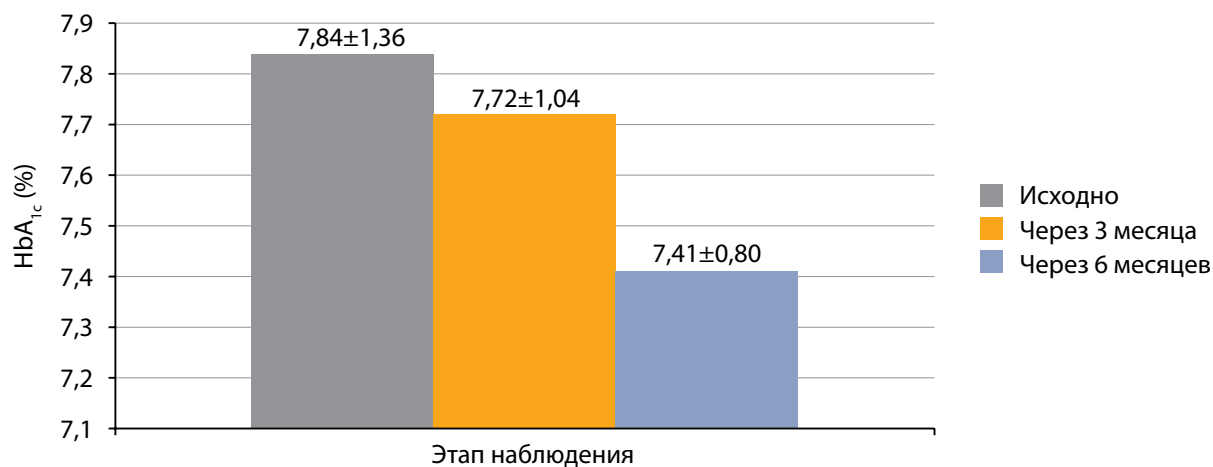


Рисунок 1. Динамика HbA_{1c} после перевода на РинФаст® у детей с сахарным диабетом 1 типа (n=50; M±SD).

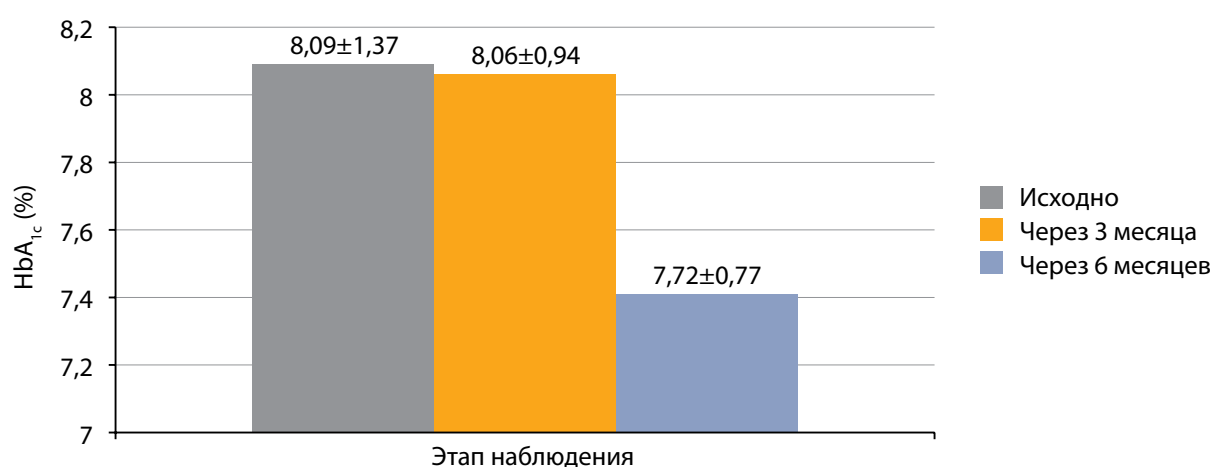


Рисунок 2. Динамика HbA_{1c} после перевода на РинФаст® у детей с сахарным диабетом 1 типа на многократных инъекциях инсулина (n=36; M±SD).

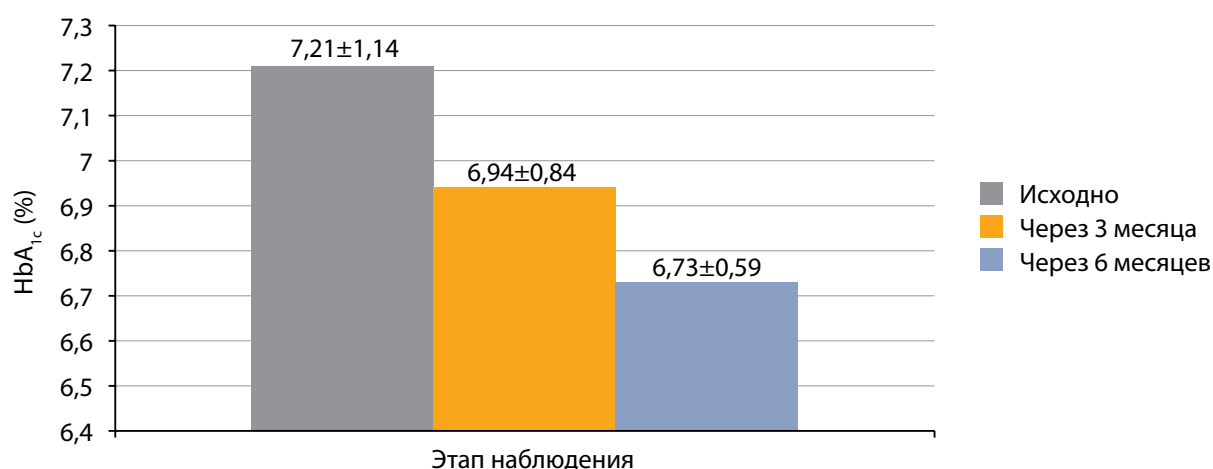


Рисунок 3. Динамика HbA_{1c} после перевода на РинФаст® у детей с сахарным диабетом 1 типа на инсулиновой помпе (n=14; M±SD).

(через 6 месяцев) она составила 40,0% (рис. 6), что объясняется проведением повторного обучения в школе самоконтроля СД1 перед переводом на инсулин РинФаст® и началом использования в 2022 г. системы непрерывного мониторинга глюкозы.

Эпизодов тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза, требующих экстренной госпитализации детей с СД1, после перевода на РинФаст® зарегистрирова-

но не было. Нежелательных реакций в местах инъекций РинФаст® (липодистрофии, аллергические реакции) у детей с СД1 за время исследования не наблюдалось.

Результаты проведенного анкетирования показали высокую удовлетворенность и приверженность пациентов к терапии инсулином РинФаст®. Средний балл степени согласия участников анкетирования по каждому из утверждений был более 4,0 (табл. 1).

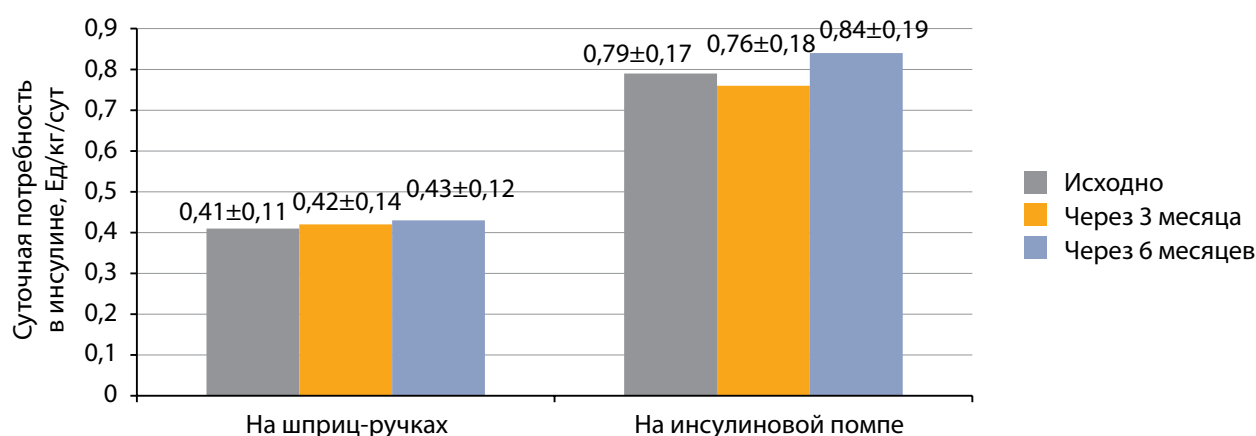


Рисунок 4. Динамика суточной потребности в инсулине после перевода на РинФаст® у детей с сахарным диабетом 1 типа (Ед/кг/сут; М±SD).

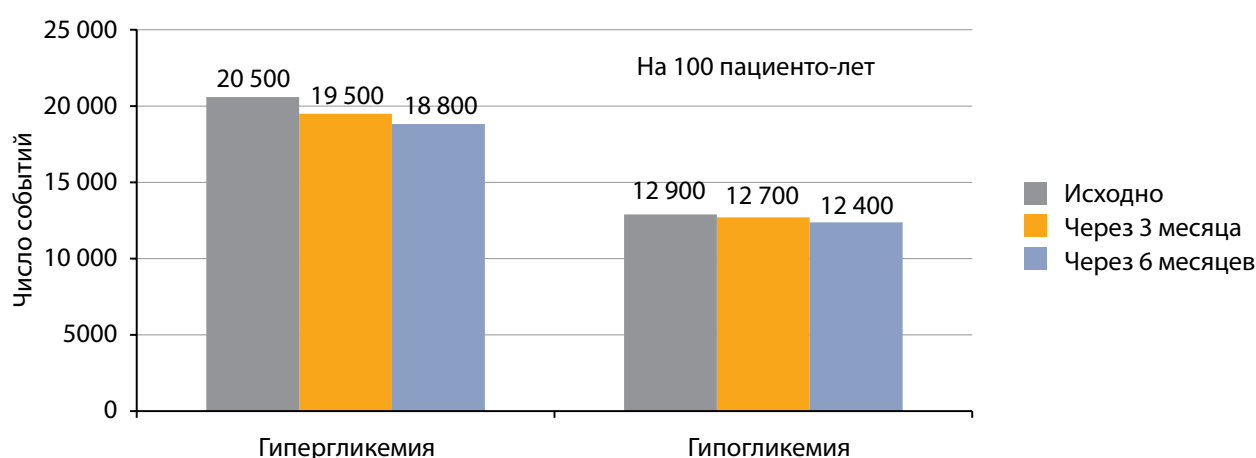


Рисунок 5. Динамика постпрандиальных гипергликемий (более 10 ммоль/л) и гипогликемий (менее 3,9 ммоль/л) после перевода на РинФаст® у детей с сахарным диабетом 1 типа (n=50).

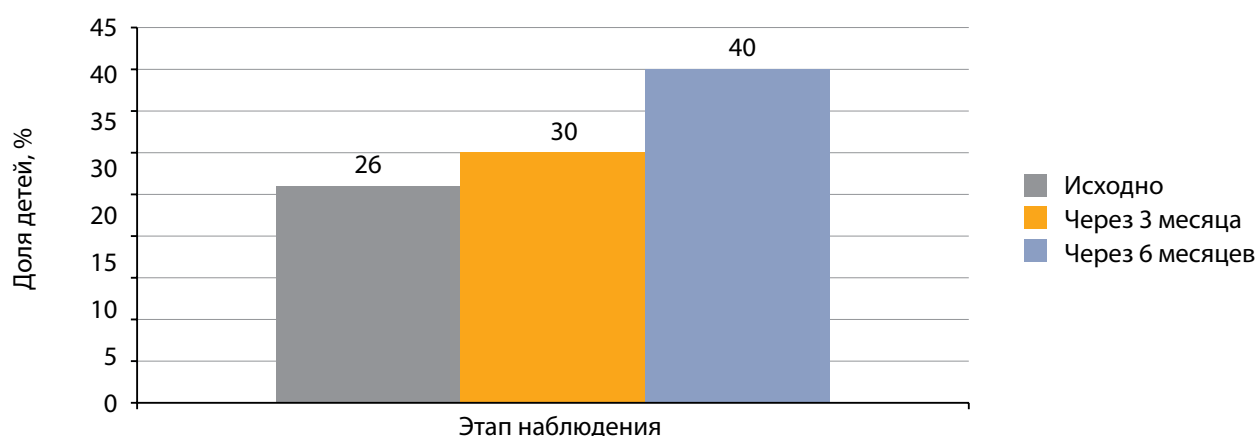


Рисунок 6. Доля детей с сахарным диабетом 1 типа, достигших целевого уровня HbA_{1c} (<7,0%), после перевода на РинФаст®.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Репрезентативность выборки позволяет сделать выводы по настоящему клиническому исследованию и может экстраполироваться на целевую популяцию — детей с СД1, так как набор участников исследования проводился в лечебно-профилактическом учреждении федерального центра по территориальному принципу.

Сопоставление с другими публикациями

Биосимиляры аналогов инсулинов занимают все более значимое место в лечении пациентов, нуждающихся в инсулинотерапии, позволяя без ухудшения качества лечения значительно снизить его стоимость [6]. Проведение исследований клинической биоэквивалентности биосимиляра и оригинального препарата, а также иммуногенной безопасности, согласно требованиям регуляторных органов, позволяет говорить о безопасности

Таблица 1. Результаты анкетирования пациентов после перевода на инсулин РинФаст® (M±SD)

№	Вопрос	Результат, балл
1	Шприц-ручка для инсулина РинФаст® проста в использовании, набор дозы и проведение инъекции не вызывает затруднений	4,82±0,32
2	Меня устраивает эффективность терапии инсулином РинФаст® по достижению оптимального гликемического контроля	4,24±0,64
3	Перевод на терапию инсулином РинФаст® не оказал негативного влияния на показатели гликемии	4,18±0,59
4	Перевод на терапию инсулином РинФаст® не сопровождался возникновением нежелательных явлений	4,60±0,31
5	Я хотел бы продолжать терапию инсулином РинФаст®	4,24±0,64

и эффективности биоподобных препаратов. Проведенные ранее исследования выявили высокую степень схожести РинФаст® с референтным препаратом НовоРapid®: были получены высокой степени схожести данные в *in vitro* фармакодинамических исследованиях, были доказаны эквивалентная биодоступность в гиперинсулинемических эугликемических клэмпах и сопоставимая иммуногенность [7]. Доказанные в ходе физико-биохимических исследований биоэквивалентности, гиперинсулиновых эугликемических клэмп-исследований, а также наблюдательных исследований III фазы безопасность, в том числе иммуногенная, эффективность биосимиляров инсулинов, клиническая биоэквивалентность инсулина РинФаст® и оригинального препарата аспарт позволили экстраполировать на биосимилар все показания, противопоказания, нежелательные реакции из инструкции по медицинскому применению референтного препарата.

Клиническая значимость результатов

Клиническая значимость результатов исследования дает возможность широкого использования РинФаст® (ООО «Герофарм», Россия) в педиатрической практике.

Ограничения исследования

Ограничение исследования — невключение детей с СД1, исходно получавших другие аналоги инсулина короткого действия и получавших аспарт менее 3 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование в реальной клинической практике для лечения СД1 у детей биосимиляра РинФаст® (ООО «Герофарм», Россия) показало отсутствие клинически значимого ухудшения показателей гликемического контро-

ля после перевода детей с СД1 на терапию инсулином РинФаст®, так как уровень показателей гликемического контроля был сравним с таковым при использовании аналога инсулина аспарт, что указывало на достаточную эффективность, а отсутствие неотложных состояний и нежелательных местных реакций — на безопасность его применения. Проведенное анкетирование детей с СД1 и их законных представителей выявило удобство использования шприц-ручки РинФаст®, а также хорошую приверженность к лечению с применением инсулина РинФаст®.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Клиническое исследование и подготовка публикации проведены при поддержке ООО «Герофарм» (Россия).

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

Участие авторов. Дианов О.А. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание статьи и редактирование; Олейник Д.А. — получение и интерпретация результатов, анализ полученных данных; Фофанова А.В. — получение и интерпретация результатов, анализ полученных данных.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России (ректор — проф. Л.В. Чичановская) и ГБУЗ Тверской области «Клиническая детская больница №2» (главный врач — к.м.н. Э.П. Гнатенко) за помощь в организации и проведении клинического исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>

2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (11-й выпуск) // Сахарный диабет. — 2023. — Т. 26. — № 25. — С. 1-157. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(25):1-157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>

4. Jovanovic L, Giammattei J, Acquistapace M, Bornstein K, Sommermann E, Pettitt DJ. Efficacy Comparison between preprandial and postprandial insulin aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clin Ther.* 2004;26(9):1492-1497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2004.09.001>
5. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по количественной оценке приверженности к лечению. — М., 2017. — 24 с. [Natsional'nye rekomendatsii Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po kolichestvennoi otsenke priverzhennosti k lecheniyu. — М., 2017. — 24 p. (In Russ.)]
6. Heinemann L. Biosimilar Insulin and Costs. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(2):457-462. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296815605337>
7. Каронова Т.Л., Майоров А.Ю. Изучение эквивалентности и сопоставимой иммуногенности биосимиляра инсулина аспарт в сравнении с зарегистрированным аналогом // *Медицинский совет.* — 2022. — Т. 16. — №10. — С. 75-82. [Karonova T.L., Mayorov A.Y. Study of equivalence and comparable immunogenicity of biosimilar insulin aspart in comparison with the registered analogue. *Medical Council.* 2022;(10):75-82. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дианов Олег Августович**, к.м.н., доцент [**Oleg A. Dianov**, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: Россия, 170000, Тверь, ул. Советская, д. 4 [address: 4 Sovetskaya street, 170000 Tver, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9321-4937>; Scopus Author ID: 56712956700; eLibrary SPIN: 1115-4615; e-mail: dianol@list.ru

Олейник Дарина Александровна [Darina A. Oleynik, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8767-0485>; eLibrary SPIN: 9185-9702; e-mail: darina_lavrova@mail.ru

Фофанова Анна Васильевна [Anna V. Fofanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0892-8378>; e-mail: fofanny@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дианов О.А., Олейник Д.А., Фофанова А.В. Результаты ретроспективного исследования клинической эффективности и безопасности инсулина РинФаст® у детей с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет.* — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 113-119. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12977>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dianov OA, Oleynik DA, Fofanova AV. Results of a retrospective study of the clinical efficacy and safety of insulin RinFast® in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2024;27(2):113-119. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12977>

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АНДРОГЕННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГИПОГОНАДИЗМА ТРАНСДЕРМАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ТЕСТОСТЕРОНА НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Р.В. Роживанов, М.О. Чернова*, В.А. Иоутси, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Е.Р. Роживанова, Е.Н. Андреева, Н.Г. Мокрышева

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

ОБОСНОВАНИЕ. Изучение влияния андрогенной заместительной терапии на гликемический контроль является актуальным.

ЦЕЛЬ. Оценить влияние терапии препаратом трансдермального тестостерона на гликемический контроль у мужчин с гипогонадизмом и сахарным диабетом 2 типа (СД2).

МЕТОДЫ. В проспективное, сравнительное исследование было включено 300 мужчин в возрасте 55 [49; 61] лет: мужчины, получающие как сахароснижающую терапию (ССТ), так и препарат трансдермального тестостерона (n=150); пациенты, получающие только ССТ (n=150). Период наблюдения — 1 год. Проводились изучение анамнеза, анкетирование с помощью опросника симптомов дефицита андрогенов, измерение общего тестостерона и гликированного гемоглобина. Сравнение групп проведено непараметрическими методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациенты, получавшие андрогенную заместительную терапию в сочетании с ССТ как через 6, так и через 12 мес. с момента включения в исследование, имели статистически значимо больший уровень общего тестостерона и меньшую выраженность симптомов андрогенного дефицита. При оценке величин изменения исследуемых параметров было установлено, что для пациентов, получавших тестостеронозаместительную терапию (ТЗТ) было характерно статистически значимо более выраженное снижение уровня гликированного гемоглобина (средняя разница — 0,3%). У 29 (20,4% (95% ДИ 13,8–27,0)) мужчин, получавших только ССТ, отмечено устранение гипогонадизма. У 3 пациентов из группы ТЗТ наблюдалось патологическое повышение уровня общего ПСА крови, в связи с чем ТЗТ была прекращена. Повышение гемоглобина выше референсного значения (>172 г/л) было выявлено у 8 и 1,3% мужчин на ТЗТ и без андрогенной терапии соответственно, $p=0,011$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Комбинация трансдермальной ТЗТ и ССТ оказывает положительное влияние на гликемический контроль, что проявляется уменьшением гликированного гемоглобина в большей степени, чем при использовании только ССТ. Нормализация уровня тестостерона приводит к уменьшению симптомов андрогенного дефицита, что сопровождается улучшением качества жизни. Устранение гипогонадизма только на фоне ССТ возможно в небольшом числе случаев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипогонадизм; мужчины; тестостерон; сахарный диабет; гликированный гемоглобин.

EVALUATION OF THE EFFECT OF TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY WITH A TRANSDERMAL TESTOSTERONE ON GLYCEMIC CONTROL IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Roman V. Rozhivanov, Mariia O. Chernova*, Vitaly A. Ioutsy, Galina A. Mel'nichenko, Marina V. Shestakova, Ekaterina R. Rozhivanova, Elena N. Andreeva, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: It is important to evaluate the effect of androgen replacement therapy on glycemic control.

AIMS: Assessment of the effect of transdermal testosterone therapy on glycemic control in men with hypogonadism and T2DM.

MATERIALS AND METHODS: The prospective, comparative study included 300 men aged 55[49;61] years: men receiving both glucose-lowering therapy (GLT) and transdermal testosterone; and patients receiving only GLT. Observation period 1 year. A medical history, a questionnaire for symptoms of androgen deficiency, and measurement of total testosterone and glycated hemoglobin were carried out. Groups were compared using nonparametric methods.

RESULTS: Patients receiving androgen replacement therapy in combination with GLT at both 6 and 12 months from the moment of inclusion in the study, they had a statistically significantly higher level of total testosterone and less severity of symptoms of androgen deficiency. When assessing the magnitude of changes in the studied parameters, it was found that patients receiving testosterone replacement therapy (TRT) were characterized by a statistically significantly more pronounced decrease in the level of glycated hemoglobin (average difference 0,3%). In 29 (20,4% (95% ДИ 13,8–27,0)) men who received only GLT, hypogonadism was eliminated. In 3 patients from the TRT group, a pathological increase in the level of total blood PSA was observed, and therefore TRT was discontinued. An increase in hemoglobin above the reference value (>172 g/l) was detected in 8% and 1,3% of men on TRT and without correction of hypogonadism, respectively, $p=0,011$.



CONCLUSIONS: The combination of transdermal TRT and GLT has a positive effect on glycemic control, which is manifested by a decrease in glycated hemoglobin to a greater extent than when using GLT alone. Normalization of testosterone levels leads to a decrease in the symptoms of androgen deficiency, which is accompanied by an improvement in quality of life. Elimination of hypogonadism only with GLT is possible in a small number of cases.

KEYWORDS: hypogonadism; men; testosterone; diabetes mellitus; glycated hemoglobin.

Синдром гипогонадизма широко распространен среди мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД2). По данным анализа, объединившего более 1500 пациентов, а также ряда отечественных и зарубежных работ, частота встречаемости дефицита тестостерона при СД2 превышает 50% [1–5]. В основе взаимосвязи метаболического синдрома (в частности его ключевых компонентов — СД2 и ожирения) и синдрома гипогонадизма лежит избыточная ароматизация тестостерона в эстрадиол в жировой ткани, асептическое воспаление, лептинорезистентность, окислительный стресс с повышением уровня активных форм кислорода и конечных продуктов гликирования, а также гипертермия мошонки и негативное влияние синдрома ночного апноэ на выработку гонадотропинов и тестостерона [3, 6–8]. В свою очередь дефицит тестостерона оказывает негативное влияние на углеводный и жировой обмены [3, 8, 9]. Результатом данного взаимодействия является развитие либо функционального, потенциально обратимого гипогонадизма с нарушением отрицательной обратной связи гипофиз-гонады, либо органического смешанного необратимого гипогонадизма [5, 8]. Основным методом, используемым для коррекции гипогонадизма, является тестостеронозаместительная терапия (ТЗТ) [5]. Следовательно, изучение влияния ТЗТ на гликемический контроль и сахароснижающей терапии (ССТ) с коррекцией образа жизни — на восстановление эндогенной продукции тестостерона представляется актуальным. На сегодняшний день представлено много работ, посвященных изучению влияния ТЗТ на течение СД2, однако противоречивость результатов исследований по критериям постановки диагноза, включения/исключения, способам рандомизации, характеру ТЗТ и ССТ, малый объем выборок, различная длительность наблюдений не позволяют сделать однозначные выводы [2, 10–13]. Вопрос влияния ССТ и коррекции образа жизни на устранение гипогонадизма у мужчин с СД2 изучен слабо. В литературе присутствуют лишь единичные работы, оценивающие воздействие разных групп сахароснижающих препаратов на эндогенную продукцию тестостерона, при этом в ряде случаев — на животных моделях, а также малых выборках [14–16], что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований.

ЦЕЛЬ

Оценка влияния терапии препаратом трансдермального тестостерона на гликемический контроль и качество жизни у мужчин с гипогонадизмом и СД2.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное, сравнительное (в сравнении с отсутствием конкурентного вмешательства), исследование. В исследование включено 300 мужчин в возрасте 55 [49; 61] лет, которые были распределены в 2 группы

путем подбора пар. Критерии подбора пар: уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (допустимая разница $\pm 0,5\%$), окружность талии (ОТ) (допустимая разница ± 2 см), вид ССТ (идентичные группы сахароснижающих препаратов). Таким образом, была сформирована первая группа исследования — мужчины, получающие как ССТ, так и препарат трансдермального тестостерона (Андрогель® гель для наружного применения 1%), и вторая группа исследования — пациенты, получающие только ССТ. Исследование завершили 147 пациентов из первой группы (трое выбыли в связи с нежелательными явлениями) и 142 мужчины из второй группы (восемь выбыли по причинам, связанным с невозможностью дальнейшего участия в исследовании, нарушением протокола, необходимостью инициации инсулинотерапии).

Критерии соответствия

Критерии включения: мужской пол, возраст — 40–65 лет, установленный диагноз «СД2», установленный диагноз гипогонадизма в соответствии с клиническими рекомендациями [5, 17].

Критерии не включения: гипергонадотропный или гипогонадотропный типы гипогонадизма, патогенез которых не связан с СД2; нарушения пола и развития, крипторхизм; отсутствие хотя бы одного из яичек, травмы и/или хирургические вмешательства на половых органах; прием препаратов андрогенов, анаболических стероидов, гонадотропинов, антиэстрогенов или антиандрогенов в момент исследования или в анамнезе; алкоголизм или наркомания; противопоказания к назначению препарата трансдермального тестостерона; инсулинотерапия как в виде монотерапии, так и в комбинации с иными сахароснижающими препаратами.

Критерии исключения: нарушения протокола исследования, отказ от участия в продолжении исследования, развитие противопоказаний к продолжению терапии препаратом тестостерона, увеличение уровня HbA_{1c} , требующее инициации инсулинотерапии.

Условия проведения

В исследование были включены мужчины с СД2, обратившиеся за медицинской помощью в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Продолжительность исследования

Период сбора материала с октября 2021 по декабрь 2023 гг. Период наблюдения — 12 месяцев.

Описание медицинского вмешательства

Проводился забор крови из локтевой вены в утреннее время натощак. Проводилась коррекция ССТ мужчинам обеих групп на момент включения в исследование. Пациентам первой группы назначался трансдермальный препарат тестостерона Андрогель® (Безен Хелскеа РУС

(Besins Healthcare RUS)) по 5 г (1 каше) ежедневно в утреннее время. Оценка адекватности дозы препарата проводилась путем определения уровня общего тестостерона в крови в утреннее время натощак в интервале от 2 до 4 часов с момента нанесения на кожу живота.

Основной исход исследования

Оценка величины изменения HbA_{1c} у мужчин с СД2 и гипогонадизмом на фоне применения ТЗТ в сравнении с отсутствием андрогенной терапии.

Дополнительные исходы исследования

Выявление факторов, влияющих на восстановление эндогенной продукции тестостерона у мужчин с СД2 и гипогонадизмом на фоне ССТ.

Анализ в подгруппах

Ретроспективное сравнение подгрупп пациентов второй исследовательской группы в зависимости от устранения или персистенции гипогонадизма.

Методы регистрации исходов

Наряду с опросом и сбором анамнеза проводился анализ данных электронной карты МИС qMS (медицинская информационная системы ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии) включенных в исследование пациентов. Проводилось анкетирование с помощью опросника симптомов андрогенного дефицита (AMS). При физикальном обследовании оценивалось состояние полового оволосения, грудных желез и наружных половых органов. Ультразвуковое исследование предстательной железы проводилось на аппарате Pro Focus 2202 (B-K Medical ApS, Denmark). Определение общего тестостерона выполнялось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на хроматографе Waters I-Class и масс-спектрометре Waters Xevo TQ-XS (Waters Corp., Milford, USA). Определение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) выполнялось методом иммунохемилюминисцентного анализа (ИХЛА) на автоматическом анализаторе Vitros Eci 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics); уровня общего простатического специфического антигена (ПСА) методом ИХЛА — на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott); уровня HbA_{1c} — методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на автоматическом анализаторе BIO-RAD D10; общеклинический анализ крови выполнялся на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Япония).

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в рамках научной темы «Масс-спектрометрическая диагностика и персонализация лечения синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа» (протокол №21 от 13.10.2021), в соответствии с приказом №311 об утверждении регламента прав доступа и работы с интеллектуальной собственностью — базами данных эндокринопатий и/или со сведениями, выгружаемыми из баз данных эндокринопатий, принадлежащих ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ, от 12 августа 2021 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Для расчета объема выборки применялся двусторонний тест. Объем выборки рассчитывался следующим образом:

- основная переменная исхода — величина изменения HbA_{1c} ;
- размер клинически значимого эффекта = 0,5% (данная величина как клинически значимая представлена в ранее проведенных исследованиях по оценке влияния медикаментозной терапии на показатели углеводного обмена [18, 19]);
- стандартное отклонение = 1,5 (величина получена при обработке данных пилотной выборки на момент инициации исследования);
- уровень значимости = 5%;
- мощность = 80%;
- тест = двухсторонний.

Формула для расчета размера выборки:

$$n = 2 \times [A + B]^2 / (d / SD)^2,$$

где n — размер выборки для каждой группы, SD — стандартное отклонение, d — клинически значимый эффект, A — при уровне значимости 5% — 1,96, B — для мощности 80% — 0,84, $n = 2 \times [1,96 + 0,84]^2 / (d / SD)^2$.

Итого, не менее 141 человека в каждой из групп. С учетом потенциального выбывания пациентов из исследования всего было включено 300 пациентов, по 150 в каждую группу.

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 8.0); количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов; сравнение независимых групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом χ^2 с поправкой Йетса или с использованием двустороннего точного критерия Фишера, а по количественным признакам — U-критерия Манна-Уитни. Сравнение зависимых групп по количественным признакам осуществлялось критерием Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При проведении множественных сравнений проводился перерасчет критерия значимости с применением поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Исходные данные обследования пациентов представлены в табл. 1. На момент включения в исследование группы были сопоставимы по метаболическим показателям, уровню тестостерона, общего ПСА, объему простаты, гематологическим параметрам, получаемой ССТ и осложнениям СД2.

Основные результаты исследования

Результаты обследования пациентов в динамике представлены в табл. 2.

Как в первой, так и во второй группе изменения большинства изучаемых параметров являлись

Таблица 1. Исходные характеристики обследования пациентов

Показатель	Первая группа (n=150)	Вторая группа (n=150)	p
Возраст, лет	55 [48; 61]	56 [49; 62]	0,411*
Длительность СД2, лет	10 [5; 15]	11 [7; 17]	0,084*
ИМТ, кг/м²	34,1 [30,5; 38,8]	34,2 [30,2; 39,2]	0,620*
ОТ, см	116,0 [108,0; 130,0]	116,5 [108,0; 128,0]	0,903*
ЛГ, ЕД/л	3,61 [2,72; 4,92]	3,72 [2,76; 4,65]	0,859*
Тестостерон, нмоль/л	7,53 [6,0; 9,05]	7,97 [6,15; 9,83]	0,082*
HbA _{1c} , %	8,45 [7,6; 9,4]	8,49 [7,3; 9,6]	0,715*
Балл AMS	38 [33; 41]	37 [33; 40]	0,502*
ПСА, нг/мл	0,545 [0,356; 0,853]	0,54 [0,364; 0,741]	0,478*
Объем простаты, мл	27 [23; 32]	28 [25; 31]	0,471*
Гематокрит, %	45,0 [42,8; 47,8]	44,6 [41,6; 47,3]	0,359*
Гемоглобин, г/л	148 [140; 158]	146 [136; 155]	0,083*
Сахароснижающая терапия, % **			
Метформин	74,0	71,3	0,698**
СМ	27,3	20,6	0,224**
иДПП4	23,3	22,7	1,0**
иНГЛТ2	51,3	52,0	1,0**
арГПП1	38,0	32,0	0,333**
Осложнения СД2, %**			
Ретинопатия	27,3	34,0	0,256**
Нефропатия	13,3	21,3	0,094**
Нейропатия	66,7	64,7	0,808**
ИБС	18,0	22,7	0,39**
ОИМ	11,3	12,0	1,0**
Атеросклероз БЦА	38,7	37,3	0,906**
ОНМК	6,7	4,0	0,441**
Атеросклероз АНК	38,7	38,0	1,0**
СДС	21,3	23,3	0,782**

Примечание: *U-критерий Манна-Уитни; ** χ^2 с поправкой Йетса/двусторонний критерий Фишера (в зависимости от частоты признака); СД2 — сахарный диабет 2 типа; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ЛГ — лютеинизирующий гормон; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; AMS — балл опросника симптомов андрогенного дефицита; ПСА — простатический специфический антиген; СМ — препараты сульфонилмочевины; иДПП4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; арГПП1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; БЦА — брахиоцефальные артерии; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; АНК — артерии нижних конечностей; СДС — синдром диабетической стопы. Количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов.

статистически значимыми, за исключением уровней ПСА, гематокрита, гемоглобина и объема предстательной железы во второй группе. При сравнении достигнутых результатов между исследуемыми группами было установлено, что пациенты, получавшие ТЗТ в сочетании с ССТ, как через 6, так и через 12 месяцев с момента включения в исследование, имели статистически значимо больший уровень общего тестостерона и меньшую выраженность симптомов андрогенного дефицита (баллы AMS). При этом уровни общего ПСА, объема предстательной железы, гематокрита и гемоглобина в первой группе являлись статистически значимо более высокими, нежели у пациентов второй группы на момент окончания исследования.

При оценке величин изменения исследуемых параметров было установлено, что для пациентов, получающих ТЗТ, было характерно статистически значимо более выраженное снижение уровня HbA_{1c}, уменьшение ОТ, а также выраженности симптомов андрогенного дефицита, табл. 3.

Дополнительные результаты исследования

В группе мужчин, получавших только ССТ, через 12 месяцев от начала исследования у 29 (20,4%) человек отмечалось устранение гипогонадизма. При этом у большинства из них (24 человека) нормализация уровня общего тестостерона произошла в течение 6 месяцев. Результаты сравнения данных обследования

Таблица 2. Данные обследования пациентов в динамике

Показатель	Первая группа (n=147)	Вторая группа (через 6 мес n=147; через 12 мес n=142)	p**
ИМТ — 6 мес, кг/м ²	33,1 [29,4; 37,8]	34 [30,3; 39,2]	0,229
p (ИМТ 0–6 мес)	<0,001*	<0,001*	
ИМТ — 12 мес, кг/м ²	32,8 [29,4; 37,8]	33,75 [29,9; 38,2]	0,408
p (ИМТ 0–12 мес)	<0,001*	<0,001*	
ОТ — 6 мес, см	113 [106; 125]	115 [106; 128]	0,429
p (ОТ 0–6 мес)	<0,001*	<0,001*	
ОТ — 12 мес, см	111 [104; 123]	114 [105; 125]	0,502
p (ОТ 0–12 мес)	<0,001*	<0,001*	
Тестостерон — 6 мес, нмоль/л	16,7 [14; 19,86]	8,15 [6,85; 10,5]	<0,001
p (Тестостерон 0–6 мес)	<0,001*	0,004*	
Тестостерон — 12мес, нмоль/л	16,32 [14,1; 18]	8,575 [6,87; 11]	<0,001
p (Тестостерон 0–12 мес)	<0,001*	<0,001*	
HbA _{1c} — 6 мес, %	7,5 [6,7; 8,3]	7,8 [6,7; 9,1]	0,013
p (HbA _{1c} 0–6 мес)	<0,001*	<0,001*	
HbA _{1c} — 12 мес, %	7,1 [6,5; 7,9]	7,5 [6,6; 8,8]	0,013
p (HbA _{1c} 0–12мес)	<0,001*	<0,001*	
AMS — 6 мес	28 [25; 32]	34 [31; 37]	<0,001
p (AMS 0–6мес)	<0,001*	<0,001*	
AMS — 12 мес	27 [25; 30]	33 [30; 36]	<0,001
p (AMS 0–12 мес)	<0,001*	<0,001*	
ПСА — 12 мес, нг/мл	0,67 [0,476; 0,967]	0,581 [0,396; 0,81]	0,0088
p (ПСА — 0–12 мес)	<0,001*	0,0698*	
Объем простаты — 12 мес, мл	31 [27; 35]	29 [25; 32]	0,0032
p (Объем простаты — 0-12 мес)	<0,001*	0,057*	
Гематокрит — 12 мес, %	47,1 [44,9; 49,5]	45,05 [42,7; 47,3]	<0,001
p (Гематокрит — 0–12 мес)	<0,001*	0,061*	
Гемоглобин — 12 мес, г/л	156 [148; 164]	147 [140; 155]	<0,001
p (Гемоглобин — 0–12 мес)	<0,001*	0,021*	

Примечание: *Метод Вилкоксона; **Метод Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,004. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, AMS — балл опросника симптомов андрогенного дефицита, ПСА — простатический специфический антиген. Количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов.

Таблица 3. Величины изменения изучаемых параметров

Показатель	Первая группа (n=147)	Вторая группа (через 6 мес n=147; через 12 мес n=142)	p
Δ ИМТ 0–6 мес, кг/м ²	-0,9 [-1,7; 0]	-0,6 [-1,8; 0,3]	0,011
Δ ИМТ 0–12 мес, кг/м ²	-1,1 [-2,1; -0,3]	-0,7 [-2,3; 0]	0,031
Δ ОТ 0–6 мес, см	-3 [-5; -1]	-1 [-5; 1]	0,005
Δ ОТ 0–12 мес, см	-4 [-7; -2]	-2 [-6; 0]	<0,001
Δ HbA _{1c} 0–6 мес, %	-0,9 [-1,4; -0,6]	-0,7 [-1,4; 0,2]	0,001
Δ HbA _{1c} 0–12 мес, %	-1,2 [-1,7; -0,8]	-0,9 [-1,7; 0,1]	<0,001
Δ балла AMS 0–6 мес	-8 [-11; -6]	-3 [-6; 1]	<0,001
Δ балла AMS 0–12 мес	-10 [-12; -8]	-4 [-7; 0]	<0,001

Примечание: Метод Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,007. ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, AMS — балл опросника симптомов андрогенного дефицита. Количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов.

Таблица 4. Результаты ретроспективного анализа по исходу гипогонадизма

Показатель	Эугонадизм (n=29)	Гипогонадизм (n=113)	p
Возраст, лет	53 [47; 57]	57 [50; 63]	0,008*
Длительность СД2, лет	6 [2; 8]	13 [9; 18]	<0,001*
ЛГ, ЕД/л	3,95 [3,11; 5,30]	3,72 [2,68; 4,56]	0,216*
ИМТ, кг/м ²	33,03 [29,7; 37,4]	34,2 [30,5; 39]	0,296*
ИМТ — 12 мес, кг/м ²	30,7 [28; 34,2]	34,1 [30,3; 38,6]	0,010*
Δ ИМТ 0–12 мес, кг/м ²	-2,3 [-3,5; -1]	-0,3 [-1,6; 0,6]	<0,001*
% снижения массы тела от исходной массы — 12 мес, %	-6,6 [-10,1; -3,4]	-0,9 [-5; 2]	<0,001*
ОТ — исходно, см	114 [102; 126]	117 [109; 126]	0,277*
ОТ — 12мес, см	109 [98; 114]	115 [108; 126]	0,008*
Δ ОТ 0–12 мес, см	-5 [-9; -2]	-1 [-4; 1]	<0,001*
Тестостерон исходно, нмоль/л	8,65 [7,02; 9,87]	7,89 [5,99; 9,6]	0,085*
HbA _{1c} исходно, %	8,0 [7,3; 9,3]	8,5 [7,4; 9,6]	0,427*
HbA _{1c} — 12 мес, %	6,9 [6,2; 7,4]	7,9 [6,7; 8,9]	<0,001*
Δ HbA _{1c} 0–12мес, %	-1,1 [-1,7; -0,9]	-0,8 [-1,7; 0,2]	0,005*
Сахароснижающая терапия, %**			
Метформин	68,9	72,6	0,879**
СМ	24,1	21,2	0,933**
иДПП4	31,0	21,2	0,386**
иНГЛТ2	44,8	55,8	0,399**
арГПП1	34,5	31,0	0,890**
Осложнения СД2, %**			
Ретинопатия	13,8	41,6	0,005**
Нефропатия	20,7	23,0	0,987**
Нейропатия	48,3	69,9	0,049**
ИБС	10,3	25,7	0,087**
ОИМ	6,9	14,2	0,367**
Атеросклероз БЦА	31,0	41,6	0,410**
ОНМК	6,9	3,5	0,602**
Атеросклероз АНК	24,1	44,2	0,079**
СДС	24,1	23,9	0,829**

Примечание: *Метод Манна-Уитни; ** χ^2 с поправкой Йетса/двусторонний критерий Фишера (в зависимости от частоты признака). Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,002$. СД2 — сахарный диабет 2 типа, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, СМ — препараты сульфонилмочевины, иДПП4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, арГПП1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, БЦА — брахиоцефальные артерии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, АНК — артерии нижних конечностей, СДС — синдром диабетической стопы. Количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов.

пациентов в зависимости от исхода представлены в табл. 4.

Для пациентов с нормализацией выработки тестостерона была характерна статистически значимо меньшая длительность СД2, большая величина снижения ИМТ, ОТ и процента снижения массы тела от исходного по сравнению с пациентами с персистенцией гипогонадизма. При этом исходные значения ИМТ и ОТ не различались. Кроме того, пациенты с эугонадизмом характеризовались лучшими показателями гликемического контроля в динамике при отсутствии статистически значимых различий в их исходных значениях.

Нежелательные явления

У трех пациентов из группы ТЗТ наблюдалось патологическое повышение уровня общего ПСА крови (более 4,0 нг/мл), в связи с чем ТЗТ была прекращена, пациенты исключены из исследования и направлены к онкоурологу. В ходе дообследования данных за рак предстательной железы ни у кого получено не было. У 11,3% мужчин на ТЗТ и 6% пациентов без терапии гипогонадизма отмечалось повышение гематокрита выше референса ($>51\%$), $p=0,151$ (χ^2 с поправкой Йетса). Повышение гемоглобина выше референсного значения (>172 г/л) было выявлено у 8 и 1,3% мужчин на ТЗТ и без коррекции

гипогонадизма соответственно, $p=0,011$ (двусторонний точный критерий Фишера). Повышенный гематокрит и гемоглобина более 54% и 180 г/л, соответственно, не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме результатов исследования

Для пациентов, получавших ТЗТ в сочетании с ССТ, было характерно статистически значимо более выраженное снижение уровня HbA_{1c} (средняя разница — 0,3%), уменьшение ОТ, а также выраженности симптомов андрогенного дефицита по сравнению с ССТ без андрогенной терапии. Устранение гипогонадизма на фоне только ССТ произошло у 20,4% (95% ДИ 13,8–27,0) пациентов со статистически значимо меньшей длительностью СД2, большим снижением жировой массы тела и достижением лучшего гликемического контроля независимо от исходных значений ИМТ, ОТ, HbA_{1c} и применяемой ССТ.

Обсуждение основных результатов исследования

Полученные в нашем исследовании данные о статистически значимом положительном влиянии ТЗТ гипогонадизма на показатели гликемического контроля у мужчин с СД2 (величины изменения HbA_{1c} за период наблюдения составили -1,2 [-1,7; -0,8] и -0,9 [-1,7; 0,1]% для пациентов на ТЗТ и контрольной группы соответственно, $p<0,001$) согласуются с результатами ряда наиболее крупных исследований и метаанализов, опубликованных за последнее время [2, 10, 13]. По данным оценки трех метаанализов, проведенной Corona G. и соавт. (2023 г.), средняя разница итоговых уровней HbA_{1c} на фоне ТЗТ по сравнению с контрольными группами составила -0,87 [-1,32; -0,42], -0,45 [-0,73; -0,16] и -0,27 [-0,474; -0,08]% ($p<0,05$) на выборках в 124, 596 и 889 человек соответственно [2]. В последнем метаанализе, объединившем 11 рандомизированных клинических исследований и 2 обсервационных с выборкой 2817 человек, величины изменения HbA_{1c} составили -0,73 [-1,07; -0,40] в группе ТЗТ и 0,16 [-0,29; 0,60] в контрольной группе ($p<0,05$) со средней разницей величин изменения HbA_{1c} -0,29 [-0,57; -0,02] [13]. Таким образом, в наиболее крупных работах было отмечено статистически значимое положительное влияние ТЗТ на гликемический контроль. При этом в некоторых работах авторы указывают на отсутствие значимого положительного эффекта [11, 12]. Так в метаанализе 2021 г., включившем объединенную выборку 345 мужчин (170 человек на ТЗТ, 175 — в контрольной группе), средняя разница итоговых уровней HbA_{1c} между группами составила -0,27 [-1,02; 0,48], $p=0,48$ [11]. Однако недостатком этого метаанализа является то, что оказавшая наибольшее влияние на полученный результат выборка из работы Hackett G. и соавт. (2014 г.) включала мужчин с исходно целевым или околоцелевым значением HbA_{1c} [12]. При этом, по данным проведенного самими же авторами анализа в подгруппе пациентов с исходным HbA_{1c} более 7,5%, статистически значимый положительный эффект ТЗТ на обмен углеводов был получен через 52 недели терапии [12]. Во многих публикациях исходно пациенты имели близкий к нормальному

или нормальный уровень HbA_{1c} , что ставит под сомнение возможность улучшения гликемического контроля на фоне ТЗТ [11, 20, 22]. Кроме того, представлены данные о том, что для достижения максимального воздействия ТЗТ на гликемический контроль необходима длительность терапии не менее 12 месяцев, в то время как в ряде работ продолжительность наблюдения составляет не более 9 месяцев [9, 20, 21]. Таким образом, противоречивость данных может быть связана с различными причинами, в частности с высокой гетерогенностью включенных групп пациентов (по возрасту, массе тела, продолжительности СД2, уровню HbA_{1c} , наличию осложнений СД2, виду ТЗТ), коротким периодом наблюдения, малой статистической мощностью исследований, а также различными подходами к ССТ, оказывающей ключевое влияние на конечный результат гликемического контроля [9, 21, 23–25]. В нашем исследовании эти недостатки были устранены, однако статистически значимая разница величин изменения HbA_{1c} в 0,3% между группами не достигла предполагаемой клинической значимости в 0,5%, что, скорее всего, обусловлено годичной длительностью исследования, возможно, при большей длительности воздействия ТЗТ разница была бы большей.

Объяснением положительного воздействия ТЗТ на гликемический контроль является то, что тестостерон оказывает двунаправленное действие на углеводный обмен, стимулируя выработку инсулина β -клетками через повышение чувствительности к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1), а также повышая экспрессию четырех компонентов передачи сигнала через инсулиновый рецептор (β -субъединица инсулинового рецептора (IR- β), субстрат инсулинового рецептора 1 (IRS-1), протеинкиназа B (PKB, ген AKT-2), транспортер глюкозы 4 типа (GLUT4)) в мышцах, печени и жировой ткани [8]. Кроме того, при оценке механизмов влияния тестостерона на метаболические показатели неоднократно сообщалось о его положительном влиянии на состав тела с повышением тощей массы за счет активации сателлитных клеток скелетных мышц, фактора роста фибробластов 2, снижения экспрессии супрессоров мышечного роста, миостатина, миогенного регуляторного фактора 4; липолитическим действием с уменьшением свободных жирных кислот, маркеров асептического воспаления (СРБ, ФНО- α , интерлейкин-1 β) [8, 24, 26]. Так, по данным наиболее крупных исследований мужчин как с возрастным андрогенным дефицитом, так и с гипогонадизмом на фоне ожирения и/или СД2, ТЗТ была связана со значимым снижением содержания жира и увеличением либо сохранением мышечной массы, а также со снижением гликемии натощак и резистентности к инсулину [27, 28, 29]. Вышеизложенные данные литературы согласуются с полученными нами результатами о статистически значимо большем снижении ОТ, но не ИМТ, на фоне ТЗТ по сравнению с контрольной группой, что косвенно отражает потерю висцеральной жировой ткани при сохранении мышечной массы.

Еще одним преимуществом ТЗТ являлось статистически значимое уменьшение симптомов дефицита андрогенов, что сопровождалось улучшением качества жизни и в целом согласуется с результатами работ других авторов [13, 30].

При оценке безопасности ТЗТ не было получено данных об объемных образованиях простаты и грудных желез, а также патологической гипергемоглобинемии, что согласуется с результатами опубликованных ранее многочисленных исследований [31–33].

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с подавляющим большинством данных других авторов и свидетельствуют о положительном влиянии ТЗТ на выраженность висцерального ожирения и контроль гликемии без значимого повышения рисков со стороны предстательной и грудных желез, а также гемопоэза.

Обсуждение дополнительных результатов исследования

Несмотря на актуальность изучения влияния коррекции метаболического синдрома, в частности показателей углеводного обмена и массы тела на эндогенную продукцию тестостерона у мужчин с СД2 и ассоциированным с ним функциональным гипогонадизмом, в литературе встречается крайне ограниченное число работ, посвященных данному вопросу [15, 16, 34, 35].

По данным нашего исследования, эффективность ССТ в отношении устранения гипогонадизма составила 20,4% (95% ДИ 13,8–27,0) через 12 месяцев лечения. Таким образом, лишь пятая часть пациентов достигла эугонадизма на фоне активной лечебной тактики и коррекции образа жизни. Это было обусловлено небольшой длительностью СД2, более выраженным снижением жировой массы тела, а также достижением лучшего контроля гликемии независимо от исходных значений ИМТ, ОТ и HbA_{1c} , что согласуется с данными литературы. Так, по данным опубликованного ранее исследования на меньшей выборке пациентов — 71 мужчина в возрасте $50,3 \pm 3,3$ лет с СД2 (HbA_{1c} $7,7 \pm 0,6\%$), ожирением (ИМТ $33,7 \pm 1,7$ кг/м²) и нормогонадотропным гипогонадизмом, — эффективность ССТ в отношении достижения нормального уровня общего тестостерона составила 34% через 1 год и была ассоциирована со значимым снижением массы тела [15]. Стоит отметить, что в данной работе авторы указывали на отсутствие влияния улучшения гликемического контроля самого по себе в отношении повышения эндогенной продукции тестостерона и не проводили оценку иных, потенциально ассоциированных с восстановлением эугонадизма или персистенцией гипогонадизма факторов [15].

По данным нашего исследования, не было получено статистически значимых различий в применяемой ССТ между группами пациентов с устранением или персистенцией гипогонадизма. Оценке влияния различных групп ССТ в отношении выработки тестостерона посвящено небольшое число работ (14 исследований), объединенных в систематический обзор [14]. Выводы данного обзора согласуются с нашими результатами и говорят об отсутствии значимого влияния классических сахароснижающих препаратов на выработку тестостерона, однако указывают на некоторые преимущества новых групп препаратов, в частности агонистов рецептора ГПП-1 (арГПП-1). Вероятно, за счет дополнительного влияния на массу тела, а также прямого воздействия на тестикулярные рецепторы к ГПП-1 и/или снижения уровня антиоксидантов в яичках, но данная гипотеза нуждается в дальнейшем подтверждении [36, 37]. Среди наших пациентов с выраженным нарушением контроля

углеводного обмена, длительным течением заболевания и множественными осложнениями СД2 эффективность ССТ в отношении нормализации уровня тестостерона оказалась низкой, что может быть связано с развитием у этих мужчин органического смешанного необратимого гипогонадизма.

Таким образом, на текущий момент мы можем говорить о том, что в отношении восстановления эугонадизма имеет значение не столько группа сахароснижающих препаратов, сколько факт значимого снижения жировой массы тела и достижения гликемического контроля независимо от их исходных значений и применяемой схемы ССТ.

Ограничения исследования

Формирование выборки проводилось из пациентов, обратившихся в крупный федеральный медицинский центр, следовательно, результативность как ССТ, так и ТЗТ в общей популяции мужчин с СД2 и гипогонадизмом может отличаться. Учитывая ассоциацию между снижением массы тела и перспективами восстановления уровня тестостерона, этот фактор будет влиять на результат лечения в других выборках в зависимости от его степени выраженности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация трансдермальной ТЗТ и ССТ оказывает положительное влияние на гликемический контроль, что проявляется уменьшением HbA_{1c} в большей мере, нежели при использовании только ССТ. Кроме того, нормализация уровня тестостерона приводит к уменьшению симптомов андрогенного дефицита, что сопровождается улучшением качества жизни. Устранение гипогонадизма только на фоне ССТ возможно в небольшом числе случаев (20,4% (95% ДИ 13,8–27,0)) при условии малой длительности СД2, снижения жировой массы тела и достижении целевого гликемического контроля.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Безен Хелскеа РУС (Besins Healthcare RUS).

Конфликт интересов. Р.В. Роживанов — выплата гонораров от Безен Хелскеа РУС (Besins Healthcare RUS) в 2017–2023 г. за чтение образовательных лекций, М.О. Чернова — конфликт интересов отсутствует, В.А. Иютси — конфликт интересов отсутствует, Г.А. Мельниченко — выплата гонораров от Безен Хелскеа РУС (Besins Healthcare RUS) в 2017–2023 г. за чтение образовательных лекций, М.В. Шестакова — конфликт интересов отсутствует, Е.Р. Роживанова — конфликт интересов отсутствует, Е.Н. Андреева — конфликт интересов отсутствует, Н.Г. Мокрышева — конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Р.В. Роживанов — разработка концепции исследования, сбор и обработка научного материала, написание текста; М.О. Чернова — сбор и обработка научного материала, написание текста, В.А. Иютси — лабораторные исследования, Г.А. Мельниченко — разработка концепции исследования, редактирование текста, М.В. Шестакова — разработка концепции исследования, редактирование текста, Е.Р. Роживанова — сбор литературного материала, Е.Н. Андреева — редактирование текста, Н.Г. Мокрышева — редактирование текста.

Благодарности. Авторы выражают благодарность пациентам, принявшим участие в исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Grossmann M, Ng Tang Fui M, Cheung AS. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology*. 2020;8(6):1519-1529. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12705>
- Corona G, Vena W, Pizzocaro A, Vignozzi L, Sforza A, Maggi M. Testosterone therapy in diabetes and pre-diabetes. *Andrology*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13367>
- Чернова М.О., Есауленко Д.И., Роживанова Е.Р., и др. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации: объединенный анализ данных исследований за период 2005–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12978>
- Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В., Касимова А.М. Метаболические и сердечно-сосудистые особенности течения сахарного диабета 2-го типа у мужчин с гипогонадизмом // *Медицинский совет*. — 2022. — Т. 16. — №10. — С. 34–39. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-34-39>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №4. — С. 83-92. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova M V, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients with diabetes mellitus. *Obe Metab*. 2017;14(4):83-92 (in Russ)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017483-92>
- Kim S-D, Cho K-S. Obstructive Sleep Apnea and Testosterone Deficiency. *World J Mens Health*. 2019;37(1):12. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.180017>
- Karpova T, de Oliveira AA, Naas H, Priviero F, Nunes KP. Blockade of Toll-like receptor 4 (TLR4) reduces oxidative stress and restores phospho-ERK1/2 levels in Leydig cells exposed to high glucose. *Life Sci*. 2020;245:117365. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117365>
- Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Saad F. Mechanisms underlying the metabolic actions of testosterone in humans: A narrative review. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(1):18-28. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14206>
- Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Проблемы мужского гипогонадизма при сахарном диабете 2 типа: факты доказательной медицины и реальной клинической практики // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2020. — Т. 4. — №6. — С. 364-371. doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-364-371>
- Li S, Zhao Y, Yang Y, et al. Metabolic Effects of Testosterone Replacement Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus or Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/4732021>
- Yu X, Wei Z, Liu Y, Zhang XY, Wang Q. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Glycolipid Metabolism Among Hypogonadal Men with T2DM: A Meta-Analysis And System Review Of Randomized Controlled Trials. *Sex Med*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2021.100403>
- Hackett G, Cole N, Bhartiya M, et al. Testosterone Replacement Therapy Improves Metabolic Parameters in Hypogonadal Men with Type 2 Diabetes but Not in Men with Coexisting Depression: The BLAST Study. *J Sex Med*. 2014;11(3):840-856. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12404>
- Kumari K, Kumar R, Memon A, et al. Treatment with Testosterone Therapy in Type 2 Diabetic Hypogonadal Adult Males: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pract*. 2023;13(2):454-469. doi: <https://doi.org/10.3390/clinpract13020041>
- Van Cauwenberghe J, De Block C, Vanderschueren D, Antonio L. Effects of treatment for diabetes mellitus on testosterone concentrations: A systematic review. *Andrology*. 2023;11(2):225-233. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13318>
- Giagulli VA, Castellana M, Carbone MD, et al. Weight loss more than glycemic control may improve testosterone in obese type 2 diabetes mellitus men with hypogonadism. *Andrology*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12754>
- Pelusi C. The Effects of the New Therapeutic Treatments for Diabetes Mellitus on the Male Reproductive Axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.821113>
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й вып. — М.; 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
- Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Качко В.А. Особенности применения алоглиптина у различных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дополнительные результаты исследования ENTIRE // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 49-60. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12273>
- Lameijer A, Fokkert MJ, Edens MA, Slingerland RJ, Bilo HJG, van Dijk PR. Determinants of HbA1c reduction with FreeStyle Libre flash glucose monitoring (FLARE-NL 5). *J Clin Transl Endocrinol*. 2020;22:100237. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2020.100237>
- Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):675-685. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0221>
- Groti Antoniċ K, Antoniċ B, Žuran I, Pfeifer M. Testosterone treatment longer than 1 year shows more effects on functional hypogonadism and related metabolic, vascular, diabetic and obesity parameters (results of the 2-year clinical trial). *Aging Male*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1793132>
- Cai X, Tian Y, Wu T, Cao C-X, Li H, Wang K-J. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl*. 2014;16(1):146. doi: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122346>
- Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, et al. Insulin Resistance and Inflammation in Hypogonadotropic Hypogonadism and Their Reduction After Testosterone Replacement in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(1):82-91. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1518>
- Groti K, Žuran I, Antoniċ B, Foršariċ L, Pfeifer M. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1468429>
- Magnussen L V, Glinborg D, Hermann P, Hougaard DM, Højlund K, Andersen M. Effect of testosterone on insulin sensitivity, oxidative metabolism and body composition in aging men with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes, Obes Metab*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12701>
- Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1482487>
- Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):R99-R116. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0262>
- Robledo KP, Marschner IC, Handelsman DJ, et al. Mediation analysis of the testosterone treatment effect to prevent type 2 diabetes in the Testosterone for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus trial. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(1):50-57. doi: <https://doi.org/10.1093/ajeendo/lvad074>
- Mesinovic J, Fyfe JJ, Talevski J, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Sarcopenia as Comorbid Chronic Diseases in Older Adults: Established and Emerging Treatments and Therapies. *Diabetes Metab J*. 2023;47(6):719-742. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0112>
- Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, et al. Symptomatic benefits of testosterone treatment in patient subgroups: a systematic review, individual participant data meta-analysis, and aggregate data meta-analysis. *Lancet Heal Longev*. 2023. doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00169-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00169-1)
- Khripun I, Vorobyev S, Belousov I, Kogan M, Zitzmann M. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Aging Male*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1506918>
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan. 2023. ISBN 978-94-92671-19-6
- Bhasin S, Travison TG, Pencina KM, et al. Prostate Safety Events During Testosterone Replacement Therapy in Men With Hypogonadism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2348692. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.48692>

34. Cai T, Hu Y, Ding B, et al. Effect of Metformin on Testosterone Levels in Male Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.813067>
35. Fernández-García JC, Barrios-Rodríguez R, Asenjo-Plaza M, et al. Metformin, testosterone, or both in men with obesity and low testosterone: A double-blind, parallel-group, randomized controlled trial. *Metabolism*. 2022;136:155290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155290>
36. Caltabiano R, Condorelli D, Panza S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is expressed in human and rodent testis. *Andrology*. 2020;8(6):1935-1945. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12871>
37. Ahangarpour A, Oroojan AA, Heidari H. Effects of Exendin-4 on Male Reproductive Parameters of D-Galactose Induced Aging Mouse Model. *World J Mens Health*. 2014;32(3):176. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.2014.32.3.176>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Чернова Мария Олеговна**, аспирант [**Mariia O. Chernova**, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>; eLibrary SPIN: 7765-3872; e-mail: maryblack22@mail.ru

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>;
eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaliy A. Ioutsi, PhD in Chemistry]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>;
eLibrary SPIN: 9734-0997; e-mail: vitalik_org@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

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

Роживанова Екатерина Романовна, клинический ординатор [Ekaterina R. Rozhivanova, clinical resident];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-7234>; eLibrary SPIN: 4459-1159; e-mail: erozhivanova@mail.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Роживанов Р.В., Чернова М.О., Иоутси В.А., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанова Е.Р., Андреева Е.Н., Мокрышева Н.Г. Оценка влияния андрогенной заместительной терапии гипогонадизма трансдермальным препаратом тестостерона на гликемический контроль у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 120-129. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13131>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanov RV, Chernova MO, Ioutsi VA, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Rozhivanova ER, Andreeva EN, Mokrysheva NG. Evaluation of the effect of testosterone replacement therapy with a transdermal testosterone on glycemic control in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(2):120-129. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13131>

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВРЕМЕНИ В ЦЕЛЕВОМ ДИАПАЗОНЕ ГЛЮКОЗЫ С ПОМОЩЬЮ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА



© А.Н. Русанов*, Т.И. Родионова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов

ОБОСНОВАНИЕ. Время в целевом диапазоне глюкозы (TIR) — перспективный показатель гликемического контроля, применяющийся при оценке непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) у пациентов с сахарным диабетом (СД). Актуальной проблемой остается оценка и прогнозирование данного параметра для пациентов, использующих самостоятельный мониторинг глюкозы крови (СМГК), с учетом недостаточной доступности НМГ для большинства пациентов с СД.

ЦЕЛЬ. На основании данных экспериментального мобильного приложения разработать прогностическую модель времени в целевом диапазоне для пациентов с СД 1 типа (СД1).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен анализ 1253 профилей профессионального НМГ пациентов с СД1. На основании включенных в исследование записей выполнен расчет TIR(НМГ), сгенерированы тренировочные модели 7-точечных профилей СМГК. Профили СМГК загружались в разработанное экспериментальное мобильное приложение, рассчитывающее стандартные параметры гликемического контроля. Данные были разделены на основную и тестовую выборки в соотношении 80 и 20%. Для основной выборки применены следующие методы разработки прогностических моделей: простая линейная регрессия (ПЛР), множественная линейная регрессия (МЛР), искусственная нейронная сеть (ИНС). Оценка эффективности разработанных моделей проводилась на тестовой выборке с расчетом средней абсолютной ошибки (MAE), квадратного корня из среднеквадратичной ошибки (RMSE).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включено 568 профилей НМГ. В основной группе (n=454) TIR составил 45 [33; 65]%, в тестовой группе (n=114) — 43 [33; 58]%. Наиболее значимыми предикторами TIR в регрессионных моделях являлись процент значений в целевом диапазоне (dTIR), $p < 0,001$; процент значений ниже целевого диапазона 1 уровня (dTBR1), $p < 0,001$; стандартное отклонение гликемии (SD), $p = 0,007$. Коэффициент детерминации для ПЛР (предиктор: dTIR) — 0,844; для МЛР (предикторы: dTIR, dTBR1, SD) — 0,907. Разработаны модели ИНС по типу многослойный перцептрон с двумя и одним внутренним слоем нейронов, для которых RMSE на валидационной выборке составил 4,617 и 6,639% соответственно. Результаты анализа эффективности прогноза на тестовой выборке: dTIR: MAE — 6,82%, RMSE — 8,60%; модель ПЛР: MAE — 5,66%, RMSE — 7,34%; модель МЛР: MAE — 4,18%, RMSE — 5,28%; модель ИНС (2 слоя): MAE — 4,14%, RMSE — 5,19%; модель ИНС (1 слой): MAE — 4,44%, RMSE — 5,52%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наилучшую способность для прогноза TIR продемонстрировали ИНС с двумя внутренними слоями и МЛР. Требуется дальнейшие исследования с целью клинической валидации разработанных прогностических моделей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: время в целевом диапазоне глюкозы; мобильное здравоохранение; машинное обучение; искусственные нейронные сети.

TIME IN RANGE PREDICTION USING THE EXPERIMENTAL MOBILE APPLICATION IN TYPE 1 DIABETES

© Arseniy N. Rusanov*, Tatiana I. Rodionova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

BACKGROUND: Time in range (TIR) is a promising indicator of glycemic control used for evaluation of continuous glucose monitoring (CGM) for patients with diabetes mellitus (DM). The current problem is the assessment and prediction of TIR for patients who use self-monitoring of blood glucose (SMBG) corresponding low CGM availability for the majority of diabetic patients.

AIM: To develop a predictive model of TIR for patients with T1DM based on data of the experimental mobile application.

MATERIALS AND METHODS: An analysis of 1253 professional CGM profiles of patients with T1DM was performed. On the base of included records, TIR(CGM) was calculated and training models of 7-point SMBG profiles were generated. SMBG profiles're loaded into the developed experimental mobile application that calculated standard glycemic control parameters. The dataset was divided into main and test samples (80 and 20%). For the main sample, the following methods're used to develop predictive models: simple linear regression (SLR), multiple linear regression (MLR), artificial neural network (ANN). The effectiveness of the developed models was assessed on the test sample with the calculation of the mean absolute error (MAE), the root mean square error (RMSE).



RESULTS: The 568 CGM profiles're included in the study. TIR in the main group (n=454) — 45 [33; 65]%, in the test group (n=114) — 43 [33; 58]%. The most significant predictors of the regression models were the derived TIR (dTIR), $p<0,001$; derived time below range level 1 (dTBR1), $p<0,001$; standard deviation of blood glucose (SD), $p=0,007$. Determination coefficient for SLR (predictor: dTIR) — 0,844; for MLR (predictors: dTIR, dTBR1, SD) — 0,907. ANN multilayer perceptron models with two and one hidden layers're developed, with the RMSE on the validation set 4,617 and 6,639%, respectively. The results of the forecast efficiency on the test sample were: dTIR: MAE — 6,82%, RMSE — 8,60%; SLR: MAE — 5,66%, RMSE — 7,34%; MLR: MAE — 4,18%, RMSE — 5,28%; ANN (2 layers): MAE — 4,14%, RMSE — 5,19%; ANN (1 layer): MAE — 4,44%, RMSE — 5,52%.

CONCLUSION: ANN with two hidden layers and MLR demonstrated the best ability for TIR prediction. Further studies are required for clinical validation of developed prognostic models.

KEYWORDS: time in range; mHealth; machine learning; artificial neural networks.

ОБОСНОВАНИЕ

Время в целевом диапазоне глюкозы (time in range, TIR) одна из относительно новых метрик гликемического контроля, дополняющая систематическое исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) при сахарном диабете (СД) [1]. Большое количество исследований последних лет подтверждают, что достижение более высоких значений TIR ассоциировано со снижением HbA_{1c} , уменьшением вариабельности глюкозы крови (ГК) и частоты гипогликемических состояний, снижением вероятности развития микро- и макрососудистых осложнений СД, увеличением выживаемости пациентов в критическом состоянии [2]. Эталонным методом исследования TIR является непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ); для расчета TIR у большинства пациентов с СД рекомендуется использовать диапазон глюкозы 3,9–10,0 ммоль/л, при этом целевой уровень TIR составляет более 70% [1, 2]. Однако ввиду высокой стоимости устройств и сенсоров НМГ, большинство пациентов с СД по-прежнему используют более доступный самостоятельный мониторинг глюкозы крови (СМГК) в качестве основного метода самоконтроля [3].

Стоит отметить, что метод СМГК также имеет тенденцию к постоянному развитию, главным образом за счет применения технологий мобильного здравоохранения (mobile health, mHealth); многие современные глюкометры имеют сопряженное мобильное приложение (МП), позволяющее рассчитать процент измеренных значений в диапазоне гликемии 3,9–10,0 ммоль/л [4]. Однако в таком случае ведущие специалисты в данной области, ввиду явных различий в количестве измерений глюкозы в течение суток (для СМГК — 4, 7, 8, для НМГ — до 288), предлагают использовать термин «процент значений в целевом диапазоне» или «расчетное TIR» (derived time in range, dTIR), указывая на значимые различия TIR и dTIR [5]. Одной из главных нерешенных проблем в этой области остается вопрос интерпретации и практического применения показателя dTIR, рассчитанного на основании данных СМГК. Альтернативой dTIR является применение технологий предсказания TIR(НМГ) с использованием параметра прогнозируемого TIR (estimated time in range, eTIR) [6]. При анализе актуальной литературы нами не найдено информации о сравнительных исследованиях параметров dTIR и eTIR и сопоставлении их с референсным методом — TIR(НМГ).

Другой актуальной проблемой является недостаточная изученность алгоритмов прогноза TIR. Известно о тесной взаимосвязи TIR и HbA_{1c} для пациентов СД 1 типа (СД1) при расчете параметров на основании НМГ [7]. Sun и соавт. предлагают прогнозировать TIR с помощью алго-

ритмов машинного обучения (МО) на основании данных HbA_{1c} , пре- и постприандиальной ГК [6]. Другим подходом в прогнозировании TIR может быть использование данных о самоконтроле, полученных с помощью специализированного МП (показатели средней ГК, времени нахождения в различных диапазонах ГК, параметры вариабельности гликемии), однако данные актуальной литературы не содержат информации о подобных работах, что подчеркивает актуальность и новизну настоящего исследования. Также не выявлено публикаций о применении искусственных нейронных сетей (ИНС) для определения eTIR, хотя в последнее время эта технология прогноза достаточно широко применяется в диабетологии [8, 9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании данных экспериментального мобильного приложения разработать прогностическую модель времени в целевом диапазоне у пациентов с СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Выполнен анализ баз данных профессионального НМГ, проведенного с 2016 по 2022 гг. в трех учреждениях здравоохранения г. Саратова: ГУЗ «Саратовская ГКБ №9», Университетская клиническая больница №1 им. С.П. Миротворцева Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, ГУЗ «Саратовская ГКБ №5».

Изучаемые популяции

Изучаемой популяцией настоящего исследования были пациенты с СД1. Формирование базы данных для проведения исследования выполнялось с учетом следующих критериев включения.

1. Проведение НМГ с помощью системы Medtronic iPro 2.
2. Продолжительность НМГ — 4–7 дней.
3. Ежедневная калибровка сенсора НМГ с помощью глюкометра или биохимического анализатора не менее 4 раз в сутки.
4. Полнота данных НМГ более 70%.
5. Доступ к электронному или рукописному журналу пациента, заполнявшегося в процессе НМГ.

Критерии исключения

1. Беременность.
2. Наличие декомпенсированных эндокринных нарушений (тиреотоксикоз, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность и т.п.).
3. Прием препаратов глюкокортикостероидов на фоне НМГ.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В ходе настоящего исследования применялся сплошной метод формирования выборки. Профили пациентов, отобранные с учетом вышеуказанных критериев, с помощью генератора случайных чисел распределены на основную и тестовую выборки в соотношении 80 и 20% соответственно.

Дизайн исследования

Многоцентровое ретроспективное сравнительное исследование.

Мобильное приложение для анализа данных самоконтроля пациента

МП для мониторинга глюкозы крови «DiaLog GM» (далее — МП) — экспериментальное программное обеспечение (ПО), разработанное нашим авторским коллективом в 2021–2022 гг. (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022665169, авторы: Русанов А.Н., Родионова Т.И., дата регистрации 11.08.2022 г.). МП предназначено для устройств под управлением операционной системы Android 4.4 и выше, на языке программирования Java; в настоящее время МП в большей степени адаптировано для работы с данными СМГК или результатами стационарного гликемического профиля. Тем не менее алгоритмы, лежащие в основе МП, могут быть применены к анализу данных НМГ. Основной экран МП представляет собой электронный журнал, в который ежедневно заносятся данные о состоянии гликемии, после чего информация сохраняется в базу данных формата SQL на мобильном устройстве. На основании внесенных данных рассчитываются следующие параметры гликемического контроля: число измерений ГК (n), среднее арифметическое значение ГК, индикатор контроля

глюкозы (GMI), процент значений в целевом диапазоне (dTIR), процент значений выше целевого диапазона (dTAR), процент значений ниже целевого диапазона (dTBR), показатели вариабельности гликемии: стандартное отклонение гликемии (SD), коэффициент вариации гликемии (CV), средняя амплитуда колебаний глюкозы (MAGE), число колебаний гликемии $>1SD$ (n-MAGE). Вычисление вышеуказанных параметров происходит в соответствии со стандартными формулами [10, 11]. dTIR рассчитывается как процент измерений глюкозы крови в интервале 3,9–10,0 ммоль/л, dTAR — в интервале $>10,0$ ммоль/л, dTBR — в интервале $<3,9$ ммоль/л. Общие значения параметров dTAR, dTBR разделяются на 2 уровня в соответствии с критериями международного консенсуса по НМГ: dTAR1 — процент значений гликемии в диапазоне 10,0–13,9 ммоль/л, dTAR2 — в диапазоне $>13,9$ ммоль/л, dTBR1 — в диапазоне 3,0–3,9 ммоль/л, dTBR2 — в диапазоне $<3,0$ ммоль/л [1]. Также в МП присутствует графическое отображение данных, внесение индивидуальных целевых показателей гликемии, цветовая индикация значений гликемии вне целевого диапазона, возможность формирования сводного отчета в формате PDF. Пользовательский интерфейс МП представлен на рис. 1.

Непрерывный мониторинг глюкозы и расчет времени в целевом диапазоне

В качестве референсного теста использовался параметр TIR, рассчитанный на основании данных НМГ. Ввиду ранее указанных критериев включения, НМГ был выполнен с помощью системы Medtronic iPro 2 в течение 4–7 дней с обязательной калибровкой сенсора по уровню гликемии не менее 4 раз в сутки. TIR рассчитывался как процент измерений сенсора в интервале 3,9–10,0 ммоль/л, TBR — в интервале $<3,9$ ммоль/л, TAR — в интервале $>10,0$ ммоль/л соответственно.



Рисунок 1. Пользовательский интерфейс разработанного мобильного приложения.

Подготовка данных исследования

На первом этапе разработки прогностических моделей производилась генерация моделей 7-точечных гликемических профилей, которые в дальнейшем служили входными данными для алгоритмов прогноза TIR. В большинстве проанализированных профилей НМГ количество калибровочных значений глюкозы крови не превышало 4–5 измерений в сутки, в связи с чем для получения 7 измерений в сутки мы использовали единичные измерения сенсора НМГ, калиброванные по уровню гликемии в заданный момент времени. Данные журнала пациента переведены в массив, содержащий информацию о времени основных приемов пищи. Генерация 7-точечных профилей произведена с помощью компьютерного алгоритма на языке программирования Python (версия 3.11), который последовательно обрабатывал калиброванные измерения НМГ, параллельно определяя время приема пищи в соответствии с данными журнала пациента. Пре- и постпрандиальные измерения определялись 3 раза в день относительно времени основного приема пищи и через 2 часа после него, с добавлением случайного количества минут в интервалах [-30; 0] и [-30; 60] соответственно. Значение гликемии перед сном определялось как случайное измерение в интервале времени от 22:00 до 23:59. При отсутствии измерения в указанный момент времени производился поиск ближайшего значения глюкозы в интервале [-30; 30] минут от рассчитанного; если в указанном интервале данные сенсора отсутствовали, регистрировался пропуск измерения. Элемент случайности добавлен в алгоритм для имитации реальной жизненной ситуации, в которой стопроцентная комплаентность пациентов относительно самоконтроля гликемии как правило недосяжима.

Следующим этапом полученные 7-точечные гликемические профили последовательно загружались в МП для расчета ранее указанных параметров гликемического контроля. Эти данные, а также параметры TIR, TAR, TBR, рассчитанные на основании данных НМГ, составили окончательную базу данных исследования.

Дополнительные методы исследования

На основании электронных медицинских карт пациентов были собраны дополнительные данные на момент проведения НМГ для описания исследуемых групп, оценки критериев включения и исключения. В анализ включена следующая информация: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), уровень HbA_{1c}, режим инсулинотерапии (многократные инъекции инсулина — МИИ; непрерывная подкожная инфузия инсулина — НПИИ), суточная доза инсулина.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью пакетов прикладных программ SPSS Statistics (версия 27.0), Microsoft Office Excel 2019. Результаты описательной статистики представлены как медиана и межквартильный интервал — Me [Q1; Q3]. Гипотеза исследования заключалась в том, что одна или несколько разработанных прогностических моделей eTIR имеет/ют преимущество перед обычным подходом исследования параметра dTIR. Расчет минимального объема выборки выполнялся с учетом эмпирического правила: 10 случаев на один предиктор. Анализ различий

между группами выполнен с помощью U-критерия Манна-Уитни, различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Корреляционный анализ прогнозируемого параметра и потенциальных предикторов выполнен с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Для разработки прогностических моделей использовались методы простой линейной регрессии (ПЛР), множественной линейной регрессии (МЛР) с пошаговым включением предикторов. Анализ мультиколлинеарности предикторов проводился с помощью построения корреляционной матрицы, фактора инфляции дисперсии (VIF). В процессе разработки регрессионных моделей проводился анализ с целью выявления выбросов, их причин, с оценкой их влияния на коэффициенты линейной регрессии. Помимо традиционных методов прогнозирования, применялись методы МО на основании ИНС, реализованные с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics (версия 27.0). Оценка качества и сравнение прогностических моделей на тестовой выборке проводились с помощью анализа остатков моделей, t-критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Пирсона, средней абсолютной ошибки (MAE), среднеквадратичной ошибки (MSE), квадратного корня из среднеквадратичной ошибки (RMSE), графиков Блэнда-Альтмана, регрессионного анализа для выявления систематической погрешности методов.

Этическая экспертиза

Проведение настоящего исследования одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, протокол №4 от 07.11.2023 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исходный анализ вошли 1253 профиля профессионального НМГ пациентов с СД1, из них 568 соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. В основную группу включены 454 записи, в тестовую — 114 записей. Дизайн исследования и процесс отбора данных представлены на потоковой диаграмме (рис. 2). Общие характеристики групп представлены в табл. 1. Характеристика параметров НМГ и показателей, рассчитанных с помощью МП, составивших базу данных для разработки и оценки эффективности прогностических моделей, представлены в табл. 2. Статистически значимых различий между параметрами основной и тестовой групп не выявлено ($p > 0,05$).

Корреляция TIR(НМГ) — HbA_{1c}: $r = -0,697$, $p < 0,001$; dTIR(МП) — HbA_{1c}: $r = -0,650$, $p < 0,001$. Результаты корреляционного анализа зависимости TIR(НМГ) от показателей, рассчитанных с помощью МП: TIR(НМГ) — n(МП): $r = 0,122$; $p = 0,009$; TIR(НМГ) — средняя ГК(МП): $r = -0,915$; $p < 0,001$; TIR(НМГ) — GMI(МП): $r = -0,914$; $p < 0,001$; TIR(НМГ) — TAR2(МП): $r = -0,874$; $p < 0,001$; TIR(НМГ) — dTAR2(МП): $r = -0,874$; $p < 0,001$; TIR(НМГ) — dTAR1(МП): $r = -0,346$; $p < 0,001$; TIR(НМГ) — dTAR(МП): $r = -0,937$; $p < 0,001$; TIR(НМГ) — dTIR(МП): $r = 0,932$; $p < 0,001$; TIR(НМГ) — dTBR1(МП): $r = 0,507$; $p < 0,001$; TIR(НМГ) — dTBR2(МП): $r = 0,251$; $p < 0,001$; TIR(НМГ) — dTBR(МП): $r = 0,484$; $p < 0,001$; TIR(НМГ) — SD(МП): $r = -0,478$; $p < 0,001$; TIR(НМГ) — CV(МП): $r = 0,350$; $p < 0,001$; TIR(НМГ) — MAGE(МП): $r = -0,454$; $p < 0,001$; TIR(НМГ) — n-MAGE(МП): $r = 0,180$; $p < 0,001$. Корреляционная матрица

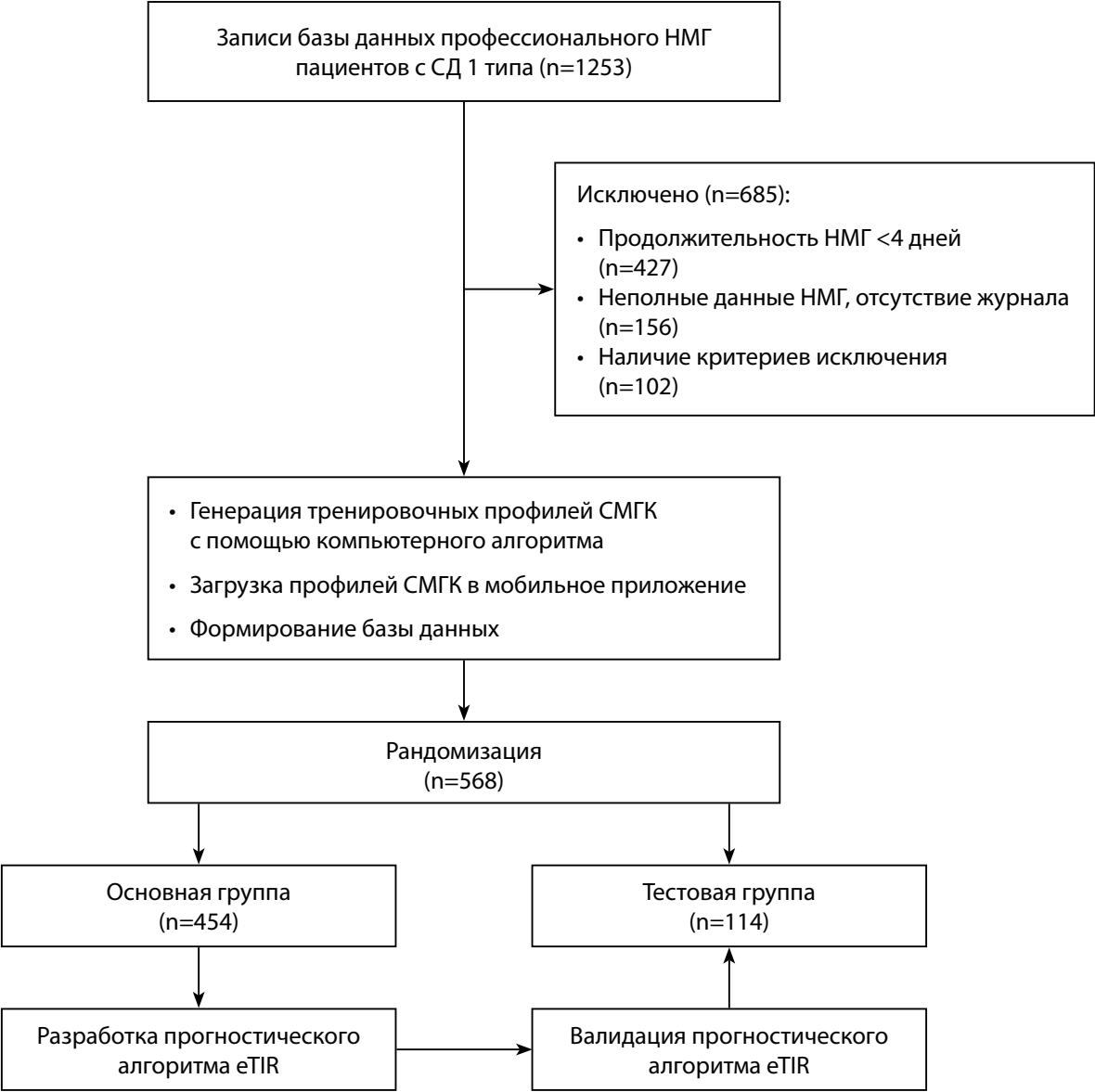


Рисунок 2. Потокоская диаграмма проведенного исследования.

Примечание: СД — сахарный диабет; НМГ — непрерывный мониторинг глюкозы; СМГК — самостоятельный мониторинг глюкозы крови; eTIR — расчетный (прогнозируемый) показатель времени в целевом диапазоне глюкозы.

Таблица 1. Общие характеристики групп, вошедших в исследование

Признак	Основная группа (n=454)	Тестовая группа (n=114)	P
Возраст, лет	29 [23; 34]	30 [22; 34]	0,649
Пол			
Мужчины, n (%)	219 (48)	56 (49)	0,866
Женщины, n (%)	235 (52)	58 (51)	
ИМТ, кг/м²	24,7 [21,4; 28,3]	24,5 [21,3; 28,3]	0,625
Длительность СД, лет	8 [5; 13]	8 [5; 14]	0,195
HbA _{1c} , %	8,3 [7,7; 9,0]	8,4 [7,8; 9,0]	0,612
Режим инсулинотерапии			
МИИ, n (%)	355 (79%)	86 (75%)	0,528
НПИИ, n (%)	99 (21%)	28 (25%)	
Суточная доза инсулина, МЕ	52 [44; 77]	57 [45; 79]	0,192

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — уровень гликированного гемоглобина; МИИ — режим множественных инъекций инсулина; НПИИ — режим непрерывной подкожной инфузии инсулина. Данные представлены как медиана и межквартильный интервал Me [Q1; Q3].

Таблица 2. Параметры мониторинга гликемии в основной и тестовой группах исследования

Признак	Основная группа (n=454)	Тестовая группа (n=114)	P
Данные НМГ			
TIR, %	41 [30; 54]	40 [29; 53]	0,590
TAR, %	56 [41; 69]	56 [42; 68]	0,786
TBR, %	2 [0; 4]	2 [0; 5]	0,286
Число измерений сенсора НМГ	1821 [1654; 1950]	1844 [1718; 1936]	0,562
Период НМГ, дней	6 [5; 7]	6 [5; 7]	0,457
Данные, рассчитанные с помощью мобильного приложения на основании СМГК			
Глюкоза крови средняя, ммоль/л	10,6 [9,1; 12,2]	10,8 [9,2; 12,1]	0,815
GMI, %	7,9 [7,2; 8,6]	8,0 [7,3; 8,5]	0,827
dTIR, %	45 [33; 65]	43 [33; 58]	0,678
dTAR, %	51 [34; 65]	54 [36; 63]	0,808
dTAR1, %	25 [18; 31]	26 [19; 32]	0,649
dTAR2, %	22 [12; 37]	23 [13; 36]	0,687
dTBR, %	2 [0; 6]	2 [0; 6]	0,215
dTBR1, %	2 [0; 4]	2 [0; 5]	0,129
dTBR2, %	0 [0; 2]	0 [0; 2]	0,807
SD, ммоль/л	4,2 [3,6; 4,5]	4,3 [3,8; 5,0]	0,206
CV, %	39 [34; 45]	40 [36; 45]	0,154
MAGE, ммоль/л	8,1 [6,6; 9,5]	8,5 [7,0; 9,9]	0,068
n-MAGE	14 [13; 15]	14 [13; 15]	0,205
Общее число измерений	47 [44; 48]	47 [45; 48]	0,630

Примечание: НМГ — непрерывный мониторинг глюкозы; СМГК — самостоятельный мониторинг глюкозы крови; TIR — время в целевом диапазоне; TAR — время выше целевого диапазона; TBR — время ниже целевого диапазона; GMI — индикатор контроля глюкозы; dTIR — общий процент значений в целевом диапазоне; dTAR — процент значений выше целевого диапазона; dTAR1 — dTAR 1 уровня; dTAR2 — dTAR 2 уровня; dTBR — процент значений ниже целевого диапазона; dTBR1 — dTBR 1 уровня; dTBR2 — dTBR 2 уровня; SD — стандартное отклонение гликемии; CV — коэффициент вариации гликемии; MAGE — средняя амплитуда колебаний гликемии; n-MAGE — число колебаний >1 SD. Данные представлены как медиана и межквартильный интервал Me [Q1; Q3]; P — значимость различий между группами.

параметров TIR(НМГ), TAR(НМГ), TBR (НМГ) и потенциальных предикторов (данные МП) представлена на рис. 3.

Между параметрами TIR(НМГ) и dTIR(МП) ожидаемо наблюдалась выраженная положительная корреляция. В соответствии с корреляционной матрицей из дальнейшего анализа были исключены переменные с сильной взаимосвязью ($r>0,7$) по отношению к dTIR: средняя ГК(МП), $r=-0,904$, $p<0,001$; GMI(МП), $r=-0,904$, $p<0,001$; dTAR2(МП), $r=-0,868$, $p<0,001$; dTAR(МП), $r=-0,868$, $p<0,001$. Оставшиеся переменные включены в множественный линейный регрессионный анализ с пошаговым добавлением предикторов и алгоритмы прогнозирования на базе ИНС.

По результатам регрессионного анализа наиболее значимыми предикторами, включенными в модель с помощью пошагового метода, являлись dTIR(МП), dTBR1(МП), SD(МП). Процесс пошагового включения, коэффициенты регрессии, их значимость, результаты анализа на мультиколлинеарность, R^2 моделей представлены в табл. 3.

Формула модели ПЛР с параметром dTIR в качестве предиктора:

$$eTIR = 0,048 + 0,923 \times dTIR$$

Формула модели МЛР с параметрами dTIR, dTBR1, SD в качестве предикторов:

$$eTIR = 5,099 + 0,846 \times dTIR + 0,753 \times dTBR1 - 0,865 \times SD$$

Архитектура разработанной ИНС представляла собой многослойный перцептрон (МСП). В процессе обучения ИНС на базе ПО SPSS Statistics основная группа случайным образом разделялась на обучающую и валидационную выборки в соотношении 75% (340 записей) и 25% (114 записей), таким образом, соотношение между обучающей, валидационной и тестовой выборками составило 60:20:20%. Перед включением переменных в модель ИНС данные были нормализованы и стандартизованы с помощью встроенного алгоритма SPSS. В качестве алгоритма оптимизации ИНС использовался метод градиентного спуска. Количество слоев и нейронов подбиралось эмпирическим путем по принципу «от простого к сложному». В ходе серии экспериментов наименьшую RMSE (4,617%) на валидационной выборке показала нейросеть с двумя внутренними полносвязными слоями на 10 и 6 нейронов с сигмоидной функцией активации. Нормализованная значимость (“normalized importance”) для параметров, включенных в ИНС, составила: dTIR(МП) — 100%, SD(МП) — 55,5%, CV(МП) — 32,0%, dTBR1(МП) — 25,1%, MAGE(МП) — 19,0%, dTAR1 — 13,4%, dTBR2 — 8,3%, dTBR — 7,8%, n-MAGE — 4,0%. Также в окончательный анализ прогностических моделей включена ИНС, созданная на основе автоматического подбора слоев

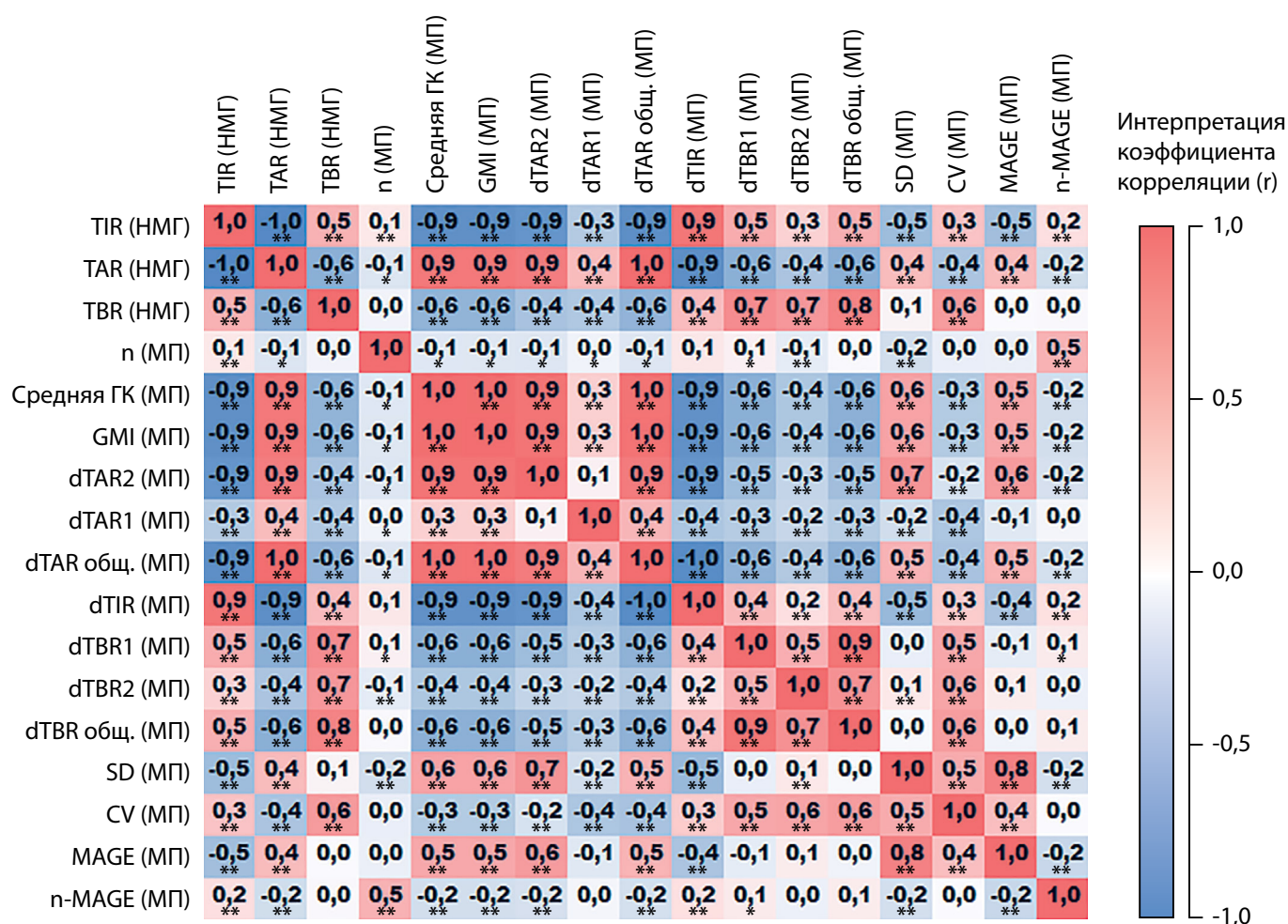


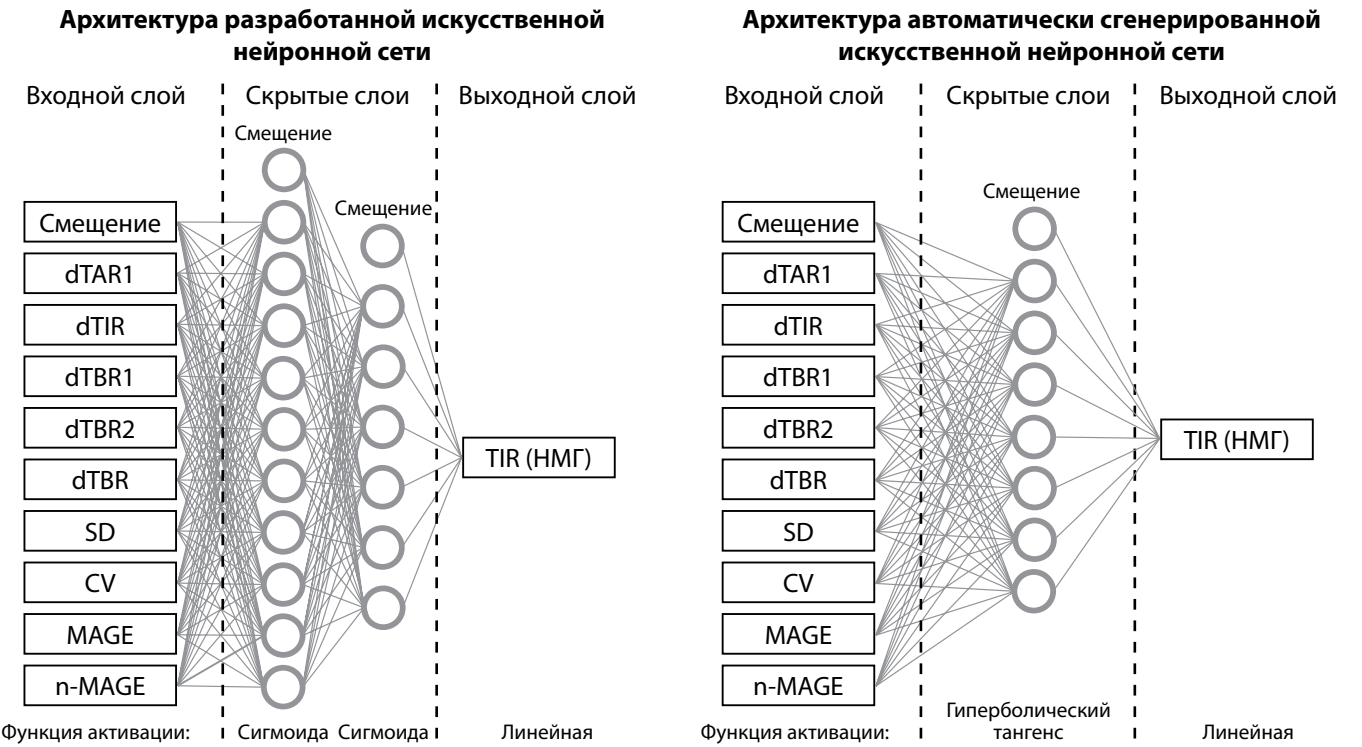
Рисунок 3. Корреляционная матрица параметров, полученных с помощью непрерывного мониторинга глюкозы и мобильного приложения DiaLogGM.

Примечание: НМГ — непрерывный мониторинг глюкозы; МП — мобильное приложение; TIR — время в целевом диапазоне; TAR — время выше целевого диапазона; TBR — время ниже целевого диапазона; GMI — индикатор контроля глюкозы; dTIR — общий процент значений в целевом диапазоне; dTAR — процент значений выше целевого диапазона; dTAR1 — dTAR 1 уровня; dTAR2 — dTAR 2 уровня; dTBR — процент значений ниже целевого диапазона; dTBR1 — dTBR 1 уровня; dTBR2 — dTBR 2 уровня; SD — стандартное отклонение гликемии; CV — коэффициент вариации гликемии; MAGE — средняя амплитуда колебаний гликемии; n-MAGE — число колебаний >1 SD; * — $p=0,05-0,001$; ** — $p<0,001$.

Таблица 3. Результаты множественного регрессионного анализа с пошаговым включением предикторов

Модель	Предикторы	Коэффициенты	P	VIF	R ²
Регрессионная модель 1 (dTIR)	Константа	0,048	0,950	-	0,844
	dTIR (МП)	0,923	<0,001	1,000	
Регрессионная модель 2 (dTIR, dTBR1)	Константа	0,350	0,614	-	0,898
	dTIR (МП)	0,871	<0,001	1,135	
	dTBR1 (МП)	0,739	<0,001	1,135	
Регрессионная модель 3 (dTIR, dTBR1, SD)	Константа	5,099	0,007	-	0,907
	dTIR (МП)	0,846	<0,001	1,560	
	dTBR1 (МП)	0,753	<0,001	1,141	
	SD (МП)	-0,865	0,007	1,396	

Примечание: МП — мобильное приложение DiaLogGM; dTIR — процент значений в целевом диапазоне; dTBR1 — процент значений ниже целевого диапазона 1 уровня; SD — стандартное отклонение гликемии; P — значимость включенного предиктора; VIF — фактор инфляции дисперсии; R² — коэффициент детерминации регрессионной модели.



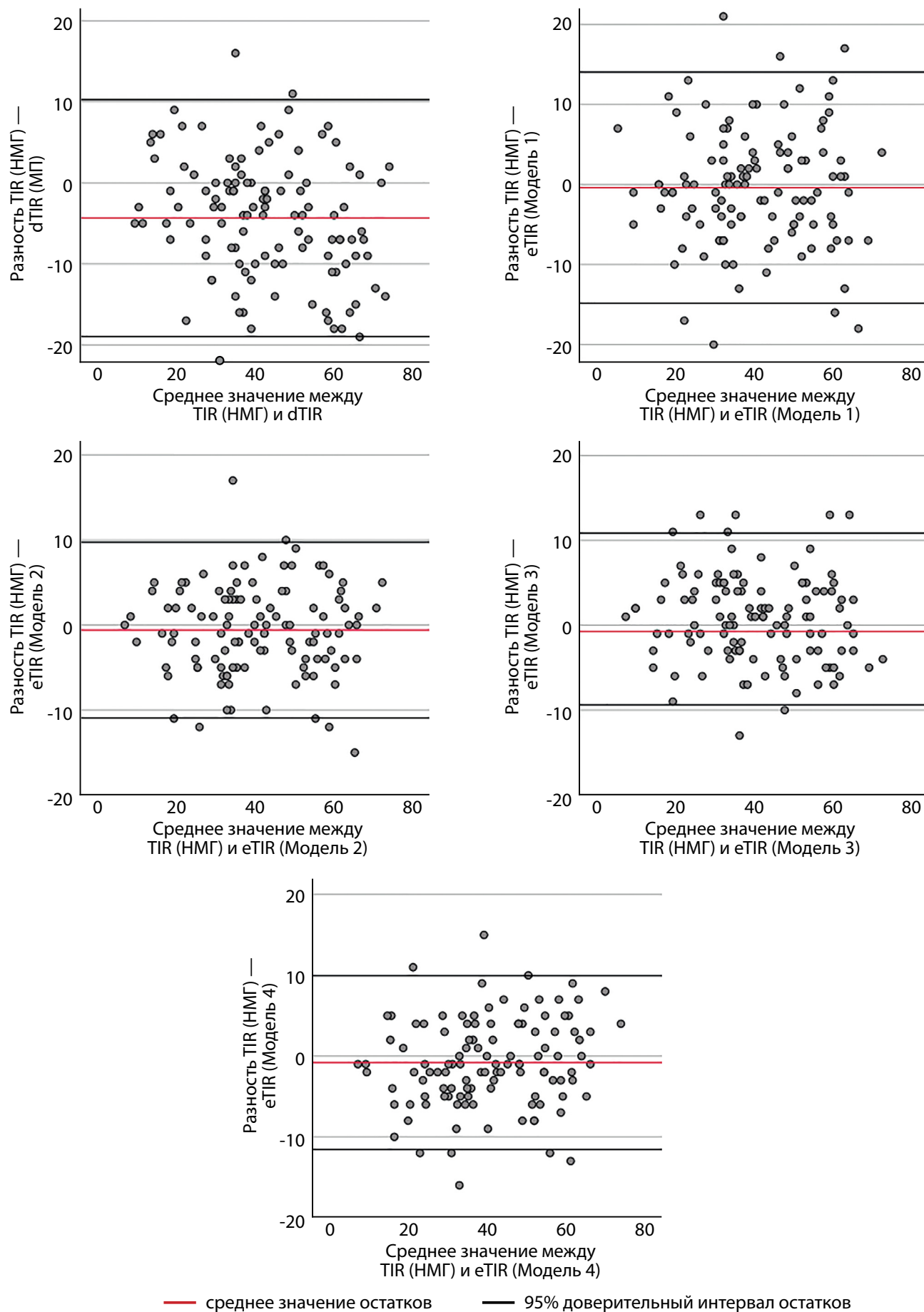


Рисунок 5. Графики Блэнда-Альмана для разработанных прогностических моделей.

Примечание: НМГ — непрерывный мониторинг глюкозы; TIR — время в целевом диапазоне; dTIR — процент значений в целевом диапазоне; eTIR — предсказанное время в целевом диапазоне; Модель 1 — модель простой линейной регрессии, предиктор — dTIR; Модель 2 — модель множественной линейной регрессии, предикторы — dTIR, dTBR1, SD; Модель 3 (ИНС с 2 внутренними слоями по 10 и 6 нейронов); Модель 4 (ИНС с автоматическим подбором количества слоев и нейронов: 1 внутренний слой из 7 нейронов).

При анализе остатков были выявлены значимые различия между расчетом dTIR и всеми разработанными прогностическими моделями ($p < 0,001$). При сравнении остатков моделей между собой значимость различий составила: Модель 1 — Модель 2, $p = 0,005$; Модель 1 — Модель 3, $p = 0,004$; Модель 1 — Модель 4, $p = 0,014$; Модель 2 — Модель 3, $p = 0,895$; Модель 2 — Модель 4, $p = 0,713$; Модель 3 — Модель 4, $p = 0,615$. Графики Блэнда-Альтмана для разработанных моделей представлены на рисунке 5. При оценке взаимосвязи остатков и среднего значения между eTIR и TIR(НМГ) β -коэффициент линейной регрессии составил для dTIR: $-0,118$, $p = 0,006$; для Модели 1: $0,000$, $p = 0,995$; для Модели 2: $-0,020$, $p = 0,957$; для Модели 3: $-0,032$, $p = 0,318$; для Модели 4: $0,056$, $p = 0,094$. Таким образом, диагностирована статистически значимая систематическая погрешность для прогноза с помощью параметра dTIR на тестовой выборке, для моделей прогноза 1, 2, 3, 4 систематическая погрешность не выявлена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Следует с осторожностью экстраполировать результаты проведенного исследования на генеральную совокупность пациентов с СД1. Требуются дальнейшие исследования возможности применения вышеописанных моделей прогноза у пациентов с СД1 других возрастных групп, при сочетании СД1 и беременности. Большинство исследований НМГ, включенных в настоящее исследование, проводилось в стационарных условиях.

Сопоставление с другими публикациями

Beck N. и соавт. описали тесную взаимосвязь TIR(НМГ) и HbA_{1c} ($r = 0,67$), что согласуется с полученными нами результатами ($r = 0,697$) [7]. Стоит отметить, что основной целью работы Beck N. и соавт. являлось предсказание HbA_{1c} на основании данных НМГ, результатом чего стало внедрение в клиническую практику параметра GMI. В нашей работе, с учетом предсказания TIR, на основании данных СМГК, мы сознательно отошли от параметра HbA_{1c} в качестве предиктора TIR, ввиду различной динамики изменения HbA_{1c} и TIR. В результате проведенного корреляционного анализа ожидаемо была найдена сильная положительная связь между TIR и dTIR ($r = 0,932$), параметр dTIR стал основой для разработки линейных моделей прогнозирования TIR. Алгоритмы искусственного интеллекта также определили dTIR как самый значимый показатель прогнозирования TIR(НМГ): в Моделях 3 и 4 на основе ИНС нормализованная значимость dTIR составила 100%.

В ретроспективном исследовании Sun R. и соавт. описывается разработка прогностических моделей eTIR на основании ПЛР (предиктор — HbA_{1c}), МЛР (предикторы: HbA_{1c} , пре- и постпрандиальная ГК), модели МО «случайный лес» (предикторы: HbA_{1c} , пре- и постпрандиальная ГК) [6]. RMSE при СД2 для указанных моделей составила 21,79, 19,18, 18,48 соответственно, что указывало на потенциальное преимущество модели «случайный лес». В проведенном нами исследовании с участием пациентов с СД1 RMSE составила: dTIR — 8,60%, Модель 1 — 7,34%, Модель 2 — 5,28%, Модель 3 — 5,19%,

Модель 4 — 5,52%; MAE: dTIR — 6,82%, Модель 1 — 5,66%, Модель 2 — 4,18%, Модель 3 — 4,14%, Модель 4 — 4,44%. Средняя погрешность предсказанного TIR, приближающаяся к 5% (особенно для Моделей 2, 3, 4), свидетельствует о достаточно высокой точности расчета eTIR, превосходящую ранее разработанные алгоритмы прогнозирования. Безусловно, предсказание TIR на основании HbA_{1c} , пре- и постпрандиальной ГК представляет интерес с точки зрения анализа больших баз данных, регистров пациентов с СД, содержащих ограниченную информацию о состоянии гликемического контроля. Однако, согласно результатам нашей работы, в клинической практике при анализе данных 7-точечного гликемического профиля представляется более перспективным использовать показатели dTIR или eTIR для прогнозирования TIR(НМГ). В исследовании Sun R. и соавт. применялся метод генерации моделей СМГК, основанный на поиске локальных минимумов и максимумов в стандартные часы приема пищи, для определения пре-, постпрандиальных значений ГК. В нашем исследовании для аналогичной задачи применялся компьютерный алгоритм, реализующий параллельный анализ НМГ и журналов пациента, с выбором калиброванных измерений в зависимости от времени основных приемов пищи, что, с нашей точки зрения, является более приближенным к реальной жизни подходом. Для окончательного выявления наиболее эффективного метода прогнозирования TIR среди пациентов с СД2 требуются дополнительные исследования в данной популяции.

Клиническая значимость результатов

Представленное в данной статье МП DiaLog GM имеет хороший потенциал для использования в клинической практике, позволяя комплексно исследовать и интерпретировать показатели гликемического контроля у пациента с СД, помочь врачу в принятии решений относительно лечения СД, облегчить обучение пациентов принципам самоконтроля. В дальнейшем, ввиду большого количества глюкометров и систем мониторинга глюкозы с различной точностью измерений, представляется наиболее рациональным использовать данное ПО вместе с определенными уже разработанными или новыми (в приоритете — отечественными) моделями глюкометров, НМГ.

По результатам проведенного исследования удалось выявить потенциальные предикторы для прогнозирования TIR(НМГ) на основании данных СМГК: в моделях линейной регрессии — dTIR, dTBR1, SD; в моделях с применением ИИ — проценты значений в различных диапазонах глюкозы (dTIR, dTAR1, dTBR, dTBR1, dTBR2), показатели вариабельности гликемии (SD, CV, MAGE, n-MAGE).

В рамках настоящей работы параметр dTIR показал неплохие результаты в качестве интегрального показателя TIR(НМГ) по сравнению с уже проведенными работами в данной области [6, 7]. Тем не менее использование традиционных и современных методов прогнозирования позволило значимо уменьшить ошибку предсказанных значений TIR. Наилучшие результаты на тестовой выборке показали модель ИНС с двумя скрытыми слоями (Модель 3): RMSE — 5,19%; MAE — 4,14%; модель МЛР (Модель 2): RMSE — 5,28%; MAE — 4,18%. Несколько худший результат показала модель ИНС с одним скрытым

слоем (Модель 4): RMSE — 5,52%; MAE — 4,44%, что, возможно, указывает на преимущество ручной настройки гиперпараметров ИНС перед автоматической в SPSS. Все вышеуказанные модели имели лучшие результаты по сравнению с моделью ПЛР (Модель 1). Модель МЛР с использованием dTIR, dTBR2, SD в качестве предикторов может быть достаточно просто интегрирована в клиническую практику с помощью выше представленной формулы. Интеграция в клиническую практику ИНС с целью предсказания TIR также может оказаться полезным инструментом оценки качества гликемического контроля. Наличие в нашем арсенале эффективного ПО для мониторинга ГК может ускорить этот процесс ввиду поддержки платформой Android специализированных библиотек Keras и Tensorflow, широко применяющихся для практической реализации алгоритмов ИНС.

Ограничения исследования

В исследование включены пациенты с СД1 преимущественно молодого возраста с достаточно длительным анамнезом. Данные НМГ, вошедшие в анализ, получены преимущественно в стационарных условиях, в связи с чем выборка настоящего исследования содержала данные пациентов с более нестабильными показателями гликемического контроля, чем в общей популяции СД1. Также значимым ограничением настоящего исследования являлось использование гипотетических моделей СМГК для разработки алгоритмов прогноза TIR. С помощью отбора хорошо калиброванных по уровню ГК данных НМГ и специально разработанного алгоритма генерации профилей СМГК мы постарались минимизировать влияние этого фактора. Тем не менее требуется дополнительная клиническая валидация разработанных прогностических моделей на реальных данных СМГК.

Направления дальнейших исследований

В продолжение проведенной работы планируется дальнейшая разработка алгоритмов прогноза данных, полученных с помощью НМГ на основании различных методов МО и искусственного интеллекта. Планируется интеграция разработанных моделей прогноза в МП и их клиническая валидация в рамках проспективного исследования, а также работы с целью преодоления приведенных ранее ограничений. Ввиду использования

общепризнанных методов расчета параметров гликемического контроля в разработанном МП, созданные модели прогноза доступны для внешней валидации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования с применением методов линейной регрессии и МО нами разработаны 4 модели прогноза TIR на основании данных СМГК и специализированного МП для анализа данных. В процессе предварительной оценки эффективности на тестовой выборке наиболее перспективными оказались модель ИНС с двумя полносвязными слоями, а также модель МЛР с параметрами dTIR, dTBR, SD в качестве предикторов. Требуются дальнейшие исследования разработанных моделей с целью их клинической валидации. Интегральный параметр dTIR имеет сильную взаимосвязь с TIR(НМГ), однако прогнозирование TIR(НМГ) с помощью показателя eTIR может оказаться более перспективным методом оценки суточного гликемического статуса пациента без необходимости использования НМГ. Такой подход может дать расширенную информацию о состоянии гликемического контроля пациента, использующего СМГК, оптимизировать режим инсулинотерапии при СД1, что в конечном итоге приведет к достижению индивидуальных целевых показателей гликемического контроля, уменьшению риска развития диабетических осложнений, улучшению качества жизни пациента.

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. Русанов А.Н. — разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, интерпретация результатов, написание текста статьи; Родионова Т.И. — разработка дизайна исследования, финальный анализ данных и интерпретация результатов, редактирование текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
2. Суплотова Л.А., Судницyna А.С., Романова Н.В., Шестакова М.В. Время нахождения в целевом диапазоне гликемии — инструмент оценки качества гликемического контроля при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 282-290. [Suplotova LA, Suditsyna AS, Romanova NV, Shestakova MV. Time in range is a tool for assessing the quality of glycemic control in diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):282-290.] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12703>
3. Janapala RN, Jayaraj JS, Fathima N, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Self-monitoring of Blood Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Meta-analysis. *Cureus*. 2019;11(9):e5634. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.5634>
4. Shan R, Sarkar S, Martin SS. Digital health technology and mobile devices for the management of diabetes mellitus: state of the art. *Diabetologia*. 2019;62(6):877-887. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4864-7>
5. Bergenstal RM, Hachmann-Nielsen E, Kvist K, et al. Increased Derived Time in Range Is Associated with Reduced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and Microvascular Events in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of DEVOTE. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(6):378-383. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2022.0447>
6. Sun R, Duan Y, Zhang Y, et al. Time in Range Estimation in Patients with Type 2 Diabetes Is Improved by Incorporating Fasting and Postprandial Glucose Levels. *Diabetes Ther*. 2023;14(8):1373-1386. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01432-2>

7. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):614-626. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296818822496>
8. Климонтов В.В., Бериков В.Б., Сайк О.В. Искусственный интеллект в диабетологии // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 156-166. [Klimontov VV, Berikov VB, Saik OV. Artificial intelligence in diabetology. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):156-166.] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12665>
9. Li K, Daniels J, Liu C, Herrero P, Georgiou P. Convolutional Recurrent Neural Networks for Glucose Prediction. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2020;24(2):603-613. doi: <https://doi.org/10.1109/JBHI.2019.2908488>
10. Yapanis M, James S, Craig ME, O'Neal D, Ekinci EI. Complications of Diabetes and Metrics of Glycemic Management Derived From Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):e2221-e2236. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac034>
11. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2275-2280. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-158>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Русанов Арсений Николаевич [Arseniy N. Rusanov, MD]**; адрес: Россия, 410031, Саратов, улица Большая Горная, д. 43А [address: 43A Bolshaya Gornaya street, 410031 Saratov, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2234-407X>; eLibrary SPIN: 8643-2466; e-mail: arseniyrusanov91@gmail.com

Родионова Татьяна Игоревна, д.м.н., профессор [Tatiana I. Rodionova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4280-6945>; ResearcherID: ABC-2921-2020; Scopus Author ID: 7004712772; eLibrary SPIN: 1611-8650; e-mail: rodionova777@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Русанов А.Н., Родионова Т.И. Прогнозирование времени в целевом диапазоне глюкозы с помощью экспериментального мобильного приложения при сахарном диабете 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 130-141. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13111>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rusanov AN, Rodionova TI. Time in range prediction using the experimental mobile application in type 1 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(2):130-141. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13111>

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

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

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

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

Принцип максимальной органопroteкции / максимально
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

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

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

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

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

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

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

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



Действуем

ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием
высокотехнологичных методов медицинской
помощи

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



Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

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



Отделение диабетической стопы

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



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

на опережение!

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

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



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

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

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

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

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



В домашних условиях пациентам проводятся:

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

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

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

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

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МОДЕЛЕЙ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ, ПРОГНОЗИРУЮЩИХ РИСК ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДУЮЩИХ 12 МЕСЯЦЕВ



© А.Е. Андрейченко^{1*}, А.Д. Ермак¹, Д.В. Гаврилов¹, Р.Э. Новицкий¹, А.В. Гусев^{2,3}

¹ООО «К-Скай», Петрозаводск

²Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва

³Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Заболеваемость сахарным диабетом (СД) как в Российской Федерации, так и во всем мире неуклонно растет последние десятилетия. Стабильный популяционный рост и современные эпидемиологические характеристики СД приводят к колоссальным экономическим расходам и значительному социальному ущербу во всем мире. Заболевание зачастую приобретает прогрессирующее течение с развитием характерных осложнений, при этом значительно повышая вероятность госпитализации. Создание и внедрение модели прогнозирования госпитализаций пациентов с СД в круглосуточный стационар позволит персонализировать оказание медицинской помощи и оптимизировать нагрузку на всю систему здравоохранения.

ЦЕЛЬ. Разработка и валидация моделей прогнозирования госпитализаций пациентов с СД по поводу самого заболевания и его осложнений с использованием алгоритмов машинного обучения и данных реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. По сведениям из деперсонализированных электронных медицинских карт, полученных из платформы Webiomed, была проанализирована 170 141 запись 23 742 пациентов с СД. В качестве потенциальных факторов прогноза отобраны анамнестические, конституциональные, клинические, инструментальные и лабораторные данные, широко используемые в рутинной врачебной практике — всего 33 признака. Для создания моделей применялась логистическая регрессия (LR), методы градиентного бустинга (LightGBM, XGBoost, CatBoost), методы, основанные на деревьях решений (RandomForest и ExtraTrees), а также алгоритм на основе нейронных сетей (Multi-layer Perceptron).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наилучшие результаты и устойчивость к внешним данным показала модель LightGBM со значением целевой метрики AUC 0.818 (95% ДИ 0,802–0,834) при внутреннем тестировании и 0,802 (95% ДИ 0,773–0,832) при внешней валидации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Метрики полученной итоговой модели превосходили опубликованные ранее аналоги. Результаты внешней валидации показали относительную устойчивость модели к новым данным из другого региона, что в совокупности с показателями качества отражает возможность ее использования в реальной клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; госпитализация; прогнозные модели; машинное обучение; искусственный интеллект.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF MACHINE LEARNING MODELS TO PREDICT UNPLANNED HOSPITALIZATIONS OF PATIENTS WITH DIABETES WITHIN THE NEXT 12 MONTHS

© Anna E. Andreychenko^{1*}, Andrey D. Ermak¹, Denis V. Gavrilov¹, Roman E. Novitskiy¹, Alexander V. Gusev^{2,3}

¹K-SkAI LLC; Petrozavodsk, Russia

²Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

³Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

BACKGROUND: The incidence of diabetes mellitus (DM) both in the Russian Federation and in the world has been steadily increasing for several decades. Stable population growth and current epidemiological characteristics of DM lead to enormous economic costs and significant social losses throughout the world. The disease often progresses with the development of specific complications, while significantly increasing the likelihood of hospitalization. The creation and inference of a machine learning model for predicting hospitalizations of patients with DM to an inpatient medical facility will make it possible to personalize the provision of medical care and optimize the load on the entire healthcare system.

AIM: Development and validation of models for predicting unplanned hospitalizations of patients with diabetes due to the disease itself and its complications using machine learning algorithms and data from real clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: 170,141 depersonalized electronic health records of 23,742 diabetic patients were included in the study. Anamnestic, constitutional, clinical, instrumental and laboratory data, widely used in routine medical practice, were considered as potential predictors, a total of 33 signs. Logistic regression (LR), gradient boosting methods (LightGBM, XGBoost, CatBoost), decision tree-based methods (RandomForest and ExtraTrees), and a neural network-based algorithm (Multi-layer Perceptron) were compared. External validation was performed on the data of the separate region of Russian Federation.



RESULTS: The best results and stability to external validation data were shown by the LightGBM model with an AUC of 0.818 (95% CI 0.802–0.834) in internal testing and 0.802 (95% CI 0.773–0.832) in external validation.

CONCLUSION: The metrics of the best model were superior to previously published studies. The results of external validation showed the relative stability of the model to new data from another region, that reflects the possibility of the model's application in real clinical practice.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; hospitalization; predictive models; machine learning; artificial intelligence.*

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) — это распространенное хроническое заболевание, развивающееся в результате неэффективной выработки инсулина клетками поджелудочной железы или снижения чувствительности периферических тканей к его биологическому действию [1]. Само хроническое течение СД оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов, требует оказания специализированной медицинской помощи с формированием навыков по регулярному самоконтролю гликемии и приему назначенных препаратов.

В настоящее время в отечественной эндокринологической практике используется классификация СД Всемирной организации здравоохранения 1999 г. с выделением четырех основных групп: СД 1 и 2 типов, гестационный СД и другие специфические типы СД [2]. Несмотря на отличительные механизмы развития самого заболевания, у всех этих состояний в конечном счете можно выделить общность патогенеза осложнений, связанных с хронической гипергликемией [1]. Потому заболевание приобретает прогрессирующее течение с развитием характерных осложнений, значительно повышая вероятность госпитализации пациентов с СД.

Распространенность СД как в Российской Федерации, так и во всем мире неуклонно растет последние десятилетия [3]. Согласно отчету Международной диабетической федерации, ожидается, что число пациентов, страдающих этим заболеванием, увеличится к 2045 г. до 700 млн, что составит 10,9% всего взрослого населения [4]. Стабильный популяционный рост и современные эпидемиологические характеристики СД приводят к колоссальным экономическим расходам и значительному социальному ущербу во всем мире. К примеру, национальные данные Южной Кореи свидетельствуют о 17-кратном увеличении ежегодной стоимости оказания помощи пациентам с СД в 2019 г. в сравнении с 2002-м [5]. Согласно проведенному исследованию Bommer и соавт., в 2015 г. 1,8% мирового ВВП приходилось на лечение и профилактику СД, что составило 1,31 триллиона долларов [6]. При этом на примере австралийской системы здравоохранения было показано, что более 40% этих средств выделяется на оказание специализированной помощи в круглосуточных стационарах [7]. В этой связи создание и внедрение многофакторной персонифицированной модели прогнозирования госпитализаций пациентов с СД в круглосуточный стационар по поводу самого заболевания и его осложнений является актуальной задачей, решение которой позволит значительно улучшить качество оказания медицинской помощи и снизить нагрузку на всю систему здравоохранения за счет тщательного наблюдения за пациентами из группы риска, раннего превентивного вмешательства в течение

их заболевания, а также рационального планирования штатной численности и коечного фонда медицинских организаций.

В научной литературе опубликованы результаты нескольких исследований, связанных с разработкой предиктивных моделей госпитализаций пациентов с СД. Большое внимание авторов было обращено к проблеме повторных госпитализаций при СД 2 типа (СД2). Так, в публикации Tsai-Chung Li и соавт. [8] был описан процесс создания модели на основе регрессии Кокса для предсказания таких госпитализаций в течение 1, 3, 5 и 8 лет с использованием для обучения 21 769 записей пациентов. По результатам проведенного внутреннего тестирования (10 884 записи), целевая метрика AUC составила 0,80, 0,77, 0,76 и 0,74 соответственно. Brisimi и соавт. для решения той же задачи использовали 26 478 записей пациентов, разделенных в отношении 60/40 на обучающий набор и НД для внутреннего тестирования, причем при применении на последней финальной модели на основе Gradient Tree Boosting метрика AUC составила 0,7272 [9]. Отличительными особенностями публикации Naohui Lu и соавт. являются исследование госпитализаций пациентов вне зависимости от типа СД и большой размер исследуемой выборки — 97 108 пациентов [10]. Однако полученная по итогу обучения ансамблевая модель на основе Random Forest, AdaBoost, XGBoost, and CatBoost показала низкую точность при использовании кросс-валидации (AUC 0.6736). Активное повсеместное использование нейросетей не оставило без внимания и современную эндокринологию: ряд публикаций был посвящен использованию различных нейросетевых архитектур в решении задачи прогнозирования повторных госпитализаций пациентов с СД. Так, в работе Ameen A. Hai и соавт. [11] использование нейросети LSTM показало лучшие результаты в сравнении с классическими методами машинного обучения (МО) (RandomForest, Logistic Regression и AdaBoost) со значением AUC 0.79. В то же время, согласно результатам Bhuvan и соавт. [12], в их работе RandomForest показал сопоставимое с нейронной сетью значение целевой метрики качества — AUC 0,65 и 0,654 соответственно. Поскольку качество и эффективность разработанных на сегодняшний день моделей прогнозирования варьируется в широких пределах, а возможность их практического применения сомнительна ввиду отсутствия информации о результатах валидации на внешних данных, вопрос исследований в данной области остается актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка и валидация моделей прогнозирования госпитализаций пациентов с СД по поводу самого заболевания и его осложнений с использованием алгоритмов МО и данных реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое ретроспективное обсервационное исследование.

Место и время проведения исследования

В качестве источника информации использовалась база данных платформы прогнозной аналитики Webiomed, содержащая обезличенные формализованные данные электронных медицинских карт (ЭМК) 11,6 миллиона пациентов из 25 регионов Российской Федерации. Медицинские данные и машиночитаемые значения признаков собирались из ЭМК с помощью различных технологий извлечения информации из неструктурированных либо слабоструктурированных текстовых данных.

Исследуемые популяции

На основе имеющейся базы данных был сформирован НД, включающий информацию о 170 141 записи 23 742 пациентов с СД, которым была оказана медицинская помощь в период с 2002 по 2023 гг., при этом 90% данных представлены периодом 2015–2023 гг. Под записью понимается случай получения медицинской помощи по любым

поводам в ЭМК пациента с СД, который включает в себя врачебные осмотры, инструментальные и лабораторные исследования, кодировку заболеваний. В качестве первичного критерия включения в исследование использовался факт наличия у пациента в перечне диагнозов в ЭМК кода МКБ-10, относящегося к СД (Е10–Е14, включая все подкоды). Для выявления общей группы высокого риска госпитализаций по данной нозологии пациенты не делились на типы СД.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Полученный НД содержал информацию о пациентах из 11 регионов Российской Федерации (Ямало-Ненецкий автономный округ, Республики Бурятия, Карелия, Крым, Саха (Якутия), Волгоградская, Кировская, Курганская, Московская и Челябинская области, Пермский край). Разделение на основании территориального распределения по типу 2b рекомендаций TRIPOD является более сильным дизайном внешней валидации предиктивных моделей, чем случайное разбиение (тип 2a) согласно данным рекомендациям [13]. Поэтому из НД были отложены 27 135 записей из республики Карелия для формирования выборки для внешней валидации. Общий дизайн исследования представлен на рис. 1. Итоговый набор

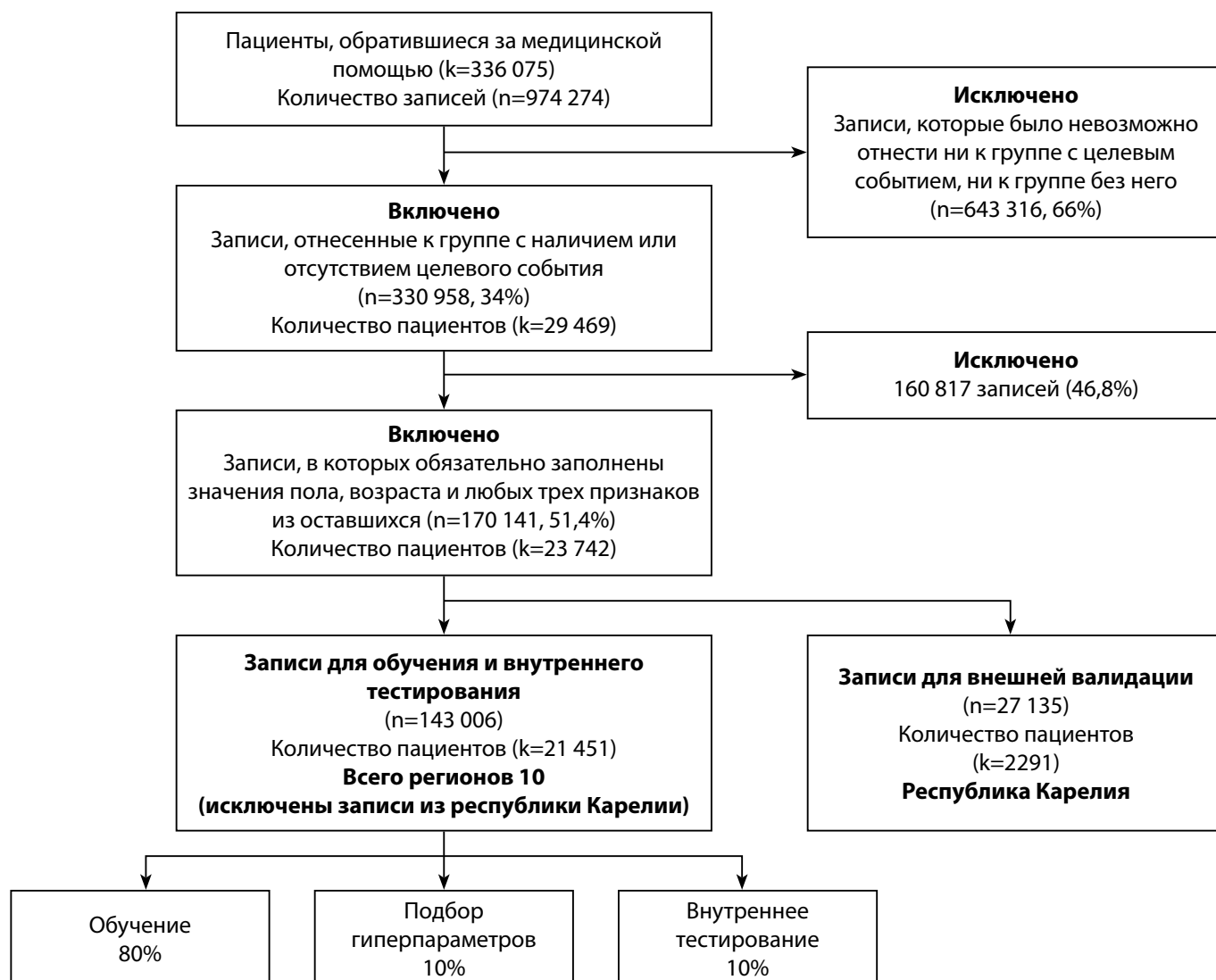


Рисунок 1. Дизайн исследования.

для разработки случайным образом делили на обучающую выборку (80%), выборку для подбора оптимальных гиперпараметров (10%) и выборку для внутреннего тестирования (10%). Выборки для внутреннего тестирования и внешней валидации не участвовали в обучении моделей.

Методы

Предикторы

На момент исследования платформа Webiomed поддерживала автоматическое извлечение более 2900 машиночитаемых признаков из электронных медицинских карт, включающих социодемографические, антропометрические, лабораторные, инструментальные, физикальные и анамнестические данные. В процессе формирования набора для каждой записи, соответствующей отдельному законченному случаю лечения, заполнялись значения признаков при их наличии у пациента. Количественные признаки с заполненностью менее чем в 10% записей итогового НД не использовались в разработке моделей. Отбор бинарных (логических) и категориальных признаков проводился медицинским экспертом на основании их клинической важности и частоты встре-

чаемости в итоговом НД. Всего 86 признаков было выбрано в качестве предикторов госпитализаций пациентов с СД для первого этапа моделирования (Приложение 1). На основании абсолютных значений векторов Шепли [14], полученных по результатам обучения алгоритмов на первоначальном НД, проводили дополнительную селекцию, отбирая для дальнейшего анализа и уточнения модели признаки с наибольшими абсолютными значениями и в совокупности формирующие 95% суммарного вектора Шепли всех исходных 86 признаков.

Целевое событие

В качестве целевого события был взят факт госпитализации пациента в круглосуточный стационар в течение 12 месяцев после обращения за медицинской помощью, и основной диагноз закрытия госпитализации относился к СД или его осложнению. Виды госпитализаций не учитывались ввиду ограничений первичных данных. Схема алгоритма отнесения записей пациента к группе с наличием или отсутствием целевого события представлена на рис. 2. Коды МКБ-10, использовавшиеся для отбора пациентов с СД, а также наличия или отсутствия целевого события представлены в табл. 1.

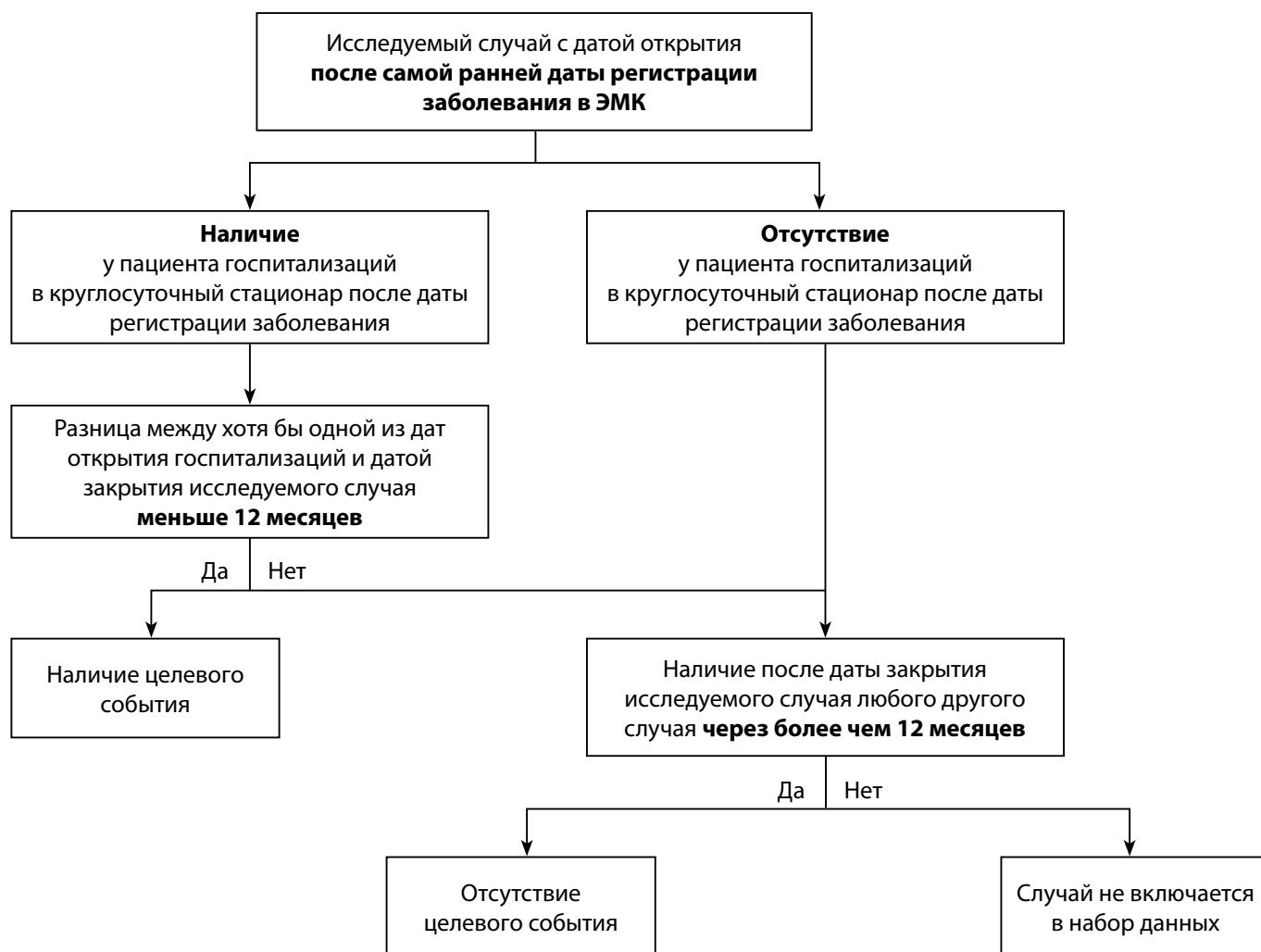


Рисунок 2. Алгоритм отнесения случая/записи к классу с наличием или отсутствием целевого события.

Примечание. Целевое событие — госпитализация в круглосуточный стационар в течение 12 месяцев после закрытия случая прогноза по поводу заболевания СД и/или его осложнений, представленных в табл. 1; ЭМК — электронная медицинская карта.

Таблица 1. Коды МКБ-10, наличие которых в электронных медицинских картах учитывалось на разных этапах формирования набора данных

Группа		Коды МКБ
Критерий включения пациентов в исследование		E10*, E11*, E12*, E13*, E14*
Отнесение госпитализации к целевому событию	Основное заболевание	E10*, E11*, E12*, E13*, E14*
	Метаболические осложнения	E15*, E16*, E87.2, R73
	Кардиологические осложнения	I20*, I21*, I22*, I23*, I24*, I25*, I50*
	Нефрологические осложнения	N17*, N18*, N19*, Z49, Z99.2, T82.4, Z94.0, T86.1, N08.3, N04.9, N05.9, N26, N28.9
	Цереброваскулярные осложнения	I61*, I63*, I64*, I65*, I66*, I69*, G45*
	Офтальмологические осложнения	H43.1, H35.8, H35.0, H35.2, H36.0, H28.0
	Диабетическая нейропатия	G59.0, G63.2, G99.0, G73.0, G62.9, G63.3
	Периферическая ангиопатия	Z89*, R02, L97, L98.4, I79.2, I73.9, I70.2, L00, L01, L02, L03, L04, L05, L08, M72.5, M72.6, A48.0
	Другие осложнения	M14.2, M14.6

Примечание. * — включая все подкоды.

Статистический анализ

Статистический анализ и построение моделей МО выполняли на языке программирования Python, версия 3.9. Нормальность распределения количественных переменных оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова, их данные отражены в виде медианы с указанием межквартильного размаха, категориальных — в виде долей (N, %). Сравнение количественных переменных в группах с целевым событием и без проводили при помощи теста Манна-Уитни, категориальных — при помощи χ^2 , значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

В качестве алгоритмов МО применяли логистическую регрессию (LR), деревья решений с подходами к построению на основе градиентного бустинга (LightGBM, XGBoost, CatBoost) и бэггинга (RandomForest и ExtraTrees) и алгоритм на основе нейронных сетей (Multi-layer Perceptron). Внутреннюю валидацию полученных моделей проводили на тестовом НД. Критериями оценки эффективности и качества моделей служили AUC, чувствительность (Recall), специфичность, точность (Accuracy), прогностические ценности положительного (Precision) и отрицательного результатов, матрица ошибок и калибровочные кривые [15, 16]. Доверительные интервалы значений выбранных статистик оценивались с помощью метода бутстрап путем случайной генерации тысячи псевдовыборок [17]. В качестве порогов активации использовали максимум индекса Юдена, а также целевые уровни прогностических ценностей отрицательного (0,99) (ПЦОР) и положительного (0,65) результата (ПЦПР). Относительную значимость предикторов, используемых моделями машинного обучения, определяли по методу Шепли [14].

Разработка моделей

Первый этап обучения моделей проводили на сформированном НД для обучения с использованием всех признаков, изначально включенных в набор (прил. 1). Определение оптимальных гиперпараметров моделей проводилось с целью максимизации значения целевой метрики (AUC) на отдельном НД для определения гиперпараметров (рис. 1).

Модели с оптимальными гиперпараметрами проходили внутреннее тестирование. По итогам внутреннего тестирования до внешней валидации допускалось по одной модели от каждой архитектуры, показавшей максимальное значение AUC на тестовом НД при обязательном пересечении доверительных интервалов данной метрики с метрикой, полученной на НД для обучения (рис. 3). По результатам внешней валидации выбиралась модель с наилучшим результатом для последующего уточнения предикторов.

На основании значений усредненных векторов Шепли [14] были отобраны предикторы с наибольшими абсолютными значениями векторов Шепли и в совокупности вносящие 95% кумулятивного вклада в результат работы наилучшей модели по итогам проведенной внешней валидации на первом этапе.

Второй этап обучения проводился с использованием только отобранных признаков и определенных на первом этапе оптимальных гиперпараметров для каждой из архитектур. Все полученные модели также проходили внутреннее тестирование и внешнюю валидацию, подбор гиперпараметров на данном этапе не проводился. Выбор итоговой модели основывался на максимальном значении AUC при внешней валидации, а также при пересечении доверительных интервалов метрики и минимальном различии порогов активации по методу

максимизации индекса Юдена при внутреннем тестировании и внешней валидации. Алгоритм разработки и выбора итоговой модели представлен на рис. 3.

Этическая экспертиза

Для сбора данных компанией-разработчиком платформы Webiomed были подписаны соглашения с соот-

ветствующими операторами персональных медицинских данных на их обезличивание на стороне оператора и передачу результатов в платформу Webiomed, в том числе для научно-исследовательских целей. Поскольку анализировались обезличенные медицинские данные, информированное добровольное согласие не использовалось.

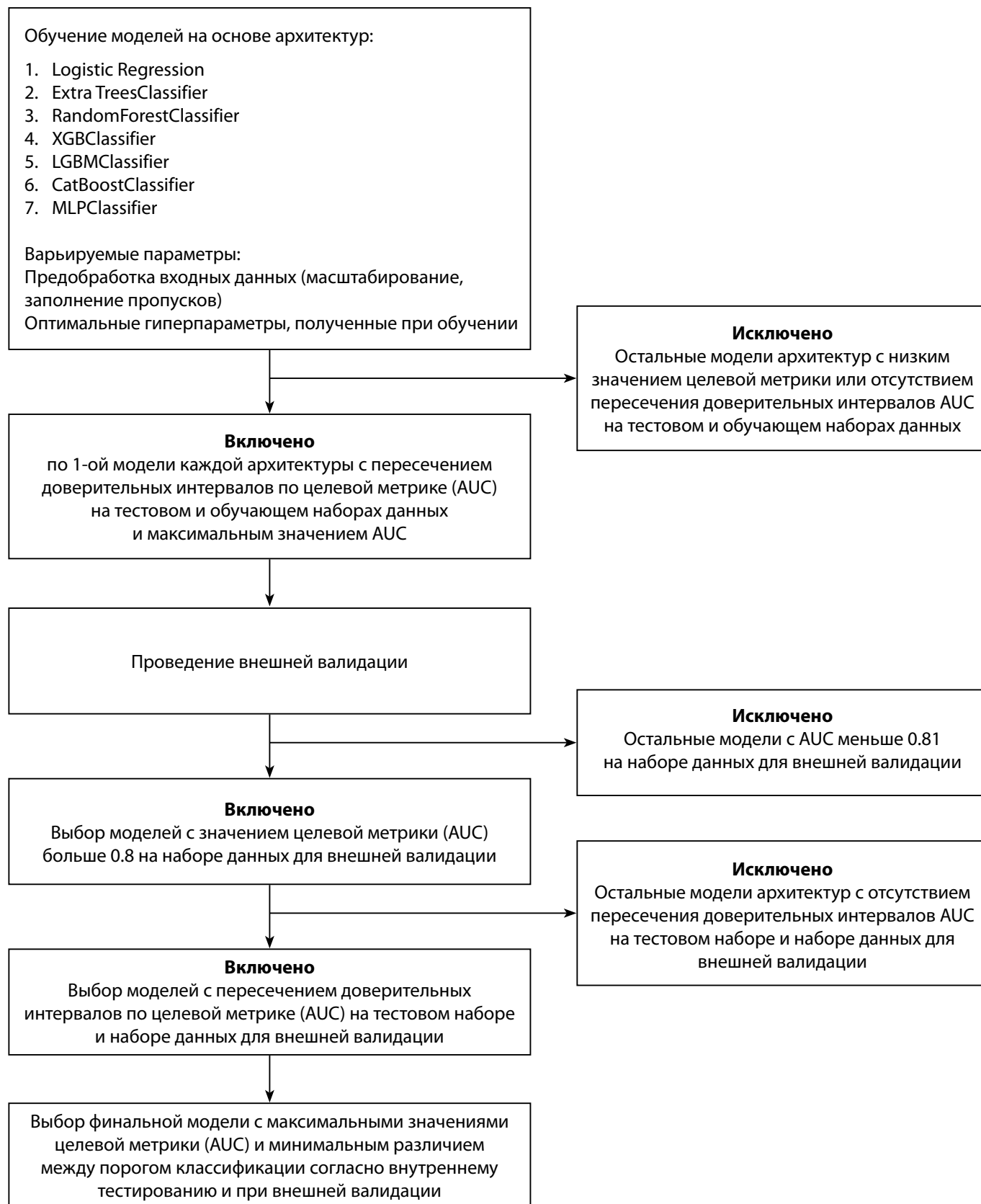


Рисунок 3. Алгоритм выбора итоговой модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описательная статистика. По результатам всех этапов отбора пациентов и их записей в качестве факторов прогнозирования для работы моделей было отобрано 33 предиктора (прил. 1, выделены жирным шрифтом). Заполненность выбранных признаков в НД до разделения

его на выборки для разработки и внешней валидации отражена на рис. 4А, распределение случаев (записей в НД) по количеству заполненных признаков с извлеченными значениями из базы данных Webiomed представлено на рис. 4Б. В сформированном наборе наилучшей заполненностью обладали половозрастная характеристика и антропометрические показатели пациентов. Среди

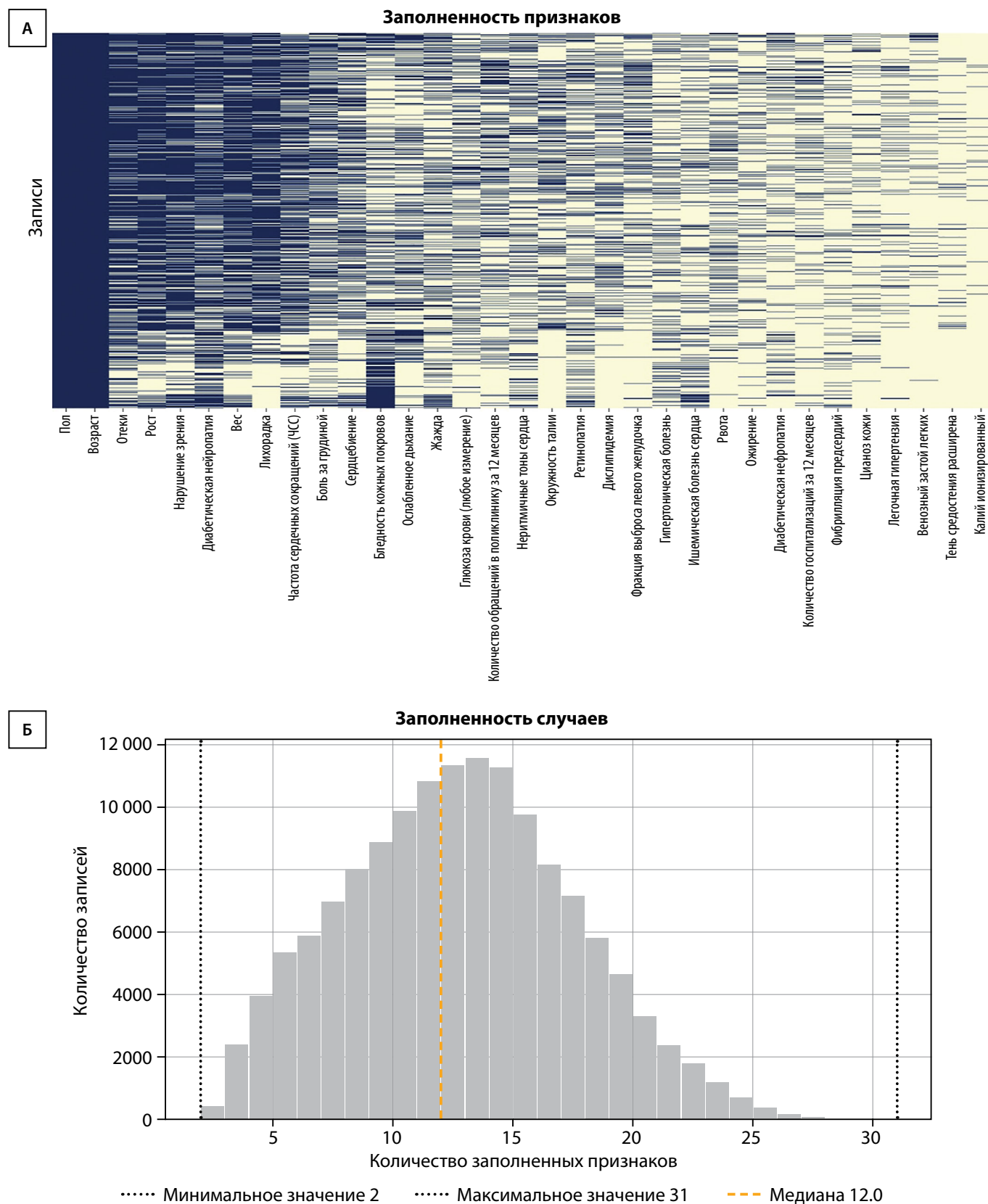


Рисунок 4. Заполненность значений признаков (А) и распределение количества заполненных признаков в случаях лечения/записей (Б) в итоговом наборе данных.

Таблица 2. Описательная статистика признаков набора данных

Признаки	[min, max]	Класс 0 (N=123328, 86,2%)	Класс 1 (N=19678, 13,8%)	P value	Набор для внешней валидации (N=27135)	Набор для обучения и внутреннего тестирования (N=143 006)	P value
Анамнестические							
ГБ, n (%)		27 437 (22,2)	5223 (26,5)	<0,0001	15380 (56,7)	32660 (22,8)	<0,0001
Диабетическая нейропатия, n (%)		34 427 (27,9)	10 311 (52,4)	<0,0001	7807 (28,8)	44 738 (31,3)	<0,0001
Диабетическая нефропатия, n (%)		15 231 (12,3)	5946 (30,2)	<0,0001	2554 (9,4)	21 177 (14,8)	<0,0001
Дислипидемия, n (%)		35 050 (28,4)	3677 (18,7)	<0,0001	2685 (9,9)	38 727 (27,1)	<0,0001
ИБС, n (%)		24 969 (20,2)	6350 (32,3)	<0,0001	5147 (19,0)	31 319 (21,9)	<0,0001
Количество предыдущих госпитализаций		0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0)	<0,0001	0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0)	
Количество обращений в поликлинику		1,0 (0; 2,0)	1,0 (0; 2,0)	<0,0001	1,0 (0; 2,0)	1,0 (0; 2,0)	
Легочная гипертензия, n (%)		12 980 (10,5)	3486 (17,7)	<0,0001	9039 (33,3)	16 466 (11,5)	<0,0001
Ожирение, n (%)		19 256 (15,6)	2306 (11,7)	<0,0001	3967 (14,6)	21 562 (15,1)	
Ретинопатия, n (%)		30 883 (25,0)	7951 (40,4)	<0,0001	5716 (21,1)	38 834 (27,2)	<0,0001
ФП, n (%)		14 635 (11,9)	4606 (23,4)	<0,0001	1708 (6,3)	19 241 (13,5)	<0,0001
Конституциональные							
Вес, кг	[20, 200]	80,0 [69,0; 93,0]	81,0 [70,0; 93,0]	0,0001	78,0 [68,6; 90,0]	80,0 [70,0; 93,0]	
Возраст, лет	[18, 100]	63,0 [53,0; 70,0]	65,0 [57,0; 72,0]	<0,0001	65,0 [56,0; 74,0]	63,0 [54,0; 70,0]	
Окружность талии, см		95,0 [86,0; 105]	96,0 [84,0; 105]		95,0 [87,0; 105]	95,0 [86,0; 105]	
Пол мужской, n (%)		35 089 (28,5)	7486 (38,0)	<0,0001	7623 (28,1)	42 575 (29,8)	
Рост, см	[100, 250]	163 [157; 170]	164 [158; 171]	<0,0001	162 [156; 169]	163 [157; 170]	
Клинические							
Бледность кожных покровов, n (%)		46 913 (38,0)	10 425 (53,0)	<0,0001	757 (2,8)	57 338 (40,1)	<0,0001
Боль за грудиной, n (%)		56 196 (45,6)	10 192 (51,8)	<0,0001	10 141 (37,4)	42 409 (29,7)	<0,0001
Жажда, n (%)		34 792 (28,2)	9564 (48,6)	<0,0001	10 899 (40,2)	44 356 (31,0)	<0,0001
Лихорадка, n (%)		84 164 (68,2)	11 580 (58,8)	<0,0001	22 775 (83,9)	95 744 (67,0)	<0,0001
Нарушение зрения, n (%)		88 893 (72,1)	13 565 (68,9)	<0,0001	22 224 (81,9)	102 458 (71,6)	<0,0001
Неритмичные тоны сердца, n (%)		34 317 (27,8)	7875 (40,0)	<0,0001	10 739 (39,6)	42 192 (29,5)	<0,0001
Ослабленное дыхание, n (%)		40 805 (33,1)	6579 (33,4)		1008 (3,7)	47 384 (33,1)	<0,0001
Отеки, n (%)		89 964 (73,0)	14 974 (76,1)	<0,0001	22 762 (83,9)	99 150 (69,3)	<0,0001
Рвота, n (%)		23 292 (18,9)	4360 (22,2)	<0,0001	11 277 (41,6)	27 652 (19,3)	<0,0001
Сердцебиение, n (%)		48 900 (39,7)	9669 (49,1)	<0,0001	16 749 (61,7)	58 569 (41,0)	<0,0001
Цианоз кожи, n (%)		14 389 (11,7)	3905 (19,8)	<0,0001	2249 (8,3)	18 294 (12,8)	<0,0001
Инструментальные							
Венозный застой легких, n (%)		8832 (7,2)	2796 (14,2)	<0,0001	2415 (8,9)	11 628 (8,1)	<0,0001
Тень средостения расширена, n (%)		8364 (6,8)	880 (4,5)	<0,0001	0 (0)	9244 (6,5)	
ФВЛЖ, %	[0, 100]	61,5 [57,0; 66,0]	60,0 [53,0; 65,2]	<0,0001	65,0 [61,0; 68,0]	61,0 [56,0; 66,0]	
ЧСС, уд. в мин	[25, 300]	72,0 [69,0; 78,0]	74,0 [70,0; 78,0]	<0,0001	72,0 [68,0; 76,5]	72,0 [69,0; 78,0]	
Лабораторные							
Глюкоза крови, ммоль/л	[1, 50]	6,8 [5,6; 8,9]	8,4 [6,3; 11,9]	<0,0001	7,0 [6,0; 8,8]	7,0 [5,7; 9,2]	
Калий крови, ммоль/л	[1, 10]	4,4 [4,1; 4,8]	4,5 [4,1; 4,8]		4,5 [4,1; 4,8]	4,4 [4,1; 4,8]	

Примечание. ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЧСС — частота сердечных сокращений. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

наиболее часто встречающихся жалоб отмечены отеки различной локализации, нарушение зрения, боль за грудиной и сердцебиение. Самыми распространенными осложнениями основного заболевания и сопутствующими заболеваниями среди исследуемых пациентов были диабетическая нейропатия, ретинопатия и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Медианное количество признаков с заполненными значениями в записях НД равнялось 12, при этом для наиболее заполненного случая из базы данных Webiomed были извлечены значения 31 признака из 33 использованных для прогнозирования.

По итогам формирования НД для обучения и внутреннего тестирования (т.е. разработки) в группу с наличием целевого события были включены 19 678 (14%) записей, в течение 12 месяцев после которых у пациентов была зафиксирована госпитализация по поводу СД или его осложнений. Оставшиеся 123 324 (86%) записи, в течение года после которых не было зафиксировано случаев лечения в круглосуточном стационаре по поводу СД при наличии любой информации о пациенте после 12 месяцев, отнесли к группе без целевого события (класс 0). При этом в результате работы алгоритма разделения случаев на группы с наличием или отсутствием целевого события 160 817 записей были полностью исключены из набора ввиду невозможности их отнесения к отдельной группе из-за отсутствия информации после законченного случая. Статистические показатели величины и частоты отобранных признаков в НД для обучения и тестирования, в зависимости от наличия целевого события, имели статистически значимые отличия и представлены в табл. 2.

В НД для внешней валидации в общей сложности вошло 27 135 записей пациентов из республики Карелии, среди которых было отмечено следующее разделение записей по классам: класс 1 — 959 (3,5%), класс 0 — 26 176 (96,5%). При сравнении распределения и частоты встреча-

емости отобранных нами предикторов, между двумя наборами были обнаружены статистически значимые различия в частоте встречаемости гипертонической болезни (ГБ), диабетической нейропатии, нефропатии и ретинопатии, ИБС, фибрилляции предсердий (ФП), легочной гипертензии (ЛГ), дислипидемии и ряда симптомов и жалоб пациентов (боль за грудиной, жажда, нарушение зрения, отеки, сердцебиение и т.д.). Общая характеристика использовавшихся НД, а также их сравнение представлены в табл. 2.

Коррекция выбросов и заполнение пропущенных значений. Заполнение пропущенных значений в численных параметрах выполняли с помощью фиксированного значения «-10000» [18], в бинарных — с помощью нулевых значений (отрицаний наличия признака). При обработке количественных признаков значения, выходящие за установленные медицинским экспертом на основании реальной клинической практики границы, также заменялись на значение «-10000». Использованные границы значений количественных признаков для удаления выбросов представлены в табл. 2. Также перед моделированием численные параметры трансформировали с помощью гистограммной нормализации [19].

Производительность моделей. Наиболее высокую дискриминативную способность и устойчивость к внешним данным в задаче прогнозирования госпитализаций пациентов с СД по поводу основного заболевания и его осложнений, при использовании отобранных в конечном счете 33 признаков, показала модель LightGBM со значением целевой метрики AUC 0,818 (95% ДИ 0,802–0,834) при внутреннем тестировании и 0,802 (95% ДИ 0,773–0,832) при внешней валидации. Значения AUC, полученные на наборах для внешней валидации и внутреннего тестирования для всех отобранных архитектур, представлены на рис. 5.

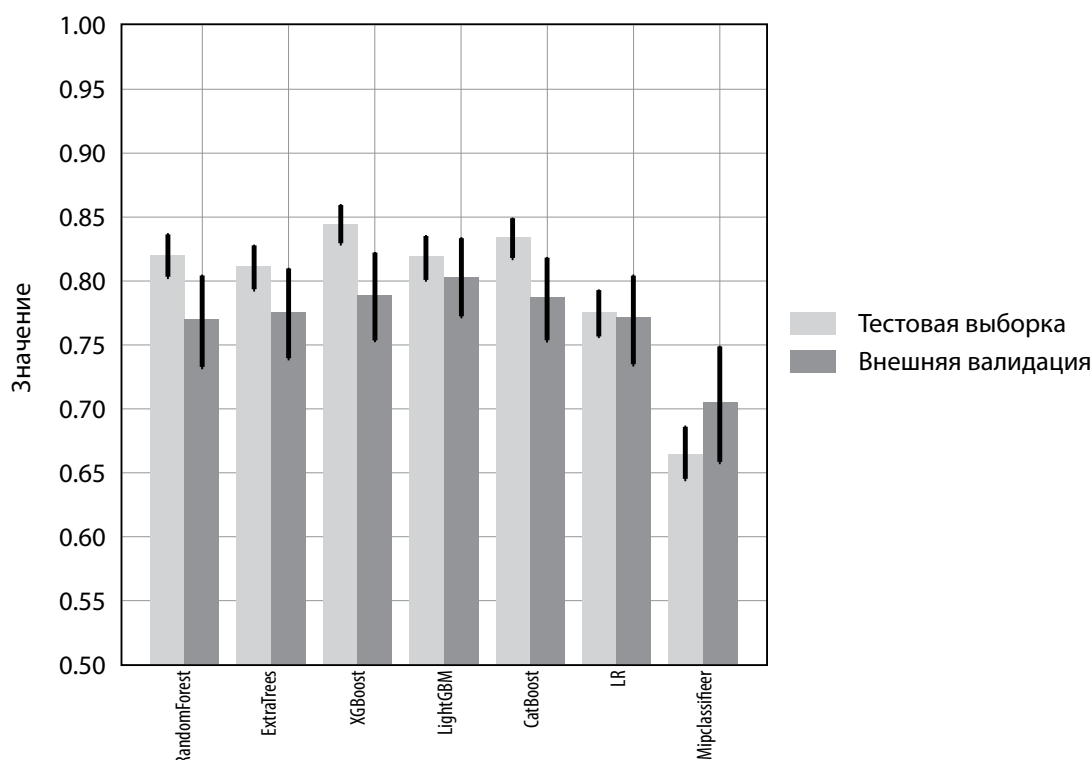


Рисунок 5. Прогнозирование госпитализаций у пациентов с сахарным диабетом. AUC на наборах для внутреннего тестирования и внешней валидации для отобранных моделей всех исследованных методов машинного обучения. Черные вертикальные линии указывают пределы 95% доверительных интервалов.

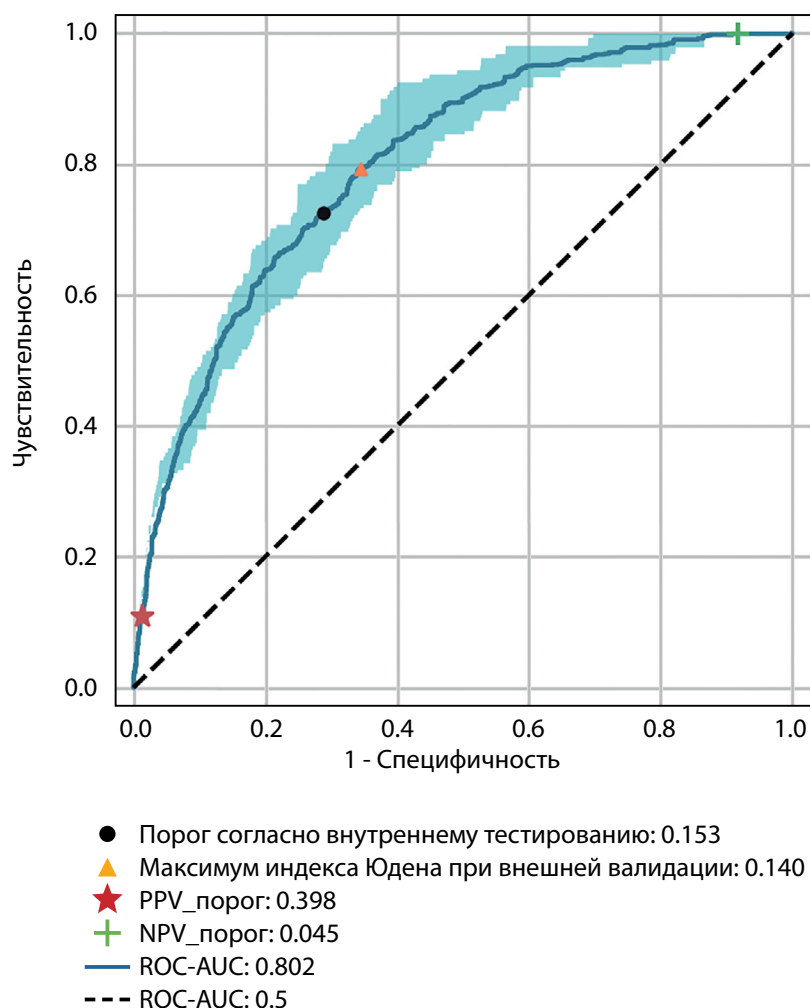


Рисунок 6. ROC-кривая с 95% ДИ итоговой модели LightGBM, полученная по результатам прогнозирования на наборе данных для внешней валидации. PPV_порог — целевое ПЦПР. NPV_порог — целевое ПЦОР.

Стоит отметить, что среди всех использовавшихся архитектур только модель LightGBM успешно прошла внешнюю валидацию и соответствовала всем критериям разработанного нами алгоритма отбора (рис. 3). Другие модели на основе градиентного бустинга (XGBoost и Catboost), несмотря на высокое значение целевой метрики на внутреннем тестировании (AUC 0,844 и 0,833 соответственно), показали значительную деградацию при использовании внешних данных (AUC 0,789 и 0,786 соответственно). В то же время при использовании деревьев решений отмечалось пересечение ДИ значений целевой метрики качества, полученных при внутреннем и внешнем тестировании, однако значения AUC были ниже целевого (0,81). Прогностическая ценность модели на основе нейронных сетей также оказалась крайне низкой на использовавшихся нами данных, AUC в задаче предсказания целевого события при внешней валидации составила 0,705 (95% ДИ 0,661–0,75).

На основании предложенного в недавних работах подхода с формированием трех групп риска [20] на наборе данных для внутреннего тестирования нами были дополнительно рассчитаны два порога бинаризации в зависимости от целевых прогностических ценностей отрицательного (0,99) и положительного (0,65) классов.

ROC-кривая финальной модели LightGBM при проведении внешней валидации с указанием трех порогов активности отражена на рис. 6.

Для внешних данных точность нашей модели с порогом классификации 0,045, при котором было достигнуто целевое значение ПЦОР на внутреннем тестировании (0,99), составила 0,117 (95% ДИ 0,108–0,126), чувствительность — 0,999 (95% ДИ 0,994–1), специфичность — 0,085 (95% ДИ 0,077–0,093). Метрики качества при использовании второго порога (0,398) с ожидаемой ПЦПР при тестировании, равном 0,65: точность — 0,957 (95% ДИ 0,951–0,963), чувствительность — 0,109 (95% ДИ 0,067–0,159), специфичность — 0,988 (95% ДИ 0,985–0,991). Полная характеристика эффективности итоговой модели после применения упомянутых порогов классификации, а также максимума индекса Юдена, рассчитанного на тестовом наборе, представлена в табл. 3 и 4, для внутреннего тестирования и внешней валидации соответственно. Абсолютные различия между порогами классификации для моделей на тестовом НД и максимумами индекса Юдена при внешней валидации указаны в табл. 5.

Значимость 10 наиболее важных признаков, определенных согласно рассчитанным векторам Шепли как ключевые в принятии решения выбранной модели,

Таблица 3. Метрики качества итоговой модели при проведении внутреннего тестирования с использованием различных порогов бинаризации

Порог	Значение	AUC	Точность	Чувств.	Специф.	ПЦПР	ПЦОР	F1 (полож.)	F1 (отриц.)	LR+	LR-
Максимум индекса Юдена	0,153	0,818 (0,802–0,834)	0,747 (0,736–0,759)	0,731 (0,699–0,765)	0,75 (0,737–0,763)	0,318 (0,297–0,34)	0,946 (0,939–0,953)	0,443 (0,42–0,468)	0,837 (0,828–0,846)	2,925 (2,745–3,134)	0,359 (0,314–0,402)
Максимум ПЦПР	0,398	0,818 (0,8–0,833)	0,876 (0,866–0,885)	0,205 (0,175–0,235)	0,983 (0,979–0,986)	0,653 (0,59–0,714)	0,886 (0,876–0,895)	0,312 (0,271–0,351)	0,932 (0,926–0,937)	11,775 (8,976–15,631)	0,809 (0,778–0,841)
Максимум ПЦОР	0,045	0,818 (0,803–0,834)	0,286 (0,274–0,299)	0,989 (0,981–0,996)	0,174 (0,163–0,186)	0,16 (0,15–0,171)	0,99 (0,982–0,996)	0,276 (0,26–0,292)	0,296 (0,28–0,313)	1,197 (1,179–1,217)	0,064 (0,024–0,113)

Примечание. В квадратных скобках указаны 95% доверительные интервалы метрик. ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата. ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата. F1 — F-мера. LR+(-) — отношение правдоподобия положительного (отрицательного) результатов.

Таблица 4. Метрики качества итоговой модели при проведении внешней валидации с использованием различных порогов бинаризации

Порог	Значение	AUC	Точность	Чувств.	Специф.	ПЦПР	ПЦОР	F1 (полож.)	F1 (отриц.)	LR+	LR-
Максимум индекса Юдена	0,153	0,802 (0,77–0,834)	0,712 (0,7–0,724)	0,726 (0,659–0,797)	0,711 (0,698–0,724)	0,084 (0,071–0,098)	0,986 (0,982–0,99)	0,151 (0,13–0,173)	0,826 (0,818–0,835)	2,513 (2,278–2,772)	0,386 (0,285–0,48)
Целевое ПЦПР	0,398	0,802 (0,773–0,832)	0,957 (0,951–0,963)	0,109 (0,067–0,159)	0,988 (0,985–0,991)	0,249 (0,155–0,356)	0,968 (0,963–0,973)	0,152 (0,095–0,215)	0,978 (0,975–0,981)	9,041 (5,119–14,555)	0,901 (0,852–0,945)
Целевое ПЦОР	0,045	0,802 (0,771–0,833)	0,117 (0,108–0,126)	0,999 (0,994–1)	0,085 (0,077–0,093)	0,038 (0,033–0,044)	1,0 (0,997–1)	0,074 (0,064–0,084)	0,156 (0,143–0,17)	1,091 (1,08–1,101)	0,012 (0–0,076)

Примечание. В квадратных скобках указаны 95% доверительные интервалы метрик. ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата.

Таблица 5. Пороги бинарной классификации, использовавшейся при разработке

Порог согласно внутреннему тестированию			Максимум индекса Юдена при внешней валидации		Абсолютная разница порогов	
RandomForest	0,167		0,152		0,015	
ExtraTrees	0,173		0,15		0,023	
XGBoost	0,822		0,857		0,035	
LightGBM	0,153		0,14		0,013	
CatBoost	0,155		0,204		0,049	
LR	0,496		0,462		0,034	
Mlpclassifier	0,162		0		0,162	

показана на рис. 7. Важнейшее значение для итоговой модели имеет факт наличия у пациента на момент прогноза установленных диагнозов диабетической нефропатии, нейропатии, ФП и дислипидемии, жалоб на жажду и упоминание лихорадки. Из конституциональных и антропометрических данных большую значимость имели мужской пол, возраст и окружность талии пациента. Средняя абсолютная ошибка калибровочной кривой равнялась 6,21%, ее график представлен на рис. 8.

ОБСУЖДЕНИЕ

СД относится к категории заболеваний с неуклонными темпами роста распространенности и с большим общественным бременем за счет ранней инвалидиза-

ции и высокой смертности. Общая численность людей, страдающих СД и состоящих на диспансерном учете в Российской Федерации, составила 4 962 762 человека (3,31% населения) по состоянию на 01.01.2023 г. [21]. Основной причиной смерти пациентов с СД продолжают оставаться хроническая сердечная недостаточность, ИБС, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения [3], а экстренные госпитализации по поводу этих осложнений в настоящий момент приводят к значительной нагрузке на стационарное звено. Таким образом, прогнозирование риска госпитализации пациентов с СД в круглосуточный стационар и своевременная коррекция тактики их ведения особенно важны как для здравоохранения в общем, так и для профилактики развития осложнений у отдельного пациента.

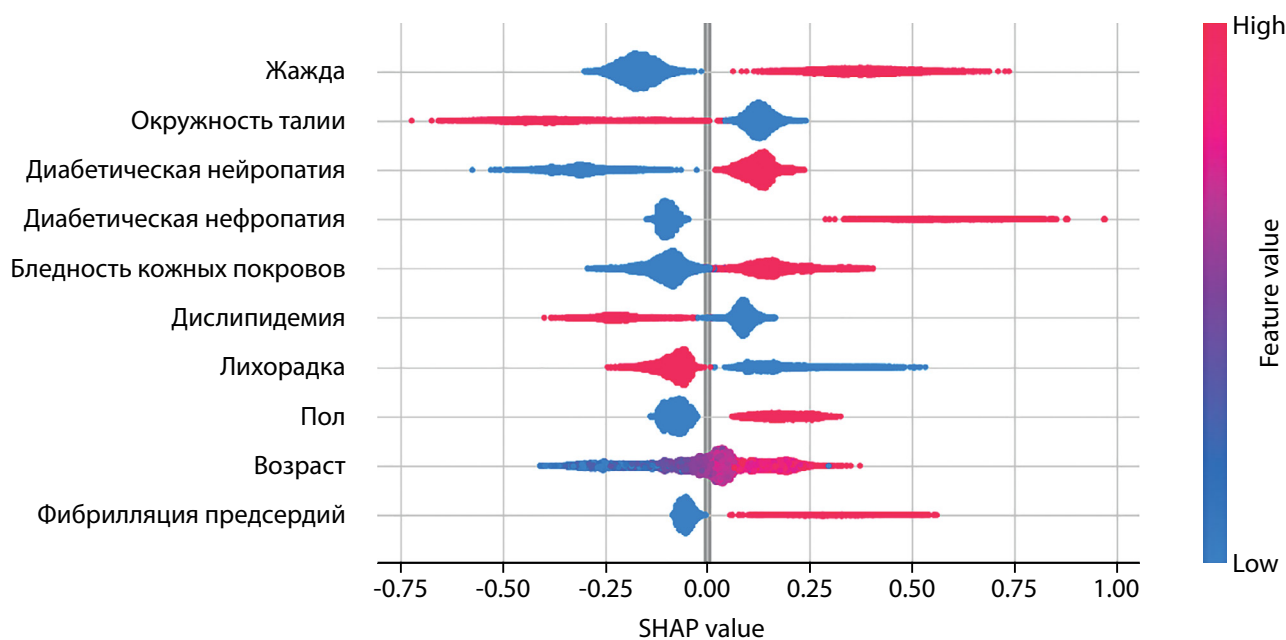


Рисунок 7. Топ-10 значимых признаков лучшей модели LightGBM.

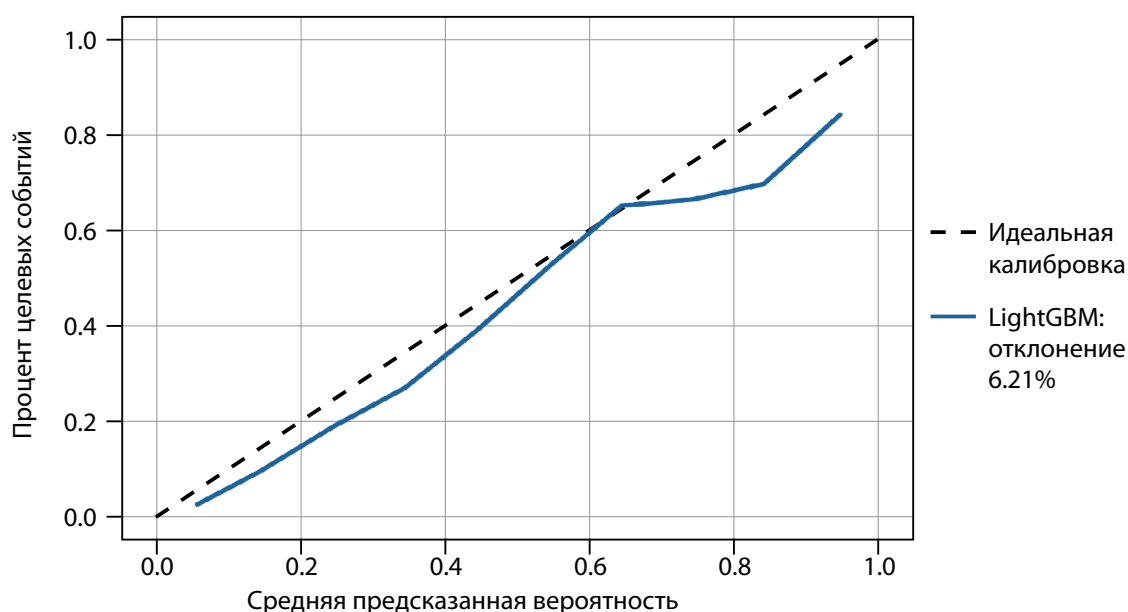


Рисунок 8. Калибровочная кривая вероятностей лучшей модели LightGBM.

Сопоставление с другими публикациями

Полученный нами результат по уровню целевой метрики превосходит аналогичные разработки зарубежных авторов. В упомянутых ранее работах, в отличие от нашего исследования, для создания моделей прогнозирования госпитализаций использовали записи пациентов с СД2. Лишь в публикации Naohui Lu и соавт. [10] критерием включения пациента в исследование был факт наличия СД вне зависимости от типа. Уклон большинства современных работ обращен в сторону предсказания риска повторных госпитализаций пациентов после выписки из стационара, в то время как в нашем исследовании в качестве случаев прогноза в НД входили как госпитализации, так и случаи амбулаторной медицинской помощи и диспансерные наблюдения пациентов. Из отличительных особенностей выбора предикторов в этих исследованиях хотелось бы отметить использование таких важных факторов, как длительность основного заболевания, факт использования различных гипогликемических препаратов, а также уделяние большего внимания лабораторным показателям.

Клиническая значимость результатов

При использовании двух рассчитанных порогов нами было предложено разделение записей на три группы риска в зависимости от выхода модели. При бинаризации на уровне первого порога (0,045), определенного с учетом ожидаемой прогностической ценности отрицательного класса в 0,99, финальная модель обладала высокой чувствительностью, что при отрицательном результате позволяет достоверно выделить пациентов с низким риском госпитализации, не требующих изменения тактики ведения. Использование второго порога (0,398) характеризуется высоким значением специфичности и прогностической ценности положительного класса. Прогнозирование наличия целевого события при использовании этого порога крайне важно, так как с большой надежностью предсказывает госпитализацию у анализируемого пациента, а значит указывает на необходимость более тщательного наблюдения за пациентом. Однако использование двух порогов неизбежно ведет к появлению «серой зоны» при интерпретации результатов модели, когда пациенты не могут быть отнесены ни к высокому, ни к низкому риску госпитализации. Это означает, что для данных пациентов результаты работы модели не имеют предиктивной ценности. Совокупность упомянутых фактов говорит о наличии у разработанной нами модели большого потенциала в качестве дополнительного инструмента для мониторинга за пациентами с СД. С учетом продемонстрированной устойчивости модели в рамках внешней валидации она может быть допущена к практическому использованию в рамках проспективных исследований.

Ограничения исследования и направления дальнейших исследований

Важным ограничением исследования является отсутствие во входящих признаках лекарственной терапии СД. Факты изменения подходов к лекарственной терапии за период извлечения данных в 21 год, невысокая точность извлечения препаратов и их доз, невозможность оценки приверженности терапии пациентами на реальных клинических данных не позволили включить лекарственную терапию в обучение моделей. Для дальнейше-

го повышения метрик точности необходимо увеличение размера обучающей выборки, в частности за счет записей с наличием целевого события [22]. Учитывая растущую потребность в достоверном выделении как группы высокого риска, так и группы пациентов с крайне низким риском госпитализации, необходимы новые разработки алгоритма определения оптимальных значений целевых ПЦОР и ПЦПР при расчете порогов. Отдельного внимания для будущих исследований заслуживает интерпретация модели на случаях прогноза, для которых результат работы оказался в интервале между двумя предлагаемыми нами порогом. Использование перевода англоязычного термина «неопределенного риска» не передает какого-либо клинического смысла, а значит, в настоящее время неприменим и требует дальнейшего исследования по улучшению классификации. Использование в качестве признаков схем гипогликемических препаратов и оценка приверженности к ним могут значительно повысить ценность модели. Определенным потенциалом также обладает создание ансамблей моделей на основе деления пациентов по типу СД, осложнений и коморбидных состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы МО являются эффективными инструментами в разработке моделей для прогнозирования исходов таких многофакторных заболеваний, как СД. При этом в качестве факторов используются рутинные клинико-лабораторные параметры, которые можно легко отслеживать и контролировать при рутинном визите пациента. Метрики полученной итоговой модели превосходили опубликованные ранее аналоги. Среди использовавшихся алгоритмов наилучшие метрики качества показали модели на основе градиентного бустинга, превзойдя результаты деревьев решений, логистической регрессии и нейронных сетей. Результаты внешней валидации показали относительную устойчивость модели к новым данным из другого региона, что в совокупности с показателями качества отражает возможность ее использования в реальной клинической практике. Использование подхода с выделением трех групп риска значительно повышает ценность использования модели за счет выделения групп пациентов с действительно высоким или крайне низким риском госпитализации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет собственных средств компании.

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

Участие авторов. Андрейченко А.Е. — дизайн исследования, написание статьи; Ермак А.Д. — анализ данных, моделирование, написание статьи; Гаврилов Д.В. — интерпретация результатов, редакция статьи; Новицкий Р.Э. — получение данных, редакция статьи; Гусев А.В. — концепция исследования, редакция статьи.

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

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

**Список предикторов, использованных в разработке первоначальных версий моделей
(в алфавитном порядке).****Жирным выделены предикторы, использующиеся в итоговых моделях.**

1. Аланинаминотрансфераза
2. Алкогольная зависимость
3. Аспаратаминотрансфераза
4. Атеросклероз
5. Бледность кожных покровов
6. Боль в животе
7. Боль за грудиной
8. Боль, связанная с дыханием
9. Венозный застой легких
10. Вес
11. Вздутие живота
12. Возраст
13. Гемоглобин гликированный
14. Гемоглобин крови
15. Гепатомегалия
16. Гипертоническая болезнь
17. Гипертрофия левого желудочка
18. Глюкоза крови (любое измерение)
19. Диабетическая нейропатия
20. Диабетическая нефропатия
21. Диарея
22. Диастолическое АД
23. Дислипидемия
24. Жажда
25. Жар
26. Железодефицитная анемия
27. Жесткое дыхание
28. Запоры
29. Изменение фазы реполяризации
30. Ишемическая болезнь сердца
31. Калий ионизированный
32. Кожный зуд
33. Количество госпитализаций за 12 месяцев
34. Количество обращений в поликлинику по лечебно-диагностическим поводам за 12 месяцев
35. Креатинин крови
36. Крупноочаговые изменения
37. Легочная гипертензия
38. Лейкоциты крови
39. Лихорадка
40. Международное нормализованное соотношение
41. Мокрота
42. Нарушение зрения

43. Нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ

44. Нарушения мочеиспускания

45. Нейтрофилы

46. Неритмичные тоны сердца

47. Неустойчивый стул

48. Носовые кровотечения

49. Общая слабость

50. Общий билирубин

51. Общий холестерин

52. Одышка

53. Ожирение

54. Окружность талии

55. Ослабленное дыхание

56. Отек легких

57. Отеки

58. Отягощенная наследственность по инфаркту миокарда в возрасте до 60 лет у ближайших родственников

59. Плохая переносимость физических нагрузок

60. Пол

61. Полная блокада левой ножки пучка Гиса

62. Почечная недостаточность

63. Ретинопатия

64. Рост

65. Сердечная недостаточность

66. Сердцебиение

67. Систолическое АД

68. Суправентрикулярная тахикардия

69. Суставные боли

70. Сухость кожи

71. Табакокурение

72. Температура тела

73. Тень средостения расширена

74. Тошнота

75. Тромбоциты

76. Усиление легочного рисунка

77. Утомляемость

78. Фибрилляция предсердий

79. Фракция выброса левого желудочка

80. Хрипы в легких

81. Хронический бронхит

82. Цереброваскулярные заболевания

83. Цианоз кожи

84. Частота дыхания

85. Частота сердечных сокращений

86. Эритроциты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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. — 15. — С. 1-148. [Dedov II, Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2022;24(15):1-148. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
2. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. Geneva; 2006
3. Дедов И.И., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellit*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*. 2019; 157:107843
5. Jeong IS, Kang CM. Time to Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus among Korean Adults with Hyperglycemia: Using a Community-Based Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(19):12090. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph191912090>
6. Bommer C, Heeseemann E, Sagalova V, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(6):423-30. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30097-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30097-9)
7. Caughey GE, Pratt NL, Barratt JD, Shakib S, Kemp-Casey AR, Roughead EE. Understanding 30-day re-admission after hospitalisation of older patients for diabetes: identifying those at greatest risk. *Med J Aust*. 2017;206(4):170-175. doi: <https://doi.org/10.5694/mja16.00671>
8. Li T-C, Li C-I, Liu C-S, et al. Development and validation of prediction models for the risks of diabetes-related hospitalization and in-hospital mortality in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018;85:38-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.003>
9. Brisimi TS, Xu T, Wang T, Dai W, Paschalidis IC. Predicting diabetes-related hospitalizations based on electronic health records. *Stat Methods Med Res*. 2019; 28: 3667-82
10. Lu H, Uddin S. Explainable Stacking-Based Model for Predicting Hospital Readmission for Diabetic Patients. *Information*. 2022; 13(9):436
11. Hai AA, et al. Deep Learning vs Traditional Models for Predicting Hospital Readmission among Patients with Diabetes
12. Bhuvan MS, Kumar A, Zafar A, Kishore V. Identifying Diabetic Patients with High Risk of Readmission. Feb. 2016, [Online]
13. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1-73
14. Lundberg SM, Erion G, Chen H, et al. From local explanations to global understanding with explainable AI for trees. *Nature Machine Intelligence*. 2020; 2(1): 56-67. doi: <https://doi.org/10.1038/s42256-019-0138-9>
15. Strilets V, Bakumenko N, Donets V, et al. Machine Learning Methods in Medicine Diagnostics Problem, 16th International Conference on ICT in Education, Research and Industrial Applications. Integration, Harmonization and Knowledge Transfer: proceedings, 2020, Vol. II: pp. 89-101
16. Van Calster B, McLernon D J, van Smeden M, et al. Calibration: the Achilles heel of predictive analytics. *BMC Medicine*. 2019; 17(1): 230. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1466-7>
17. Zoubir AM, Iskander DR. Bootstrap Methods and Applications. In *IEEE Signal Processing Magazine*. 2007;24(4):10-19. doi: <https://doi.org/10.1109/MSP.2007.4286560>
18. Ding, Yufeng and Jeffrey S. Simonoff. An Investigation of Missing Data Methods for Classification Trees. *Econometrics: Data Collection & Data Estimation Methodology eJournal* (2006)
19. Awais M, Shamshad F, Bae S. (2019). Towards an Adversarially Robust Normalization Approach. *ArXiv*, abs/2006.11007
20. Fischer BG, Evans AT SpPin and SnNout Are Not Enough. It's Time to Fully Embrace Likelihood Ratios and Probabilistic Reasoning to Achieve Diagnostic Excellence. *J Gen Intern Med*. 2023.
21. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104-123. [Dedov II, Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
22. Riley RD, Debray TPA., Collins GS, et al. Minimum sample size for external validation of a clinical prediction model with a binary outcome. *Statistics in Medicine*. 2021; 40(19): 4230-4251

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Андрейченко Анна Евгеньевна**, к.ф.-м.н. [Anna E. Andreychenko, PhD in Physics and Mathematics]; адрес: Россия, 185910 Петрозаводск, набережная Варкауса, д. 17 [address: 17 Varkaus Embankment, 185901 Petrozavodsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6359-0763>; e-mail: aandreychenko@webiomed.ru

Ермак Андрей Дмитриевич [Andrey D. Ermak, Data analyst, Artificial Intelligence Department, K-SkAI]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0513-8557>; e-mail: aermak@webiomed.ru

Гаврилов Денис Владимирович [Denis V. Gavrilov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8745-857X>; e-mail: dgavrilov@webiomed.ru

Новицкий Роман Эдвардович [Roman E. Novitskiy]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2350-977X>; e-mail: roman@webiomed.ru

Гусев Александр Владимирович, к.т.н., ст.н.с. [Alexander V. Gusev, PhD in Engineering, Senior Researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7380-8460>; e-mail: agusev@webiomed.ai

ЦИТИРОВАТЬ:

Андрейченко А.Е., Ермак А.Д., Гаврилов Д.В., Новицкий Р.Э., Гусев А.В. Разработка и валидация моделей машинного обучения, прогнозирующих риск госпитализации пациентов с сахарным диабетом в течение последующих 12 месяцев // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 142-157. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13065>

TO CITE THIS ARTICLE:

Andreychenko AE, Ermak AD, Gavrilov DV, Novitskiy RE, Gusev AV. Development and validation of machine learning models to predict unplanned hospitalizations of patients with diabetes within the next 12 months. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(2):142-157. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13065>

АНАЛИЗ ВКЛАДА СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА И ВАРИАбельНОСТИ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ В РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© А.В. Энерт*, Д.Г. Апальков, С.Р. Перелетова, К.В. Трубоченко, Т.В. Саприна

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

В данном обзоре информация представлена в рамках триады: синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), вариабельность уровня гликемии и сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Проанализированы эпидемиологические аспекты, патогенетические взаимосвязи, возможные инструментальные и лабораторные методы диагностики, а также подходы к персонализированной терапии. Активно проводятся исследования в отдельных направлениях обозначенной триады, однако исследований, включающих одновременный мониторинг показателей, отражающих данные нарушения у пациентов с СД, не найдено. До сих пор остаются спорными многие вопросы. Нарушения дыхания во сне у пациентов с СД2 изучаются активно, но чаще для диагностики используются опросники, а не инструментальные методы. Недостаточно данных, посвященных изучению влияния гипоксии на прогрессирование осложнений у пациентов с СД2. Активно проводятся исследования нарушений ритма у пациентов с СД2 в сочетании с различными кардиологическими проблемами. Наибольший интерес представляет изучение нарушений ритма у пациентов с СД2 без сопутствующих коморбидных состояний со стороны сердечно-сосудистой системы, с целью выявления ранних признаков диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии и кардиомиопатии, а также дополнительных ранних факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство исследований посвящено изучению ассоциации СОАГС и различных нарушений ритма у кардиологических пациентов. Однако нет данных о сочетанном влиянии вариабельности гликемии и СОАГС на развитие нарушений ритма сердца у пациентов с СД2. Необходимы дополнительные исследования для выявления особенностей влияния СОАГС на нарушения ритма сердца у пациентов с СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; синдром обструктивного апноэ сна; сердечно-сосудистые заболевания; холтеровское мониторирование; непрерывный мониторинг глюкозы.

ANALYSIS OF THE CONTRIBUTION OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA/HYPOPNEA SYNDROME AND GLYCEMIC LEVEL VARIABILITY TO THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Anastasiya V. Enert*, Dobrynya G. Apalkov, Svetlana R. Pereletova, Ksenia V. Trubchenko, Tatyana V. Saprina

Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk, Russia

In this review, information is presented within the triad: obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSA), glycemic variability, and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). Epidemiological aspects, pathogenetic relationships, possible instrumental and laboratory diagnostic methods, as well as approaches to personalized therapy are analyzed. Research is being actively conducted in certain areas of the designated triad, however, no studies have been found that include simultaneous monitoring of indicators reflecting these disorders in patients with DM2. Many issues are still controversial. Sleep disturbances in patients with DM2 are actively studied, but more often questionnaires are used for diagnosis, rather than instrumental methods. There is insufficient data examining the effect of hypoxia on the progression of complications in patients with DM2. Rhythm disturbances are being actively studied in patients with DM2 in combination with various cardiological problems. Of greatest interest is the study of rhythm disturbances in patients with DM2 without concomitant comorbid conditions of the cardiovascular system, in order to identify early signs of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy and cardiomyopathy, as well as additional early risk factors for the development and progression of cardiovascular diseases. Most of the studies are devoted to the study of the association of OSA and various arrhythmias in cardiac patients. However, there is no data on the combined effect of glycemic variability and OSA on the development of cardiac arrhythmias in patients with DM2. Additional studies are needed to identify the features of the effect of OSA on cardiac arrhythmias in patients with DM2.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2; obstructive sleep apnea; cardiovascular diseases; Holter ECG monitoring; continuous glucose monitoring system.



ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

Эпидемиологическая картина по заболеваемости и распространенности сахарного диабета 2 типа (СД2) в Российской Федерации остается неутешительной. Большинство исследований направлено на выявление различных ранних факторов риска прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений СД, которые значительно снижают качество жизни пациентов и увеличивают затраты на лечение. Отсутствие персонализированного подхода к ведению пациентов с СД2 с коморбидными состояниями приводит к невозможности достижения контроля над темпами прогрессирования осложнений, предупреждения инвалидизации и сохранения высокого качества жизни пациентов с СД2.

Большой интерес представляет изучение нарушений дыхания во сне, как возможного фактора риска развития СД2, так и фактора, утяжеляющего его течение. Активно изучается роль нарушений дыхания во сне в кардиологической практике, что также представляет интерес для изучения этого состояния у пациентов с СД2, так как риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний

(СС3) при СД высокий. Проблема ассоциации синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), клинико-функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и колебаний уровня гликемии в течение суток у пациентов с СД2 является актуальной, многоплановой и малоизученной. В каждом отдельном из этих направлений получены достаточно противоречивые данные и недостаточно изучены патогенетические взаимосвязи в рамках триады (СОАГС–вариабельность гликемии–СС3). Единственное исследование, в котором одновременно проводились регистрация уровня глюкозы, холтеровское мониторирование (ХМ) и оценка состояния центральной нервной системы (ЦНС) по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) включало пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и не оценивало нарушения дыхания во сне [1].

В данном обзоре представлены эпидемиологические аспекты СОАГС, взаимосвязи СОАГС, нарушений ритма сердца и вариабельности гликемии по данным непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) у пациентов с СД2; рассмотрены основные концепции взаимосвязи патогенетических процессов и метаболических нарушений (рис. 1); описаны диагностические возможности

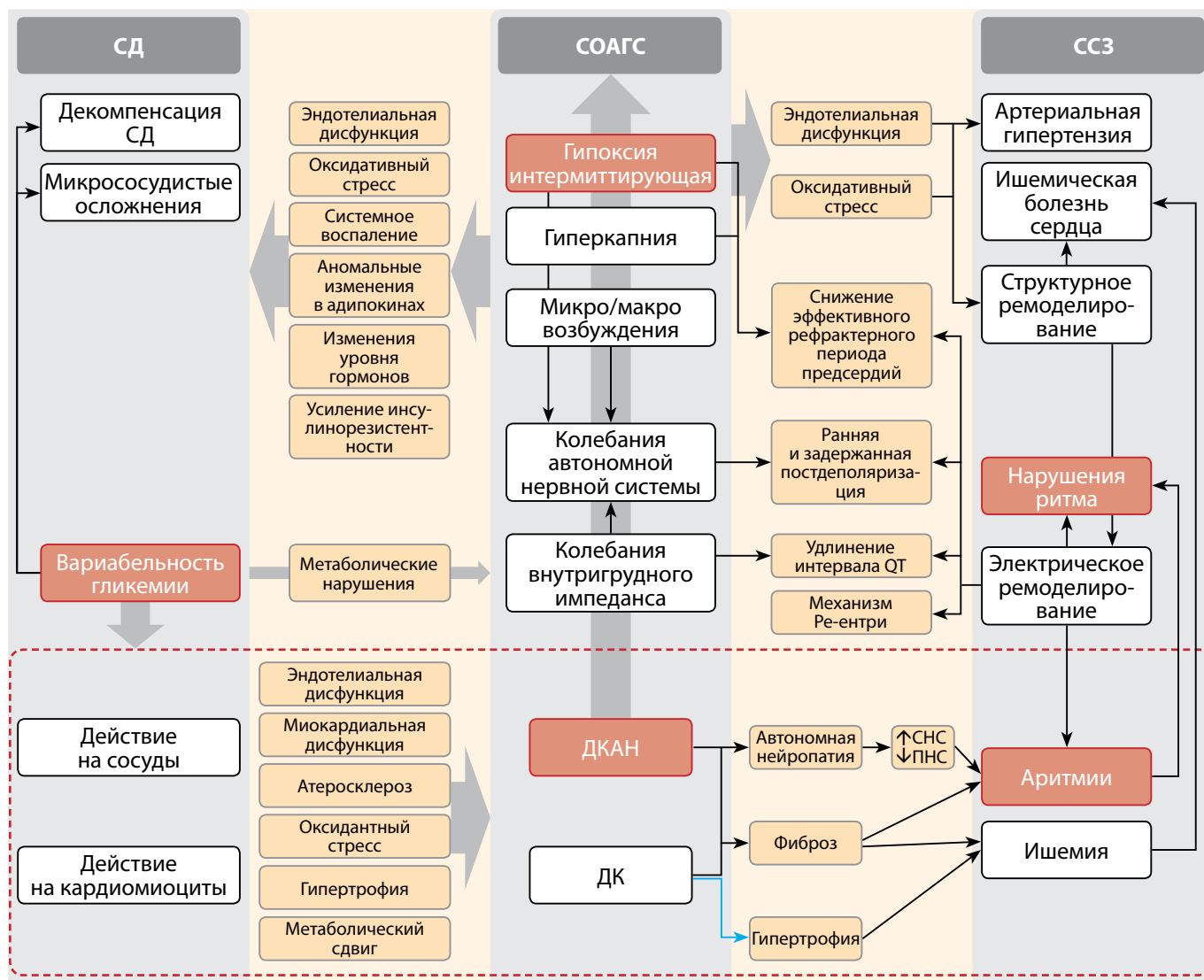


Рисунок. 1. Патогенетические взаимосвязи в рамках триады: синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), вариабельность уровня гликемии и сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с сахарным диабетом.

Примечание. СД — сахарный диабет, СОАГС — синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, СС3 — сердечно-сосудистые заболевания, ДКАН — диабетическая кардиальная автономная нейропатия, ДК — диабетическая кардиомиопатия, СНС — симпатическая нервная система, ПНС — парасимпатическая нервная система

инструментальных и лабораторных методов поиска возможных предикторов осложнений СД2; а также подходы к персонализированной терапии пациентов с СД2.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОАГС С ВАРИАБЕЛЬНОСТЬЮ ГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД2

Актуальность проблемы СОАГС при СД2

В мировой литературе используются несколько различных терминов, связанных с нарушением дыхания во сне, а именно «обструктивное апноэ сна» (ОАС, Obstructive Sleep Apnea, OSA), используемый в основном в зарубежной литературе, и «синдром обструктивного апноэ сна» (СОАС) или «синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна» (СОАГС) — в российских источниках. В данном обзоре используется термин СОАГС, отражающий основные нарушения дыхания во сне в виде апноэ и гипопноэ. СОАГС — патологическое состояние, характеризующееся повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей во время сна, приводящими к нарушению дыхания (гипо- и апноэ), хронической интермиттирующей гипоксии, возбуждению и фрагментированному сну [2].

Распространенность СОАГС, по данным различных исследований, колеблется в широком диапазоне как среди общей популяции, так и при сочетании с различными патологическими состояниями, в том числе эндокринными заболеваниями. Согласно мировым данным, полученным из различных стран, с использованием диагностических критериев Американской академии медицины сна (American Academy of Sleep Medicine, AASM) — 2012 г. — и пороговых значений индекса апноэ/гипопноэ сна (ИАГС), по данным инструментальных обследований, в мире 936 миллионов человек в возрасте 30–69 лет страдают СОАГС разной степени тяжести, половина из них страдает средней и тяжелой степенями [3, 4]. В России частота СОАГС в данной возрастной категории составляет от 4 до 6%, в зависимости от уровня ИАГС [4]. Выявлено, что СОАГС средней и тяжелой степени встречаются в 2 раза чаще среди мужчин (49%) по сравнению с женщинами (23%) [5].

Активно изучаются вопросы распространенности СОАГС среди пациентов с различными эндокринными заболеваниями, а также патогенетические взаимосвязи между нарушением дыхания во сне и уровнем секреции гормонов. Одним из основных факторов риска СОАГС является ожирение, которым, по данным ВОЗ, страдает почти 2 млрд взрослых и людей пожилого возраста [3]. Риск развития СОАГС у пациентов с ожирением повышен в 12–30 раз [6]. Распространенность СОАГС при акромегалии составляет 50–87%, при соматотропной недостаточности (СТН) — 63% (единичные исследования на малой выборке), у пациентов с гипотиреозом — 30%, у пациентов с гиперкортицизмом — 32% [6].

Распространенность СОАГС при СД2 варьирует, по данным различных авторов, от 18 до 70%, при этом в сочетании с ожирением частота увеличивается [6, 7, 8]. Данный разброс обусловлен различными подходами к выявлению СОАГС у пациентов с СД2 и сочетанием с ожирением. В исследованиях с использованием анкет скрининга апноэ сна установлено, что риск возникновения нарушений дыхания во сне повышен у пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, а именно нарушением гликемии натощак — в 1,6 раза, нарушением толерантности

к глюкозе — в 1,9 раза, с СД2 — в 2,8 раза [6, 9]. СОАГС является независимым фактором риска развития СД2, что указывает на тесную взаимосвязь данных патологических состояний, отягощающих друг друга. Показано, что около 30% людей с СОАГС имеют СД2 [10].

Сегодня активно изучается взаимосвязь СОАГС с гликемическим контролем, микро- и макрососудистыми осложнениями, смертностью и качеством жизни, а также влиянием лечения нарушений дыхания во сне на данные показатели [7]. Показано, что пациенты с СД2 в сочетании с тяжелой степенью СОАГС имеют значимо плохие показатели гликемического профиля по сравнению с пациентами с легкой степенью СОАГС [11]. Было показано, что у 43% больных СД2 с недостаточным контролем гликемии ($HbA_{1c} > 8,7\%$) отмечается периодическая гипоксия во время ночного сна [12]. Накопленные исследования доказали роль СОАГС в развитии хронических осложнений СД2. У пациентов с СД2 и СОАГС чаще развиваются микрососудистые осложнения [11, 13]. Кроме того, у людей с СД2 и СОАГС чаще развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность. Одно из проспективных популяционных исследований показало, что люди с СД2 и СОАГС имеют более высокий риск сердечно-сосудистой смертности по сравнению с людьми только с СД2 или только с СОАГС [11]. Помимо ухудшения состояния здоровья, СОАГС влияет на качество жизни людей с СД2. Люди с СОАГС имеют более низкие баллы по всем разделам опросников качества жизни по сравнению с людьми только с СД2 [11].

Ассоциированность СОАГС и НМГ при СД2

Большой интерес представляет изучение влияния СОАГС на вариабельность гликемии (ВГ) и риск прогрессирования осложнений у пациентов с СД2. В большинстве исследований сообщается о корреляции ИАГС с уровнями глюкозы в плазме, HbA_{1c} и индексами резистентности к инсулину, однако только в некоторых работах исследовали параметры ВГ [14]. В единичных исследованиях было доказано, что пациенты с аналогичным уровнем гликемии в сочетании с СОАГС имеют более высокую ВГ, особенно в ночное время, по сравнению с пациентами без СОАГС [14]. Похожие результаты получены и в другом исследовании, которое показало значительно более высокий уровень средней амплитуды колебаний ночной гликемии в группе пациентов с СД2 и СОАГС по сравнению с группой с СОАГС без СД2 [15]. Аналогичные изменения в ВГ были выявлены у пациентов без СД2 при сравнении групп с СОАГС и без [16]. Приведенные выше результаты подтверждают, что СОАГС оказывает значительное влияние на ВГ при наличии и даже при отсутствии СД2. Данные результаты требуют дальнейшего подтверждения, так как вышеперечисленные исследования проводились на выборках небольшого размера.

Механизмы нарушений углеводного обмена при СОАГС у пациентов с СД2

Патогенетическая взаимосвязь между СОАГС и СД2 является двунаправленной по своей природе. СОАГС, вызывая фрагментацию сна и хроническую интермиттирующую гипоксию, играет роль в нарушении регуляции метаболизма глюкозы посредством различных механизмов: активация симпатической нервной системы (СНС), усиление

окислительного стресса, системное воспаление, усиление инсулинорезистентности, изменения в гормональной системе и аномальные изменения в адипокинах [17, 18]. Точные патофизиологические и причинно-следственные связи между СОАГС и нарушением регуляции метаболизма глюкозы до конца не изучены.

В исследованиях доказано, что у пациентов с СОАГС повышенный тонус симпатической нервной системы (СНС) и сниженный тонус парасимпатической нервной системы (ПНС) приводят к торможению выброса гормонов, участвующих в регуляции уровня глюкозы; улучшают процессы гликогенолиза и глюконеогенеза в печени; изменяют толерантность к глюкозе [17].

Изменения в гормональной системе включают активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и изменения в профилях адипокинов, что приводит к накоплению жира и ожирению, и являются промежуточным путем, ведущим к развитию СД2 [19]. СОАГС способствует усилению липолиза и повышению свободных жирных кислот (СЖК) в крови, повышая инсулинорезистентность. Гипоксия жировой ткани сопровождается развитием лептинорезистентности, инфильтрацией ткани макрофагами и некрозом адипоцитов [6].

Интермиттирующая гипоксемия и фрагментация сна приводят к снижению чувствительности к инсулину, без одновременного увеличения секреции инсулина. Данная гипотеза была подтверждена в нескольких экспериментах на людях с СД2 и без [17]. Были проведены исследования на грызунах, которые продемонстрировали дисфункцию и гибель β -клеток после воздействия прерывистой гипоксии [8]. Гипоксемия снижает фосфорилирование тирозинкиназ рецептора инсулина и снижает эффекты и чувствительность рецепторов инсулина. Гипоксемия и гиперкапния могут стимулировать хеморецепторы, что приводит к повышению уровня адреналина и глюкокортикоидов, противодействующих биологическим эффектам инсулина [20]. В некоторых исследованиях на добровольцах доказано повышение секреции кортизола на фоне гипоксии [6]. Но точная роль контринсулярных гормонов (например, кортизола, гормона роста и глюкагона) при СОАГС требует дальнейшего изучения.

Гипоксемия и окислительный стресс вызывают экспрессию и высвобождение воспалительных цитокинов, что приводит к резистентности к инсулину. Более того, нерегулярный и неполный сон пациентов с СОАГС приводит к сонливости в течение дня, увеличению общего времени сна, снижению активности и расхода энергии, увеличению веса, отложению жировой ткани, что еще больше усугубляет частоту инсулинорезистентности и гипергликемии и приводит к развитию СД2 [20].

Диабетическая нейропатия может влиять на развитие или тяжесть СОАГС, который чаще встречается у больных СД с автономной нейропатией. Развитие автономной нейропатии у пациентов с СД2 может способствовать нервно-мышечной дисфункции мышцы, расширяющей верхние дыхательные пути, что приводит к сужению или закрытию верхних дыхательных путей [21]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью выяснить, может ли длительно плохо контролируемый СД усугублять обструктивное и центральное апноэ во сне, а также ночную гипоксемию, отрицательно влияя на центральный контроль дыхания или нервные рефлексы верхних дыха-

тельных путей, которые способствуют проходимости дыхательных путей.

Возможности диагностики СОАГС у пациентов с СД2

Несмотря на высокую распространенность нарушений дыхания во сне, СОАГС по-прежнему остается невыявленным у большинства пациентов с СД2, получающих лечение в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Методы скрининга СОАГС сегодня многообразны, и в исследованиях используются разные подходы для диагностики данного состояния; в большинстве случаев это инструменты тестирования (опросники, анкеты), хотя «золотым стандартом» является ночная полисомнография в условиях стационара [22]. Использование полисомнографии в системе общественного здравоохранения ограничено из-за стоимости и сложности. В большинстве исследований, которые проводятся для выявления риска возникновения СОАГС у пациентов с СД2, используются такие опросники, как Stop-Bang, Питсбургский (Pittsburg Sleep Quality Index — PSQI), Берлинский (Berlin Questionnaire — BQ), Эпвортский (Epworth Sleepiness Scale — ES) и др. [2, 9]. В единичных проведенных исследованиях анализ опросников в сравнении с инструментальными методами не показал удовлетворительного результата с точки зрения скрининга расстройств дыхания во сне у пациентов с СД2 [12]. Доказано, что все опросники имеют схожую, но довольно низкую чувствительность и специфичность и не адаптированы для пациентов с СД2. Рабочая группа по портативному мониторингу AASM предлагает использование автоматических портативных мониторов для диагностики обструктивного апноэ во сне с учетом рекомендаций, разработанных данной ассоциацией (минимальные требования: прибор должен регистрировать поток воздуха, дыхательные усилия и оксигенацию крови). Согласно имеющимся рекомендациям, при проведении инструментального скрининга СОАГС легкой степени диагностируется при ИАГС 5–15, средней — 16–30, тяжелой — более 30 событий/час.

Имеющиеся исследования по влиянию терапии на улучшение исходов

CPAP (Continues Positive Airway Pressure) — терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях применяется для лечения пациентов со средней и тяжелой степенью СОАГС. Доказано, что применение CPAP положительно влияет на качество сна, качество жизни и улучшает проявления депрессии, снижает прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений (влияние на артериальное давление). Имеются противоречивые данные влияния CPAP терапии на показатели углеводного обмена у пациентов с СД2 [5]. В единичных исследованиях было доказано, что CPAP не влияет на уровень HbA_{1c} и инсулинорезистентность [23, 24].

Снижение веса с помощью изменения образа жизни, фармакотерапия и бариатрические вмешательства доказали свою эффективность в снижении тяжести СОАГС и улучшении контроля гликемии у пациентов с ожирением и СД2. Многолетнее исследование Sleep AHEAD (Action for Health in Diabetes), в котором оценивалось влияние образа жизни на тяжесть СОАГС, показало, что изменение образа жизни у пациентов с СД2 и СОАГС, направленное на снижение веса, является более эффективным в отношении улучшения степени тяжести СОАГС [25].

Выводы

Таким образом, в рамках взаимосвязи СОАГС и СД2 показано, что СОАГС и СД2 являются широко распространенными в популяции заболеваниями, часто взаимно отягощающими друг друга. Необходимо внедрять инструментальные методы диагностики СОАГС, так как опросники имеют довольно низкую чувствительность и специфичность и не адаптированы для пациентов с СД2. Одномоментное исследование нарушений сна и вариабельности гликемии у пациентов с СД2 позволит оценить степень их вклада в прогрессирование осложнений СД.

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА И ВАРИАбельНОСТИ ГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД2

Современный взгляд на проблему нарушений ритма сердца у пациентов с СД2

Сегодня накоплено достаточное количество данных, доказывающих влияние как гипергликемии [26], так и гипогликемии на развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с СД2 [27] и предиабетом [28]. Основное внимание уделяется исследованию вариабельности ритма сердца (ВРС), длительности скорректированного интервала QT (QTc) и нарушений ритма у пациентов с ССЗ и СД [26, 29].

Известно, что пациенты с СД2 по сравнению с общей популяцией имеют в 1,4–1,6 раза больше риск развития фибрилляции предсердий (ФП) и в 2–2,7 раза внезапной аритмогенной смерти [26]. Риск развития ФП связан со степенью компенсации и длительностью СД [30]. Доказано, что существует прямая зависимость между различными нарушениями ритма сердца (синусовая тахикардия, ФП, желудочковая тахикардия (ЖТ), предсердно-желудочковые блокады) и уровнем HbA_{1c} [31]. У больных с СД2 распространенность ФП коррелирует с гиперурикемией независимо от других факторов риска [29].

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с СД2 значимо чаще выявляются различные нарушения сердечного ритма (часто — синусовая тахикардия) по сравнению с пациентами без СД с сопоставимой степенью АГ [26]. По данным ХМ, установлено, что пароксизмальные формы ФП выявляются у 12–49% обследуемых, желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) высоких градаций — у 11–23%, причем в 2/3 случаев отмечается сочетание желудочковых с различными формами наджелудочковых нарушений ритма. Показано, что частота ЖЭ высоких градаций (III–V по Лауну) связана с типом гипертрофии ЛЖ. Наибольшее число ЖЭ выявляется у пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ [32].

Выраженные колебания уровня глюкозы в крови (MAGE > 5 ммоль/л) увеличивают риск развития желудочковых аритмий в 2,3 раза [32]. Удлинение QTc (> 440 мс) выявляется у 22% пациентов с СД2 и АГ [26]. Установлено, что на длительность интервала QTc влияет гипогликемия (особенно ночная), которая вызывает увеличение продолжительности зубца Т и повышает риск желудочковых нарушений ритма (ЖНР), таких как ЖТ и ЖЭ [31].

Снижение ВРС при предиабете за счет симпатикотонии убедительно доказывает появление вегетатив-

ной дисфункции сердца уже на этой стадии нарушения углеводного обмена [28, 33]. Согласно исследованиям, использующим данные ХМ, безболевого ишемия миокарда (БИМ) определяется у 64,7% больных СД2, имеющих диабетическую кардиальную автономную нейропатию (ДКАН), при этом у больных без ДКАН она диагностируется лишь в 4,2% случаев [34]. ДКАН является важным звеном аритмогенеза при СД. Известно, что по мере увеличения тяжести ДКАН растет число ЖНР [31]. ДКАН наблюдается у 11,7% пациентов с СД2, а у больных со стажем более 10 лет — у 46–70% [26]. У пациентов с СД1 распространенность ДКАН составляет 17–66%. Такой разброс обусловлен отсутствием единых критериев для диагностики ДКАН [34]. В настоящее время для определения ДКАН используются как аппаратные методы количественного вегетативного анализа, так и кардиоваскулярные функциональные тесты, а также опросник невропатических симптомов и изменений [27]. Следует отметить, что уже на стадии предиабета по кардиоваскулярным функциональным тестам можно определить признаки ДКАН [35].

Механизмы нарушений ритма сердца у пациентов с СД2

Механизм нарушений ритма при СД может быть объяснен совокупностью нескольких гипотез: наличие функционально рефрактерной ткани (без и с поражением миокарда), нарушения проводимости и активация СНС на фоне диабетической кардиомиопатии (ДК) и ДКАН [26, 27, 36].

ДКАН приводит к недостаточности ПНС и относительной активации СНС, что проявляется снижением ВРС, ригидной тахикардией, удлинением QT и, соответственно, повышает риск развития тяжелых ЖНР [26]. Кроме периферической нейропатии ряд авторов отмечает дегенерацию нервных ганглиев ствола мозга, отвечающих за регуляцию сердечного ритма [27].

ДК характеризуется диастолической дисфункцией (ДД) миокарда с сохраненной систолической функцией за счет прогрессирующего фиброза миокарда, что нарушает проводимость посредством снижения связи между кардиомиоцитами [27]. В связи с этим становится актуальной оценка маркеров фиброза миокарда. Так, известно, что у пациентов с СД2 и ФП уровень маркеров фиброза (галектин-3, ростовой фактор дифференцировки-15 и N-концевой пропептид проколлагена I и III типов) и воспаления (С-реактивный белок, кардиотрофин-1) значительно выше, чем у пациентов без СД2 или без ФП [37]. Неоднородность реполяризации и деполаризации миокарда при ДК, возникающая в зонах ишемии, способствует появлению очагов циркуляции волны возбуждения и повышению риска развития аритмий. В связи с этим ведение больных с СД2 в сочетании с сердечной недостаточностью должно проводиться с изучением степени тяжести нарушения диастолической функции, а также определением степени ремоделирования миокарда [32].

Одним из лабораторных методов оценки ремоделирования миокарда является натрийуретический пептид В-типа (BNP). У всех пациентов с СД2, вне зависимости от наличия клинических признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН), отмечается

его повышение. Сильнее всего повышение BNP наблюдается у пациентов, имевших тяжелую диастолическую дисфункцию ЛЖ (ДДЛЖ) (псевдонормальный и ригидный типы). Стоит отметить, что повышение BNP ассоциируется с развитием неблагоприятных вариантов ремоделирования ЛЖ — концентрической и эксцентрической гипертрофиями [38]. Также исследователями из Республики Беларусь была разработана комплексная модель оценки глобального ремоделирования сердца при ДДЛЖ на основании показателей: N-терминальный пептид BNP (NT-proBNP), среднее давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) [39].

Только NT-proBNP рассматривают в качестве простого и независимого инструмента скрининга для выявления лиц с повышенным риском неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода, применимого к широкому числу больных СД2 [40]. Во многих исследованиях продемонстрирована связь между повышенным уровнем натрийуретических пептидов (BNP и NT-proBNP) и последующим риском сердечно-сосудистых событий, включая ФП, ИБС и инсульт [41]. В настоящее время в исследованиях показано, что повышение NT-proBNP в значительной степени связано с сердечными и почечными осложнениями при СД2, но для установления клинической ценности и использования его для мониторинга риска осложнений, связанных с диабетом, необходимы дальнейшие исследования [42].

Диабетическое сердце характеризуется нарушением нормального энергетического метаболизма кардиомиоцита вследствие биоэнергетической дисфункции митохондрий. Большое количество СЖК в крови превышает емкость митохондриальных резервов, что в свою очередь приводит к накоплению промежуточных СЖК и липотоксичности в сердце, окислительному стрессу, дисрегуляции метаболизма кальция, разобщению окислительного фосфорилирования и в конечном итоге — митохондриальной дисфункции, которая приводит к повышению уровня супероксида [36].

Низкие уровни АТФ влияют на стабильность внутриклеточного ионного тока, снижают эффективность всех энергозатратных ферментативных реакций [43]. Так, в условиях дефицита энергии снижается высвобождение и обратный захват кальция в саркоплазматическом ретикулуле, связанные с К⁺ПГ-опосредованным изменением рианодиневого рецептора (RyR) и кальций аденозинтрифосфатазы сарко/эндоплазматического ретикулула (SERCA), что вместе с O-GlcN-ацилизацией нитей актина и миозина приводит к нарушению сократительной и проводящей функций сердца [44]. Избыток митохондриального кальция увеличивает продукцию активных форм кислорода (АФК), повышая митохондриальную проницаемость, что приводит к апоптотической гибели клеток и вызывает митохондриальную дисфункцию и сократительную недостаточность клеток [36]. В условиях гипогликемии клеточный энергодефицит лишь усугубляется [27]. Концентрация ацилкарнитина в настоящее время считается индикатором нарушения митохондриального β-окисления и метаболического стресса [36].

Современные представления о влиянии терапии на нарушения ритма у пациентов с СД2

Исходя из молекулярных аспектов аритмогенеза появляются новые пути лечения и предотвращения аритмий. Открыты ранее неизученные антиаритмические механизмы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ, эналаприл) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (лозартан), которые способствуют уменьшению фиброза сердца. Рассматриваются способы доставки антифибротического гормона релаксина с помощью аденовирусов [27]. Также ведутся исследования использования стабилизаторов рианодиневого рецепторов, таких как дантролен, для нормализации обмена ионов кальция и снижения риска аритмогенеза [45].

Активируемая аденозинмонофосфатом (АМФ) протеинкиназа (АМФК) является первичным регулятором энергетического метаболизма клетки. АМФК является протектором аритмогенеза и предотвращает прогрессирование ФП. Есть убедительные доказательства того, что активация АМФК в условиях метаболического стресса и пароксизмальной ФП компенсирует перенос ионов кальция и сократимость клеток в предсердных кардиомиоцитах [36]. Тринадцатилетнее использование метформина, как активатора АМФК, показало его независимый протективный эффект у больных с СД от впервые возникшей ФП. Также использование метформина связано с более низким риском госпитализации по поводу ФП у пациентов с СД2 [46].

Кроме того, есть предположение о том, что искусственная кетонемия может улучшить сердечную функцию и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой ФВ за счет увеличения потребления кислорода миокардом без изменения механоэнергетической связи [47]. На основании этого были исследованы препараты из группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), которые продемонстрировали самый сильный протективный эффект в отношении развития ФП и трепетания предсердий по сравнению с другими противодиабетическими препаратами, включая агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида 1 [48].

В исследованиях было выявлено, что введение канаглифлозина индуцирует легкую гиперкетонемию и подавляет электрофизиологические изменения, степень интерстициального фиброза и количество окислительного стресса в группе лечения по сравнению с контрольной группой. Дапаглифлозин снижает частоту ФП в группах высокого риска, как с СД, так и без него [36].

Выводы

Таким образом, в рамках взаимосвязи вариабельности гликемии и ССЗ выявлено, что СД2 является самостоятельным фактором риска, провоцирующим аритмии и утяжеляющим течение ССЗ. Гиперурикемия у больных с СД2 коррелирует с распространенностью ФП. Разрабатываются новые противоаритмические препараты, влияющие на метаболизм миокарда при СД2. Однако требуется поиск дополнительных факторов, влияющих на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2, а также возможных вариантов комбинированной терапии.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОАГС И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД2

Актуальность проблемы взаимосвязи СОАГС и нарушений ритма сердца

Сегодня очень активно обсуждается роль СОАГС в развитии и прогрессировании различных ССЗ. Данные нескольких крупных проспективных исследований показали, что СОАГС широко распространен среди пациентов кардиологических клиник [49]. СОАГС тесно связан с АГ, легочной гипертензией, ИБС, ХСН, внезапной сердечной смертью и всеми формами нарушения сердечного ритма [50, 51]. Вариантами аритмий, выявляемых при ХМ у пациентов с СОАГС, являются следующие: брадиаритмии, атривентрикулярная блокада, ЖЭ, пароксизмальные ЖТ, ФП [50].

В последние годы стали активно обсуждать проблему ассоциации СОАГС и ФП у кардиологических пациентов [2]. СОАГС является важным фактором риска развития и прогрессирования ФП. Распространенность СОАГС у пациентов с ФП составляет 21–74% [52]. Было доказано, что ФП встречается чаще у пациентов с тяжелым СОАГС по сравнению с пациентами без СОАГС, кроме того, СОАГС является значимым предиктором развития ФП [53]. У пациентов с более тяжелой формой апноэ сна выше риск аритмий и тяжелого течения ФП [54]. Желудочковые аритмии во время сна, такие как ЖЭ и ЖТ, нередки у пациентов с СОАГС. Вероятность возникновения нарушений сердечного ритма возрастает с увеличением ИАГС и тяжести развивающейся ночной гипоксемии, причем тяжелая гипоксемия является наиболее значимым предиктором возникновения желудочковых аритмий во время сна у пациентов с СОАГС [2]. Суправентрикулярные нарушения ритма достоверно чаще возникают в ночные часы среди пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАГС [55]. Длинные паузы и брадикардия также часто встречаются у пациентов с СОАГС. В одном двухлетнем проспективном исследовании изучалась взаимосвязь между СОАГС и синдромом слабости синусового узла (СССУ). Было выявлено, что СОАГС встречается в 10 раз чаще (39%) у пациентов с СССУ, чем в общей популяции (3%) [56].

Ассоциированность СОАГС и нарушений ритма сердца при СД2

В большинстве исследований было доказано, что и СОАГС, и СД2 являются независимыми факторами риска развития и прогрессирования ССЗ. Но в литературе нет исследований о совместном влиянии данных факторов риска на развитие и прогрессирование ССЗ, а также какой фактор оказывает большее влияние. Единственное направление, которое удалось найти в мировой литературе, — это изучение изменения длительности интервала QT в зависимости от наличия СОАГС у пациентов с СД2. Удлинение QTc является причиной желудочковых аритмий, а также тесно связано со смертностью от ССЗ у пациентов с СД2 и без него [52]. На сегодняшний момент получены противоречивые данные о связи СОАГС и длительности QTc у пациентов с СД2. Единичные исследования выявили, что наличие и тяжесть СОАГС у пациентов с СД2 связаны с удлинением интервала QTc [57]. С другой стороны, удлинение интервала QTc у пациентов с СД2 повышает риск СОАГС и неблагоприятных карди-

альных исходов [5]. Однако часть авторов не выявила зависимости между СОАГС и изменением QTc, отметив, что часто в исследованиях не учитываются другие маркеры нарушений сердечной реполяризации и внезапной сердечной смерти, такие как дисперсия QT, длительный прием диуретиков и др. [57]. Таким образом, недостаточность данных о связи между СОАГС и QTc у пациентов с СД2.

Механизмы нарушений ритма сердца при СОАГС

Ранее в статье мы рассматривали основные патогенетические механизмы влияния СОАГС на уровень регуляции глюкозы у пациентов с СД2. В данном разделе мы остановимся на основных механизмах, участвующих в развитии аритмий на фоне СОАГС. Существует несколько гипотез, объясняющих патофизиологию сердечных аритмий, связанных с СОАГС. По данным различных авторов, можно выделить основные группы патологических процессов, возникающих в результате интермиттирующей гипоксии и приводящих к развитию аритмий: дисбаланс автономной нервной системы (на начальных этапах активация как ПНС, так и СНС, на более поздних — снижение активности ПНС), колебания внутригрудного импеданса, электрофизиологические нарушения (аномальный и триггерный автоматизм, укорочение предсердного эффективного рефрактерного периода, удлинение интервала QT и механизмы повторного входа импульса возбуждения — re-entry), системный провоспалительный ответ (оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция), электрическое и структурное ремоделирование миокарда [18]. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между СОАГС и удлинением интервала QTc, изучены недостаточно, но предполагается, что основная роль принадлежит повышению активности СНС во время бодрствования. Было обнаружено, что повышение уровня катехоламинов в плазме может инициировать воспалительные каскады, что приводит к повреждению органов-мишеней и увеличивает риск гипертензии и ИБС. Гипоксия также стимулирует вентиляцию легких, что приводит к повышению отрицательного давления в грудной клетке, частоты сердечных сокращений и артериального давления. Как следствие — большая постнагрузка на ЛЖ может вызвать ишемию миокарда, удлинение интервала QTc и желудочковые аритмии. Патогенетическая взаимосвязь СОАГС и ФП многогранна и реализуется посредством механистических, провоспалительных и нейрогуморальных механизмов. Как и в остальных случаях, одним из механизмов является активация парасимпатической стимуляции на ранних этапах апноэ, и симпатическая стимуляция в более поздних ее фазах [18, 58]. Другим механизмом, участвующим в развитии ФП у пациентов с СОАГС, является повышение уровня интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа, которые, как полагают, провоцируют системный провоспалительный ответ, который может запускать процесс ремоделирования предсердий, приводящий к ФП [2]. Многочисленные исследования были направлены на поиск потенциальных механизмов, посредством которых СОАГС влияет на функцию проводящей системы сердца. Были получены достаточно противоречивые данные. Но в целом нельзя исключить влияние на атрио-вентрикулярное проведение гиперактивации ПНС на фоне интермиттирующей гипоксии и гиперкапнии в ночное время на начальных этапах.

Выводы

В рамках взаимосвязи СОАГС и ССЗ было доказано, что СОАГС тесно связан с развитием и прогрессированием ССЗ у пациентов кардиологического профиля, в то время как данных о степени вклада СОАГС на прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 нет. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение роли СОАГС в утяжелении сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный обзор литературы показывает, что достаточно активно проводятся исследования в каждом из отдельно взятых направлений триады СОАГС-вариабельность гликемии-ССЗ. Однако отсутствуют данные о взаимоотношающих механизмах в рамках рассматриваемой триады, которые приводят к утяжелению сердечно-сосудистого риска. У пациентов с СД2 одновременно могут быть нарушения регуляции дыхания (центральные типы апноэ), нарушения ритма сердца, гипогликемические события. Этот механизм взаимного влияния у пациентов с СД2 не изучен. Необходимы дополнительные одномоментные исследования, для того чтобы определить вклад

каждого компонента из триады и создать классификационные модели, позволяющие определять, на что воздействовать в первую очередь, таким образом обеспечивая персонализированный подход к лечению данной когорты пациентов.

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. Энерт А.В. — разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка материала, написание статьи; Апальков Д.Г. — разработка концепции статьи, сбор и обработка материала, написание статьи; Перелетова С.Р. — разработка концепции статьи, сбор и обработка материала, написание статьи; Трубенко К.В. — разработка концепции статьи, сбор и обработка материала, написание статьи; Саприна Т.В. — разработка концепции статьи, редактирование и систематизация материала.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Демяненко А.Н. Взаимосвязь клинко-функционального состояния сердечно-сосудистой, центральной нервной систем и показателей гликемии у детей подросткового возраста с сахарным диабетом 1 типа. Дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск; 2019. [Demjanenko AN. Vzaimosvjaz' kliniko-funkcional'nogo sostojanija serdechno-sosudistoj, central'noj nervnoj sistem i pokazatelej glikemii u detej podrostkovogo vozrasta s saharnym diabetom 1 tipa. [dissertation] Smolensk; 2019. (In Russ).] Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/vzaimosvjaz-kliniko-funktsionalnogo-sostoyaniya-serdechno-sosudistoi-tsentralnoi-nervnoi-sis>. Ссылка активна на 16.02.2023
2. Харац В.Е. Проблема ассоциации обструктивного апноэ сна и фибрилляции предсердий в условиях кардиологической практики // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. — 2022. — Т.37. — №3. — С. 41–48. [Kharats V.E. The problem of association between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation in cardiology practice. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):41–48. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-41-48>
3. Lyons MM, Bhatt NY, Pack AI, Magalang UJ. Global burden of sleep-disordered breathing and its implications. *Respirology*. 2020;25(7):690–702. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.13838>
4. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687–698. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
5. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*. 2017;152(5):1070–1086. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.009>
6. Мисникова И.В. Апноэ сна при эндокринной патологии // Альманах клинической медицины. — 2016. — №4. — С.493–500. [Misnikova IV. Sleep apnea in endocrine disorders. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;4:493–500. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-493-500>
7. Даминова Л.Т., Есимова Д.М., Муминова С.У. и др. Риск развития синдрома обструктивного апноэ сна у больных сахарным диабетом 2-го типа // Международный эндокринологический журнал. — 2018. — №2. — С.148–151. [Daminova LT, Esimova DM, Muminova SU, et al. Risk razvitiya sindroma obstruktivnogo apnoje sna u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*. 2018;14(2):148–151. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.2.2018.130559>
8. Lee CP, Kushida CA, Abisheganaden JA. Epidemiological and pathophysiological evidence supporting links between obstructive sleep apnoea and Type 2 diabetes mellitus. *Singapore Med J*. 2019;60(2):54–56. doi: <https://doi.org/10.11622/smedj.2019015>
9. Древал А.В., Мисникова И.В., Губкина В.А. и др. Оценка распространенности нарушений дыхания во сне у лиц с различными нарушениями углеводного обмена // Сахарный диабет. — 2013. — Т.16. — №1. — С.71–77. [Drevall AV, Misnikova IV, Gubkina VA, Agal'tsov MV, Fedorova SI. Incidence of sleep apnea in patients with various types of glycemic disturbances. *Diabetes mellitus*. 2013;16(1):71–77. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3600>
10. Zhang P, Zhang R, Zhao F, et al. The prevalence and characteristics of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in China. *J Sleep Res*. 2016;25(1):39–46. doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.12334>
11. Schipper SBJ, Van Veen MM, Elders PJM, et al. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature. *Diabetologia*. 2021;64(11):2367–2377. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05541-0>
12. Бурчаков Д.И., Майоров А.Ю. Периодическая гипоксия на фоне синдрома апноэ во сне у больных сахарным диабетом 2-го типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2017. — Т.117(10). — С.16–21. [Burchakov DI, Maiorov Alu. Intermittent hypoxia due to sleep apnea syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(10):16–21. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201711710116-21>
13. Leong WB, Jadhakhan F, Taheri S, et al. Effect of obstructive sleep apnoea on diabetic retinopathy and maculopathy: a systematic review and metaanalysis. *Diabet Med*. 2016;33(2):158–68. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12817>
14. Khaire SS, Gada JV, Utpat KV, et al. A study of glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus with obstructive sleep apnea syndrome using a continuous glucose monitoring system. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2020;6:10. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00098-0>
15. Nakata K, Miki T, Tanno M, et al. Distinct impacts of sleep-disordered breathing on glycemic variability in patients with and without diabetes mellitus. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188689. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188689>

16. Peng CS, Cao YA, Tian YH, et al. Features of continuous glycemic profile and glycemic variability in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;134:106-112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.010>
17. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest.* 2017;152(5):1070-1086. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.009>
18. May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest.* 2017 Jan;151(1):225-241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.014>
19. Song SO, He K, Narla RR, et al. Metabolic Consequences of Obstructive Sleep Apnea Especially Pertaining to Diabetes Mellitus and Insulin Sensitivity. *Diabetes Metab J.* 2019;43(2):144-155. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0256>
20. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev.* 2018;42:211-219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.08.009>
21. Tahrani AA. Obstructive sleep apnoea in diabetes: Does it matter? *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(5):454-462. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164117714397>
22. Abbasi A, Gupta SS, Sabharwal N, et al. A comprehensive review of obstructive sleep apnea. *Sleep Sci.* 2021;14(2):142-154. doi: <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20200056>
23. Lam JCM, Lai AYK, Tam TCC, et al. CPAP therapy for patients with sleep apnea and type 2 diabetes mellitus improves control of blood pressure. *Sleep Breath.* 2017;21(2):377-386. doi: <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1428-7>
24. Labarca G, Reyes T, Jorquera J, et al. CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J.* 2018;12(8):2361-2368. doi: <https://doi.org/10.1111/crj.12915>
25. Kuna ST, Reboussin DM, Strotmeyer ES, et al. Effects of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Severity. Ten-Year Results of the Sleep AHEAD Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(2):221-229. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201912-2511OC>
26. Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И. Особенности нарушений сердечного ритма и оценка их факторов риска у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Таврический медико-биологический вестник.* — 2018. — Т. 21. — №3. — С.58-64. [Krutikov ES, Cvetkov VA, Chistjakova SI. Osobennosti narushenij serdechnogo ritma i ocenka ih faktorov riska u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2018;21(3):58-64. (In Russ).]
27. Tse G, Lai ET, Tse V, Yeo JM. Molecular and Electrophysiological Mechanisms Underlying Cardiac Arrhythmogenesis in Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2848759. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/2848759>
28. Coopmans C, Zhou TL, Henry RMA, et al. Both Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Lower Heart Rate Variability: The Maastricht Study. *Diabetes Care.* 2020 May;43(5):1126-1133. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-2367>
29. Mantovani A, Rigolon R, Civettini A, et al. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-h Holter monitoring. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(2):223-231. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0729-4>
30. Kreutz R, Camm AJ, Rossing P. Concomitant diabetes with atrial fibrillation and anticoagulation management considerations. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl O):O78-O86. Published 2020 Dec 22. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa182>
31. Шапошник И.И., Генкель В.В., Кузнецова А.С. и др. Нарушения ритма сердца при некоторых заболеваниях внутренних органов (обзор литературы) // *Сибирский научный медицинский журнал.* — 2019. — №5. — С.29-40. [Shaposhnik II, Genkel VV, Kuznetsova AS, Lebedev EV, Salashenko AO. Cardiac arrhythmias in certain internal diseases (review). *Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(5): 29-40. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190504>
32. Денисова А.Г., Позднякова Н.В., Татарченко И.П., Морозова О.И. Желудочковые аритмии при сахарном диабете и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса // *Российский кардиологический журнал.* — 2019. — 24. — С.23-24. [Denisova AG, Pozdnjakova NV, Tatarchenko IP, Morozova OI. Zheludochkovye aritmii pri saharnom diabete i serdechnoj nedostatochnosti s sohranennoj frakciej vybrosoa // *Russkij kardiologicheskij zhurnal.* — 2019. — 24. — С.23-24. (In Russ).]
33. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195166. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195166>
34. Нурахмедова И.С., Нурбекова А.А. Диабетическая кардиальная автономная нейропатия: современные перспективы (обзор литературы) // *Вестник КазНМУ.* — 2019. — №1. — С.342-347. [Nurahmedova IS, Nurbekova AA. Diabeticheskaja kardial'naja avtonomnaja nejropatija: sovremennye perspektivy (obzor literatury). *Vestnik KazNMU.* 2019;(1):342-347. (In Russ).]
35. Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Оптимизация метода диагностики кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете 2-го типа // *Медицинский совет.* — 2021. — №10. — С.178-183. [Moshhoeva LS, Barinov AN. Optimization of the method for diagnostics of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus 2 types. // *Medical Council.* 2021;(10):178-183. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.21518/2079701X-2021-10-178-183>
36. Lkhagva B, Lee TW, Lin YK, et al. Disturbed Cardiac Metabolism Triggers Atrial Arrhythmogenesis in Diabetes Mellitus: Energy Substrate Alternate as a Potential Therapeutic Intervention. *Cells.* 2022;11(18):2915. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11182915>
37. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Ананьин А.М. и др. Молекулярные механизмы развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: прогностическая роль биомаркеров фиброза и воспаления // *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова.* — 2022. — Т. 29. — №3. — С. 91-100. [Ionin VA, Barashkova EI, Ananayev AM, et al. Molecular mechanisms of the development of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: prognostic role of biomarkers of fibrosis and inflammation. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2022;29(3):91-100. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-3-91-100>
38. Гражданкина Д.В., Бондарь И.А., Иванов С.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с длительным течением сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет — 2021: от мониторинга к управлению.* — 2021. — С.33-37. [Grazhdankina DV, Bondar' IA, Ivanov SV. Diastolicheskaja disfunkcija levogo zheludochka u bol'nyh s dlitel'nym techeniem saharnogo diabeta 2 tipa. *Saharnyj diabet — 2021: ot monitoringa k upravleniju.* 2021:33-37. (In Russ).]
39. Жерко О.М. Комплексная диагностика глобального ремоделирования сердца при диастолической дисфункции левого желудочка // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* — 2020. — Т.19. — №2. — С. 63-69. [Zherko OM. Integrated diagnosis of global remodelling of the heart in diastolic dysfunction of the left ventricle. *Vitebsk Medical Journal.* 2020;19(2):63-69. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.2.63>
40. Prausmüller S, Resl M, Arfsten H, et al. Performance of the recommended ESC/EASD cardiovascular risk stratification model in comparison to SCORE and NT-proBNP as a single biomarker for risk prediction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):34. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01221-w>
41. Cavender MA, Scirica BM. NT-proBNP: Can We Better Utilize Biomarkers in Patients With Diabetes? *Diabetes Care.* 2020;43(12):2904-2905. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0047>
42. Radha S, Khaleda R, Sabbour H, Lessana N. Using NT-ProBNP for risk stratification in individuals with diabetes: a retrospective study from a diabetes centre. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2022;186(1):24-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.10928-2>
43. Muszyński P, Bonda TA. Mitochondrial Dysfunction in Atrial Fibrillation-Mechanisms and Pharmacological Interventions. *J Clin Med.* 2021;10(11):2385. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10112385>
44. El Hayek MS, Ernande L, Benitah JP, Gomez AM, Pereira L. The role of hyperglycaemia in the development of diabetic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis.* 2021;114(11):748-760. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2021.08.004>
45. Hartmann N, Pabel S, Herting J, et al. Antiarrhythmic effects of dantrolene in human diseased cardiomyocytes. *Heart Rhythm.* 2017;14(3):412-419. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.09.014>
46. Tseng CH. Metformin Use Is Associated With a Lower Incidence of Hospitalization for Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Med (Lausanne).* 2021;7:592901. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.592901>

47. Nielsen R, Møller N, Gormsen LC, et al. Cardiovascular Effects of Treatment With the Ketone Body 3-Hydroxybutyrate in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation*. 2019;139(18):2129-2141. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459>
48. Scheen AJ. Antidiabetic agents and risk of atrial fibrillation/flutter: A comparative critical analysis with a focus on differences between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Metab*. 2022;48(6):101390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2022.101390>
49. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(1):e010440. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010440>
50. Агальцов М.В., Драпкина О.М. Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 1 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2020. — №3. — С.102-107. [Agaltsov MV, Drapkina OM. The relationship of obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases from the perspective of evidence-based medicine. Part 1. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):102-107. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2405>
51. Ионин В.А., Павлова В.А., Баранова Е.И. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые заболевания: от диагностики к персонализированной терапии (часть 1) // *Российский журнал персонализированной медицины*. — 2022. — 2(2). — С. 46-53. [Ionin VA, Pavlova VA, Baranova EI. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases: from diagnosis to personalized therapy (part 1). *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(2):46-53. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-2-46-53>
52. Linz D, McEvoy R, Cowie M, Somers V, Nattel S, Lévy P, et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol*. 2018;3(6):532-540. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0095>
53. Chen L, Sun X, He Y, Lu Y, Zheng L. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: Insights from a bidirectional Mendelian randomization study. *BMC Med. Genomics*. 2022;15(1):28. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01180-5/>
54. Traaen G, Øverland B, Aakerøy L, et al. Prevalence, risk factors, and type of sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc*. 2019;26:100447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100447>
55. Кучмин А.Н., Куликов А.Н., Казаченко А.А., Галактионов Д.А. Нарушения ритма и проводимости сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне // *Известия Российской военно-медицинской академии*. — 2016. — №1. — С.31-36. [Kuchmin AN, Kulikov AN, Kazachenko AA, Galaktionov DA. Narusheniya ritma i provodimosti serdca u pacientov s sindromom obstruktivnogo apnoje vo sne. *Izvestia Of The Russian Military Medical Academy*. 2016;(1):31-36. (In Russ).]
56. Martí Almor J, Félez Flor M, Balcells E, et al. Prevalencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con disfunción sinusal. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(1):28-32. [In Spanish]
57. Shi H, Jiang X. Correlation Between QTc Prolongation and Obstructive Sleep Apnea in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Sci Monit*. 2020;27;26:e926954. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.926954>
58. Di Fusco S, Pignalberi C, Santini L, Colivicchi F, Santini M. Arrhythmias and sleep apnea: Physiopathologic link and clinical implications. *J. Interv. Card. Electrophys*. 2020;57(3):387-397. doi: <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00707-z>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Энерт Анастасия Витальевна**, к.м.н., ассистент [Anastasiya V. Enert, MD, PhD, Assistant]; адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2 [address: 2 Moscovski Tract, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7879-9321>; eLibrary SPIN: 9160-5924; e-mail: anastasiya_enert@mail.ru

Апальков Добрыня Геннадьевич, ординатор [Dobrynya G. Apalkov, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8482-0239>; e-mail: dobrynja7024@gmail.com

Перелетова Светлана Ростиславовна, ординатор [Svetlana R. Pereletova, clinical resident]; e-mail: sveta_pereletova@mail.ru

Трубченко Ксения Владимировна [Ksenia V. Trubchenko, MD]; e-mail: kseniyad1981@mail.ru

Саприна Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatyana V. Saprina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>; Scopus Author ID: 55554548800; eLibrary SPIN: 2841-2371; e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Энерт А.В., Апальков Д.Г., Перелетова С.Р., Трубченко К.В., Саприна Т.В. Анализ вклада синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна и вариабельности уровня гликемии в развитие и прогрессирование нарушений ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 158-167. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13021>

TO CITE THIS ARTICLE:

Enert AV, Apalkov DG, Pereletova SR, Trubchenko KV, Saprina TV. Analysis of the contribution of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and glycemic level variability to the development and progression of cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(2):158-167. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13021>

РЕМИССИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: ВОЗМОЖНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СТИЛЕЙ ПИТАНИЯ



© С.О. Елиашевич, А.П. Мишарова*, О.М. Драпкина

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва

За последние несколько десятилетий во многих опубликованных систематических обзорах и метаанализах были обобщены данные о взаимосвязи пищевого поведения, качества рациона и заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД2). Известно, что более 80% случаев СД2 ассоциировано с ожирением. В связи с этим при формировании целей лечения для пациентов с СД2 алиментарный фактор имеет особое значение. На сегодняшний день болезнь уже не является приговором, т.к. достижение ремиссии СД2 с помощью коррекции питания возможно. Результаты исследований показали, что значимое снижение массы тела является предиктором ремиссии СД2. Однако вопрос о наилучших рекомендациях по коррекции рациона для пациентов с СД2 остается открытым. Различные модели питания (средиземноморская, палеорацион, система DASH и др.) способствуют улучшению гликемии, однако данных, свидетельствующих о регрессии симптомов СД2, недостаточно. По всей вероятности, достижение ремиссии возможно только при существенном сокращении суточной калорийности. Кетогенная модель питания, особенно популярная в последнее время, также способствует улучшению гликемического контроля. В то же время, согласно результатам метаанализа, не стоит пренебрегать углеводами из цельного зерна и злаковых волокон, т.к. данная категория продуктов способствует снижению риска развития СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; ремиссия; питание; кетогенная модель питания; вегетарианское питание.

REMISSION OF TYPE 2 DIABETES: OPPORTUNITIES OF DIFFERENT NUTRITION STYLES

© Sofia O. Eliashevich, Alina P. Misharova*, Oksana M. Drapkina

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Last time there are a lot of data, published systematic reviews and meta-analyses about relationship between eating behavior and incidence type 2 diabetes. It is known that more than 80% of cases of type 2 diabetes are associated with obesity. In this regard, the nutritional factor is of particular importance in the formation of treatment goals for patients with type 2 diabetes. Today, the disease is no longer a sentence, because achieving remission of type 2 diabetes is possible with the help of nutritional correction. The results of studies shown that a significant decrease in body weight is a predictor of remission of type 2 diabetes. However, the question of the best dietary recommendations for patients with type 2 diabetes remains open. Various dietary patterns (Mediterranean, paleo diet, DASH system, etc.) contribute to the improvement of glycemia, however, there is not enough data indicating a regression of symptoms of type 2 diabetes. In all likelihood, achieving remission is possible only with a significant reduction in daily caloric intake. The ketogenic diet, especially popular in recent times, also improves glycemic control. At the same time, according to the results of a meta-analysis, carbohydrates from whole grains and cereal fibers should not be neglected, because this category of products helps reduce the risk of developing diabetes.

KEYWORDS: diabetes mellitus; induction of remission; diet therapy; ketogenic diet; vegetarian diet.

На протяжении десятилетий сахарный диабет 2 типа (СД2) традиционно рассматривался как прогрессирующее необратимое заболевание, приводящее к увеличению сердечно-сосудистой и общей смертности [1]. Согласно данным, опубликованным Международной диабетической ассоциацией в 2021 г., СД зарегистрирован у 537 миллионов человек в возрасте от 20 до 79 лет, т.е. у каждого десятого. К 2030 г. прогнозируется увеличение числа пациентов с СД до 643 миллионов, а к 2045-му — до 783 миллионов [2]. Следует отметить, что более 90% всех случаев диабета приходится именно на СД2, при этом около половины случаев СД остаются не диагностированными, и только две трети диагностированных получают фармакологическое и немедикаментозное лечение. Вдобавок ко всему только треть пациентов на терапии достигают удовлетворительного метаболического контроля [2].

Несмотря на столь удручающие статистические данные, на сегодняшний день ремиссия СД2 занимает важное место при формировании целей лечения пациентов, и данная концепция все чаще упоминается в клинических руководствах [3]. В 2008 г. была разработана гипотеза «двойного цикла», в рамках которой объясняется возможность достижения ремиссии СД2 через «разрыв» порочного круга взаимосвязи жировой инфильтрации печени с дисфункцией островкового аппарата поджелудочной железы [4]. Известно, что один из факторов риска развития СД2 — это избыточное потребление энергии с пищей, которое приводит к накоплению жировой массы в печени, развитию инсулинорезистентности на уровне клеточных мембран и компенсаторной гиперинсулинемии. В условиях жировой инфильтрации печени увеличивается экспорт триглицеридов в составе

липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП). Кроме этого, эктопические жировые депо образуются в поджелудочной железе. В связи с этим нормальная постпрандильная реакция инсулина на пищу снижается, а *de novo* липогенез из глюкозы усиливается, что дает новый виток прогрессирования нарушений углеводного и липидного видов обмена (рис. 1). Установлено, что функция β -клеток может быть восстановлена при снижении массы тела за счет редукции висцеральных жировых депо [5].

Питание имеет особое значение при лечении СД2, так как более 80% случаев СД2 ассоциировано с ожирением. В связи с этим вопрос наилучшего макронутриентного состава остается открытым. За последние несколько десятилетий во многих опубликованных систематических обзорах и метаанализах были обобщены данные о взаимосвязи пищевого поведения, качества рациона и заболеваемости СД2 [6]. Кроме того, результаты более ранних публикаций подтверждают, что модификация образа жизни и коррекция питания улучшают гликемический контроль, а также могут предотвратить развитие СД2 [7]. Именно поэтому продолжаются исследования, изучающие влияние различных систем питания с целью достижения ремиссии заболевания.

ЧТО ЖЕ ТАКОЕ РЕМИССИЯ СД2?

Ранее в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» от 2021 г. под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, 10-й выпуск, в разделе бариатрической терапии СД2 выделяли несколько типов ремиссии СД2: частичную, полную, длительную. Частичная ремиссия СД2 определяется при уровне $HbA_{1c} < 6,5\%$, глюкозы плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л на протяжении по крайней мере одного года после бариатрической операции в отсутствие фармакотерапии. Полная ремиссия устанавливается при уровне $HbA_{1c} < 6\%$, глюкозы плазмы натощак $< 6,1$ ммоль/л также на протяжении одного года и более после операции в отсутствие фармакотерапии. Длительная ремиссия СД2 представляет собой сохранение гликемического контроля на протяжении пяти лет наблюдения [8].

Позже Американская диабетическая ассоциация (ADA) предложила не делить ремиссию на типы, т.к. это может привести к двусмысленности в отношении политических решений, связанных со страховыми взносами, возмещениями и т.д., а также изменить

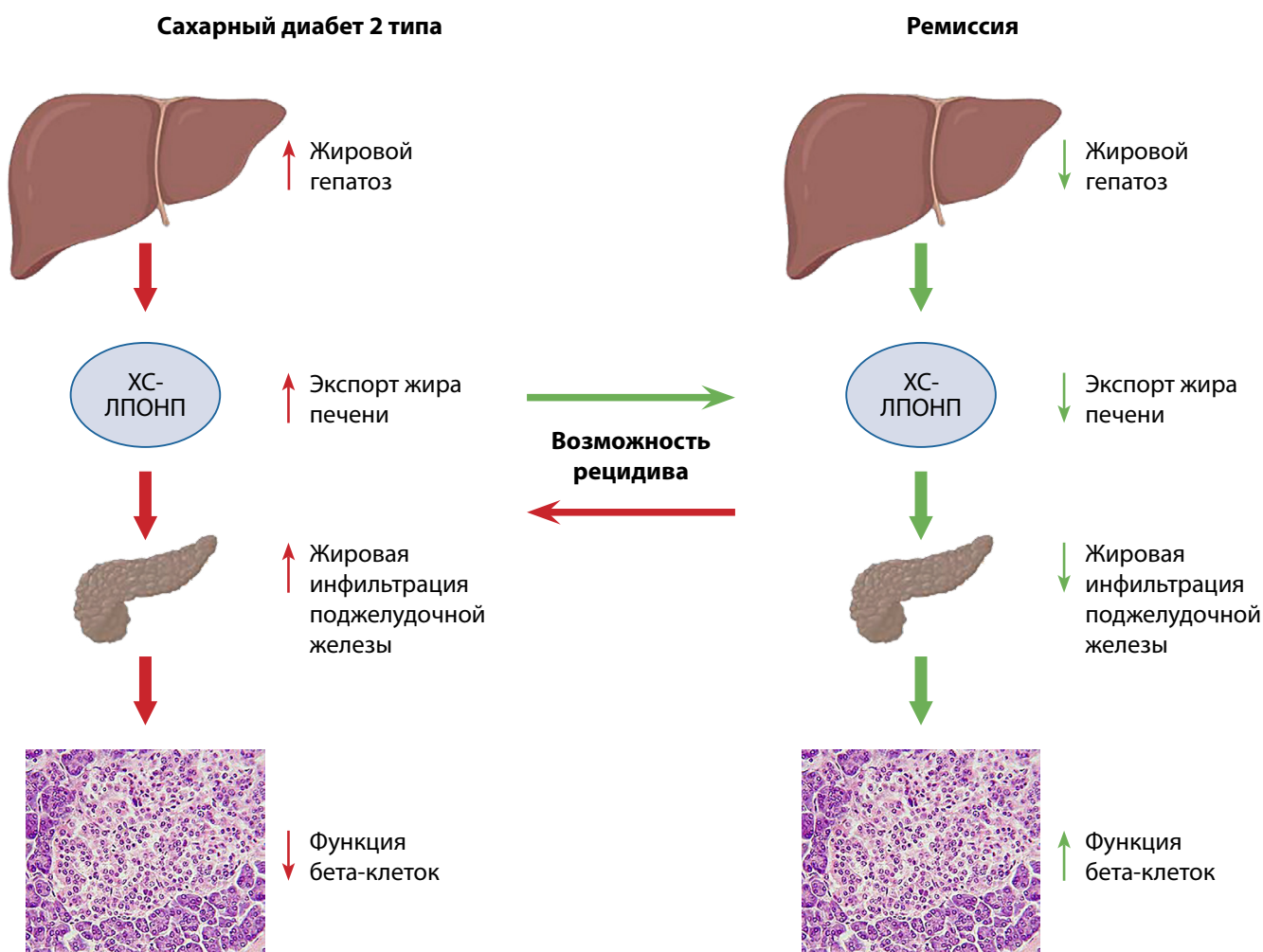


Рисунок 1. Возможность достижения ремиссии СД2 на основании взаимосвязи между жиром печени и контролем поступления глюкозы в кровь. Показано, что секреция инсулина нормализуется после существенной потери массы тела у людей с СД2. Рисунок изменен из Al-Mrabeh и соавт. [5].

Примечание: ХС-ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

критерии диагностики ремиссии СД2. Так, по данным ADA от 2021 г., в качестве основного определяющего показателя достижения ремиссии СД2 принят уровень HbA_{1c} менее 6,5% в течение по крайней мере 3 месяцев без приема антигипергликемических препаратов [9]. При этом эксперты заявляют, что диагноз ремиссии можно поставить только после полной отмены сахароснижающих препаратов на период, достаточный как для прекращения действия препарата, так и для оценки уровня HbA_{1c} без лечения. Что также подтверждают обновленные «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» от 2023 г., где указаны условия для диагноза «Сахарный диабет 2 типа, ремиссия»: отмена сахароснижающих препаратов, удержание уровня HbA_{1c} <6,5% минимум в течение 3 месяцев после отмены лечения, уровень глюкозы плазмы натощак менее 7,0 ммоль/л при наличии факторов, искажающих результат HbA_{1c} [10].

С теоретической точки зрения достижение ремиссии СД2 возможно, т.к. 4 из 5 факторов риска развития заболевания являются модифицируемыми, среди которых — избыточная масса тела или ожирение, низкая физическая активность, контроль артериального давления и, конечно же, нерациональное питание.

Согласно результатам клинических исследований, сокращение потребления овощей и фруктов, высокая квота ультрапереработанной пищи в рационе (полуфабрикаты, добавленный сахар, соль, переработанное мясо) приводят к росту заболеваемости СД2 у взрослых [11]. Именно поэтому диетологическая коррекция способствует ремиссии СД2.

Существует ряд исследований, по результатам которых доказана возможность достижения ремиссии СД2 с помощью коррекции рациона и снижения массы тела. Так, в 2012 г. опубликованы результаты первого крупного исследования — Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), посвященного изучению ремиссии СД2 [12]. Цель исследования — изучить, как изменение образа жизни, главным образом за счет снижения массы тела, влияет на качество жизни пациентов. Конечные точки: определить достижение ремиссии СД2, заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В исследование были включены мужчины и женщины (в равном соотношении) от 45 до 74 лет с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² ($\geq 27,5$ кг/м² в случае применения инсулинотерапии) и уровнем HbA_{1c} <11%. С целью снижения массы тела проводилась коррекция рациона путем сокращения энергетической емкости. Рекомендации суточной калорийности основывались на исходной массе тела. Для пациентов с массой тела менее 113 кг подбирали рацион, эквивалентный 1200–1500 ккал/день, при массе тела более 113 кг — 1500–1800 ккал/день. С 1-го по 6-й месяцы план питания был представлен двумя основными приемами пищи и одним промежуточным перекусом в день, а начиная с 7-го месяца — одним основным приемом пищи в виде коктейля или батончика в день. Целевое потребление жиров составляло <30% от суточной энергоемкости, при этом <10% приходилось на насыщенные жиры и минимум 15% калорий — на белковый компонент.

По результатам исследования в течение первого года наблюдения изменение образа жизни у пациентов с СД2 и ожирением (индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м²) было сопряжено с достаточно высокой частотой ремиссии СД2 — 11,5% за счет значимого снижения массы тела на 8,6%. Следует отметить тот факт, что постепенный набор массы тела за последующие три года способствовал снижению числа пациентов, достигших ремиссии, и составил 7,3%. Полученные результаты свидетельствуют как о возможности достижения ремиссии СД2 при значимом снижении массы тела у пациентов с избыточной массой тела/ожирением, так и о том, что повторный набор массы тела у таких пациентов приводит к возвращению симптомов СД2 [12].

В последующем та же группа исследователей, систематизировав полученные ранее данные, приняла решение провести новое исследование DiRECT (Diabetes Remission Clinical Trial), в рамках которого продолжила наблюдение за пациентами с избыточной массой тела/ожирением и с СД2 для изучения возможности достижения не только частичной, но и полной ремиссии СД2 в долгосрочной перспективе. DiRECT — открытое, рандомизированное, контролируемое исследование, которое стартовало на базе 49 учреждений первичной медицинской помощи в Великобритании [13]. Согласно критериям включения в нем приняли участие пациенты в возрасте 20–65 лет с ранее установленным СД2 длительностью не более шести лет и не получающие инсулинотерапию, с ИМТ 27–45 кг/м² и уровнем HbA_{1c} ниже 12%. Сахароснижающие и гипотензивные препараты были отменены после первичного обследования пациентов. Как и в предыдущем исследовании, снижение массы тела было достигнуто за счет существенного сокращения суточного рациона до 825–853 ккал/день, представленного в виде коктейля или супа на протяжении 3–5 месяцев. Диетологи и медицинские сестры обучали пациентов принципам питания и осуществляли динамическое наблюдение. Первые полгода каждый пациент посещал одно индивидуальное занятие плюс три групповых в месяц, с 7 по 12 месяцы — одно индивидуальное занятие плюс два групповых в месяц. В последующие 3 года ежемесячно с каждым пациентом проводилось 1 занятие очно и повторное по телефону или электронной почте. Результаты свидетельствуют о том, что за первый год из 149 участников ремиссии достигли 46%, а ко второму году — только 36%. При этом 11% пациентов достигли снижения массы тела на 15 кг в течение двух лет наблюдения.

Полученные на основании этого исследования данные указывают на то, что значимое снижение массы тела является предиктором достижения ремиссии СД2. Оказалось, что снижение массы тела ≥ 10 кг в 64% случаев способствует регрессии СД2. Кроме того, сделан вывод о том, что ремиссия СД2 менее вероятна для людей с тревожно-депрессивными расстройствами, в основном из-за меньшего снижения массы тела. К тому же предикторами ремиссии СД2 не являлись исходный ИМТ, уровень инсулина, С-пептида натощак и длительность заболевания. Таким образом, снижение массы тела ≥ 10 кг должно быть основной целью плановой медицинской помощи при выявлении СД2 и до интенсификации терапии [13].

ВОЗМОЖНОСТИ ПИТАНИЯ

На протяжении длительного времени изучаются различные типы питания, которые способствовали бы снижению массы тела при СД2, улучшению гликемического контроля и, как следствие, наступлению ремиссии. На сегодняшний день существуют достоверные данные о возможности достижения ремиссии СД2 на фоне кетогенной модели питания, вегетарианского рациона и системы питания DASH. Рассмотрим каждую из них.

Кетогенная модель питания, характеризующаяся низким содержанием углеводов, является самой популярной и противоречивой для применения у пациентов с СД2. Этот тип питания основан на высоком содержании жиров — до 60%, низком содержании углеводов — 5–10% и умеренном содержании белков — 30–35%. Исследования, изучающие влияние кетогенного варианта питания на показатели углеводного обмена, продолжаются. Результаты систематических обзоров и метаанализов о ремиссии СД2 на фоне ограничения углеводов неоднозначны [14–16].

В 2021 г. опубликованы результаты крупного систематического обзора с метаанализом РКИ, изучающих эффективность и безопасность низкоуглеводной модели питания у пациентов с СД2 [17]. В обзор включены исследования с участием пациентов как с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, так и без кардиоваскулярной патологии, различными вариантами сахароснижающей терапии и уровнем HbA_{1c} . Модель питания была представлена в виде ограничения углеводов до 26% от суточной калорийности или менее 130 г углеводов в день. Длительность наблюдения составляла не менее 12 недель. Конечные точки включали: достижение ремиссии СД2 (уровень $HbA_{1c} < 6,5\%$, глюкоза плазмы натощак менее 7,0 ммоль/л), снижение массы тела, улучшение качества жизни и сокращение приема сахароснижающих препаратов. Проанализировано 18 543 исследований, из них 23 включены в метаанализ, в котором по результатам отмечено более частое достижение ремиссии СД2 на кетогенной модели питания с отменой сахароснижающих препаратов, однако уровень достоверности оставался низким. Также было показано, что статистически значимого нежелательного клинического эффекта в увеличении риска развития ССЗ на фоне низкоуглеводной модели питания получено не было.

Вегетарианская модель питания основана на растительной пище, такой как злаки, бобовые, фрукты, листовые овощи, орехи, семена и морские овощи, и исключает из рациона пищевые группы животного происхождения (рыба, яйца и/или молочные продукты), и так же активно изучается в контексте достижения ремиссии СД2. В 2023 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в Индии с апреля по декабрь 2021 г., с участием пациентов с СД2 старше 18 лет. В ходе работы оценивали достижение ремиссии СД2 на фоне модификации образа жизни, которая включала вегетарианскую модель питания, регулярную физическую активность, работу с психологом для обучения управления стрессом и медицинские осмотры. При оценке через 3 месяца получено статистически значимое снижение массы тела в среднем с 71 до 67 кг, $p < 0,01$, а также снижение уровня HbA_{1c} в среднем с 7,5 до 6,6%, $p < 0,05$. Особенно важно, что у 837 (30,3%) пациентов была

достигнута ремиссия СД2 на фоне отмены сахароснижающих препаратов. Полученные результаты показывают, что вегетарианская модель питания в комбинации с модификацией образа жизни способствует достижению ремиссии СД2 [18]. Также авторы утверждают, что необходимы дальнейшие исследования для оценки результатов в долгосрочной перспективе.

В последнее время популярна **модель питания DASH** (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), разработанная кардиологами для контроля артериального давления (АД) и предотвращения развития гипертонической болезни (ГБ). Рацион DASH богат овощами, фруктами и цельнозерновыми продуктами, включает обезжиренные или нежирные молочные продукты, рыбу, птицу, бобовые и орехи и ограниченное количество продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров, таких как жирное мясо и жирные молочные продукты. Важной особенностью этой системы питания является ограничение соли до 1,8–2,3 г/день.

Эффективность DASH-рациона также оценивалась у пациентов с СД2. Однако большинство исследований, изучающих эту модель питания в качестве способа достижения ремиссии СД2, были нерандомизированными, и пациенты продолжали прием сахароснижающих препаратов, что затрудняет объективную оценку полученных данных [19]. Результаты одного из последнего РКИ показали снижение риска развития СД2, а также улучшение показателей гликемии на фоне системы питания DASH, но достижение ремиссии СД2 отмечено не было [20].

Также существует ряд исследований по рационам питания, применение которых улучшает метаболические показатели здоровья, но не приводит к достижению ремиссии СД2.

Достаточно много работ проведено по изучению влияния **Средиземноморской модели питания** на контроль гликемии у пациентов с СД2. В основе средиземноморского типа питания — растительная пища (фрукты, овощи, бобовые, орехи, цельнозерновые продукты и оливковое масло первого отжима), умеренное количество молочных продуктов; рыба и морепродукты как источник белка с высокой биологической ценностью; ограниченное количество красного мяса, животных жиров и переработанных пищевых продуктов [21]. В 2019 г., по результатам ряда рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), отмечена универсальность средиземноморской модели питания для большинства людей, а польза для здоровья доказана и за пределами Средиземноморского региона (Австралия и США) [22, 23].

По данным другой работы, включившей 27 пациентов с СД2, было показано статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} — с 7,1 до 6,8% ($p = 0,012$) у пациентов с СД2, придерживающихся средиземноморской модели питания на протяжении 12 недель наблюдения без ограничения суточной калорийности по сравнению с общепринятыми рекомендациями по питанию [24]. Установлено, что соблюдение этого характера питания оказывает положительное влияние на снижение АД, ИМТ и липидов плазмы при СД2, а также способствует снижению риска развития СД2 на 30% [25–27]. Кроме того, продемонстрированы преимущества средиземноморской модели питания в снижении уровня глюкозы крови натощак и HbA_{1c} , а также повышение вероятности развития ремиссии метаболического синдрома у пациентов с СД2 [28, 29].

Опубликованы интересные данные о влиянии палео-рациона на контроль углеводного обмена у пациентов с СД2. *Палеорацион* — это план питания, основанный на продуктах, которые люди могли есть в эпоху палеолита, датируемую от 2,5 миллиона до 10 000 лет назад. Современный палеорацион включает в себя фрукты, овощи, нежирное мясо, рыбу, яйца, орехи и семена, т.е. продукты, которые в прошлом люди могли добывать охотой и собирательством. Данная модель питания исключает продукты, которые стали более распространёнными, когда около 10 000 лет назад началось мелкое земледелие (зерновые, бобовые и молочные продукты). По результатам небольшого рандомизированного контролируемого исследования, у пациентов, придерживающихся палео-рациона, отмечено снижение уровня HbA_{1c} на 0,3%, $p=0,04$, также статистически значимое снижение общего холестерина, холестерина — ЛНП, при этом триглицериды имели тенденцию к снижению, но не достигли статистической значимости в сравнении с рекомендациями по питанию ADA [30]. Полученные результаты подтверждают преимущества палео-рациона, однако все еще недостаточно данных, свидетельствующих о достижении ремиссии СД2 с помощью данной модели питания.

Вопрос о наиболее рациональных рекомендациях по питанию для пациентов с СД2 остается открытым. Распространено мнение, что людям, страдающим СД2 или подверженным риску его развития, следует избегать продуктов, богатых углеводами. Как в случае с белками и жирами, важно различать типы и источники углеводов. Метаанализ когортных исследований показал, что углеводы из цельного зерна и злаковых волокон снижают риск развития диабета, в то время как рафинированные углеводы с низким содержанием пищевых волокон могут повышать риск развития СД2 [31, 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Питание является важной составляющей лечения СД2. Т.к. ожирение напрямую связано с СД2, коррекция питания, способствующая снижению массы тела, в последующем может приводить к ремиссии СД2. Существующие на сегодняшний день варианты питания имеют как преимущества, так и недостатки. Задача каждого практикующего врача быть осведомленным в вопросах питания, предоставить пациенту всю необходимую доказательную информацию и совместно создать наиболее подходящий план. На наш взгляд, обучение пациентов принципам рационального питания, обогащение рациона цельнозерновыми продуктами, достаточное потребление овощей и фруктов, а также ограничение легкоусваиваемых углеводов и ультрапереработанных продуктов и разработка рациона с учетом индивидуальных потребностей является залогом не только успешного контроля гликемии, но и достижения столь желаемой ремиссии СД2. Именно тогда реализация целей врача и пациента станет возможной.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов. Отсутствует.

Участие авторов. Елиашевич С.О. — редактирование, внесение в рукопись важных правок; Мишарова А.П. — обзор публикаций на тему статьи, написание текста статьи; Драпкина О.М. — внесение в рукопись важных правок, финальное утверждение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Finer S, Robb P, Cowan K, Daly A, et al. Top ten research priorities for type 2 diabetes: results from the Diabetes UK-James Lind Alliance Priority Setting Partnership. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:935-936. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30324-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30324-8)
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 2022 Reports. Available from: IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition
- Neuenschwander M, Ballon A, Weber KS, Norat T, et al. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *BMJ.* 2019;366:2368. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l2368>
- Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia.* 2008;51:1781-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1116-7>
- Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya SV, Peters C, et al. Hepatic lipoprotein export and remission of human type 2 diabetes after weight loss. *Cell Metab.* 2020;31:233-249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.018>
- American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2023;46 (Supplement_1):S1-S4. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-Sint>
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018;2018(61):2461-2498. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>
- ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом // Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 10-й выпуск. — М.; 2021. [Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AY. 10th edition. *Diabetes Mellit.* 2022;24(15):1-148. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- Matthew C Riddle, William T Cefalu, Philip H Evans, et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(10):2438-2444. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0034>
- ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом // Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й выпуск. — М.; 2023. [Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I, Shestakova MV, Mayorov A. 11th Edition. *Diabetes Mellit.* 2023;26(2S):1-157 (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
- Wang PY, Fang JC, Gao ZH, et al. Higher intake of fruits, vegetables or their fiber reduces the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2016;7:56-69. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12376>
- Pi-Sunyer X. The Look AHEAD Trial: A Review and Discussion Of Its Outcomes. *Curr Nutr Rep.* 2014;3(4):387-391. doi: <https://doi.org/10.1007/s13668-014-0099-x>
- Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:344-355. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3)
- Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):e000354. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2016-000354>

15. Naude CE, Schoonees A, Senekal M, Young T, et al. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e100652. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100652>
16. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):505-16. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.042457>
17. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data *BMJ*. 2021;372:m4743. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4743>
18. Pramod T, Nidhi SK, Sharma B, Anagha RV, et al. Effectiveness of an Intensive Lifestyle Modification Program on Type 2 Diabetes Remission in Indian Population. *Diabetes*. 2023;72:1790. doi: <https://doi.org/10.2337/db23-1790-PUB>
19. Ramesh G, Wood AC, Allison MA, Rich SS, et al. Associations between adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and six glucose homeostasis traits in the Microbiome and Insulin Longitudinal Evaluation Study (MILES). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(6):1418-1426. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.03.014>
20. Taylor R, Ramachandran A, Yancy WS, Forouhi NG. Nutritional basis of type 2 diabetes remission. *BMJ*. 2021;374. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1449>
21. Murphy KJ, Parletta N. Implementing a mediterranean-style diet outside the mediterranean region. *Curr Atherosclerosis Rep*. 2018;20(6):28. doi: <https://doi.org/10.1007/s11883-018-0732-z>
22. Mayr HL, Tierney AC, Kucianski T, et al. Australian patients with coronary heart disease achieve high adherence to 6-month Mediterranean diet intervention: preliminary results of the AUSMED Heart Trial. *Nutrition*. 2019;61:21-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.027>
23. Keyserling TC, Samuel-odge CD, Pitts SJ, Garcia BA, et al. A community-based lifestyle and weight loss intervention promoting a Mediterranean-style diet pattern evaluated in the stroke belt of North Carolina: The Heart Healthy Lenoir Project. *BMC Publ Health*. 2016;16:732. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3370-9>
24. Itsiopoulos C, Brazionis L, Kaimakamis M, Cameron M, et al. Can the Mediterranean diet lower HbA1c in type 2 diabetes? Results from a randomised cross-over study. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis*. 2011; 21 (9):740-747. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.03.005>
25. Vitale M, Masulli M, Calabrese I, Rivellese AA, et al., TOSCA. IT Study Group. Impact of a mediterranean dietary pattern and its components on cardiovascular risk factors, glucose control, and body weight in people with type 2 diabetes: a real-life study. *Nutrients*. 2018;10(8):1067. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10081067>
26. Ahmad S, Demler OV, Sun Q, Moorthy MV, et al. Association of the mediterranean diet with onset of diabetes in the women's health study. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):Article e2025466. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25466>
27. Esposito K, Giugliano D. Mediterranean diet and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30:34-40. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2516>
28. Huo R, Du T, Xu Y, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69:1200-1208. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.243>
29. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, et al. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2015;5(8):Article e008222. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008222>
30. Masharani U, Sherchan P, Schloetter M, et al. Metabolic and physiologic effects from consuming a hunter-gatherer (Paleolithic)-type diet in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69:944-948. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.39>
31. Aune D, Norat T, Romundstad P, et al. Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:845-858. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9852-5>
32. Ahmadi-Abhari S, Luben RN, Powell N, Bhaniani A. et al. Dietary intake of carbohydrates and risk of type 2 diabetes: the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk study. *Br J Nutr*. 2014;111(2):342-52. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114513002298>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мишарова Алина Павловна [Alina P. Misharova]**; адрес: Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3 [address: 10/3 Petroverigsky Line, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5816-3476>; eLibrary SPIN: 8980-3384; e-mail: gggalinamish@mail.ru

Елиашевич Софья Олеговна [Sofia O. Eliashevich]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-0849>; eLibrary SPIN: 5267-5521; e-mail: elsofol@yandex.ru

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Corresponding Member RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>; eLibrary SPIN: 4456-1297; e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Елиашевич С.О., Мишарова А.П., Драпкина О.М. Ремиссия сахарного диабета 2 типа: возможности различных стилей питания // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 168-173. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13050>

TO CITE THIS ARTICLE:

Eliashevich SO, Misharova AP, Drapkina OM. Remission of type 2 diabetes: opportunities of different nutrition styles. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(2):168-173. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13050>

ВЛИЯНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Т.Н. Маркова^{1,2}, М.С. Стас^{1*}

¹Российский университет медицины, Москва

²Городская клиническая больница №52, Москва

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) находятся в группе высокого риска неблагоприятных исходов при коронавирусной инфекции (COVID-19). Несмотря на постепенное разрешение пандемии, появляются новые штаммы вируса, характеризующиеся высокой контагиозностью, и увеличивается риск перехода инфекции в сезонное заболевание. В связи с чем остается актуальным вопрос выявления факторов риска, утяжеляющих течение COVID-19 у больных с СД2, в том числе роль исходной сахароснижающей терапии.

В обзоре представлена и систематизирована актуальная информация (по данным рандомизированных клинических испытаний и метаанализов) о влиянии амбулаторного и стационарного применения метформина и инновационных сахароснижающих препаратов (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4) на течение и исход COVID-19 у пациентов с СД2. При этом описаны потенциальные механизмы реализации патогенетического воздействия препаратов на течение COVID-19, положительные и отрицательные аспекты их назначения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; сахарный диабет 2 типа; метформин; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

THE IMPACT OF INNOVATIVE GLUCOSE-LOWERING DRUGS ON THE COURSE AND OUTCOME OF COVID-19 IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Tatiana N. Markova^{1,2}, Mukhamed S. Stas^{1*}

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia

²Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are at high risk of adverse outcomes in coronavirus infection (COVID-19). Despite the gradual resolution of the pandemic, new strains of the virus are emerging, characterized by high contagiousness, and the risk of infection becoming a seasonal disease is increasing. In this connection, the issue of identifying risk factors that aggravate the course of COVID-19 in patients with T2DM, including the role of initial hypoglycemic therapy, remains relevant. The review presents and systematizes up-to-date information (according to randomized clinical trials and meta-analyses) on the effect of outpatient and inpatient use of metformin and innovative hypoglycemic drugs (glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) on the course and outcome of COVID-19 in patients with T2DM. At the same time, the potential mechanisms of the pathogenetic effect of drugs on the course of COVID-19, positive and negative aspects of their administration are described.

KEYWORDS: COVID-19; type 2 diabetes mellitus; metformin; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. заявила, что распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, достигло стадии пандемии [1]. После трех лет борьбы с заболеванием в связи со стабилизацией обстановки в начале мая 2023 г. ВОЗ объявила, что ситуация с COVID-19 больше не является чрезвычайной в области здравоохранения, имеющей интернациональное значение [2]. Однако, учитывая риск появления новых штаммов вируса (например, EG.5 «Eris» и BA.2.86 «Pirola», которые характеризуются высокой контагиозностью) и перехода инфекции в сезонное заболевание, дальнейшее изучение способов лечения и профилактики COVID-19 остается достаточно актуальной проблемой [3, 4].

С первых месяцев пандемии COVID-19 начали поступать отчеты о том, что сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из основных факторов риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода заболевания. На сегодня известно, что госпитализированные в связи с COVID-19 пациенты с СД2 в два-три раза чаще попадают в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по сравнению с лицами, не страдающими СД2, а уровень их смертности увеличивается как минимум вдвое [5–7].

Этот факт спровоцировал инициацию целого ряда исследований проспективного и ретроспективного характера, изучавших влияние амбулаторного (до госпитализации) и стационарного (в ходе госпитализации) применения сахароснижающих препаратов (ССП) на течение и исход COVID-19.

В литературном обзоре представлены данные о влиянии метформина и инновационных ССП (ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1)) на течение и исход COVID-19, опубликованные в 2022–2023 гг. В статье проведен анализ результатов рандомизированных клинических испытаний (РКИ) и метаанализов, поскольку в научном сообществе они рассматриваются как высшая ступень доказательности.

МЕТФОРМИН

В настоящее время метформин является препаратом первой линии в лечении СД2 согласно большинству на-

циональных руководств мира и ежедневно используется более чем 200 миллионами пациентов. На сегодня появилось много исследований, доказывающих противовирусное действие метформина, в том числе в отношении SARS-CoV-2.

Метформин влияет на вирус SARS-CoV-2 посредством различных механизмов. Однако главные роли играют пути подавления мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) посредством передачи сигналов АМФ-активируемой протеинкиназы через активацию гена — супрессора опухоли p53, ингибирование фактора, индуцируемого гипоксией-1α, и снижение количества активных форм кислорода (АФК) [8]. В табл. 1 представлены фундаментальные данные, полученные за последние три года о влиянии метформина на модели инфекции SARS-CoV-2 (*in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*).

Таблица 1. Фундаментальные научные исследования влияния метформина на модели инфекции SARS-CoV-2

Первый автор, год	Дизайн исследования	Полученные результаты
Gordon, 2020 [9]	<i>In vitro</i>	Метформин ингибировал рост вируса и повышал жизнеспособность клеток
Schaller, 2021 [10]	Анализы <i>ex vivo</i> и <i>in vitro</i>	Метформин снизил титры SARS-CoV-2 в части донорских тканей легких, но не в клеточной линии Vero E6
Xian, 2021 [11]	Анализы <i>ex vivo</i> и <i>in vitro</i>	Метформин ингибировал активацию инфламмосомы NLRP3, выработку интерлейкин-1β, ИЛ-6. Метформин ингибировал синтез митохондриальной ДНК (мтДНК), предотвращал образование цитоплазматически окисленной мтДНК и снижал активность ДНК-полимеразы-γ
Cory, 2021 [12]	<i>In vitro</i>	Предварительная обработка моноцитов метформином ослабляла экспрессию ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли в ответ на воздействие субъединицы 1 рекомбинантного спайкового белка SARS-CoV-2
Sun, 2022 [13]	<i>In vitro</i>	Метформин ингибировал расщепление каспазы-1 неструктурным белком 6 вируса, созревание и высвобождение ИЛ-1β, созревание ИЛ-18, пироптоз и образование N-концевого фрагмента p30 гасдермина Д (действует как система отрицательной обратной связи, ингибируя опосредованную воспалением активацию каспазы-1/11)
Parthasarathy, 2022 [14]	<i>In vitro</i>	В клетках респираторных эпителиальных клеток, предварительно обработанных метформином и инфицированных SARS-CoV-2, наблюдалось снижение вирусной РНК на 90% и уровня вирусного белка на 50%. В клетках эпителия кишечника наблюдалось снижение титров вируса
Ventura-López, 2022 [15]	<i>In vitro</i>	Снижение вирусной нагрузки в изучаемой ткани на 98% после 48 часов воздействия глицината метформина. Наблюдалась 100% выживаемость обработанных метформином клеток H1299 через 48 часов после заражения SARS-CoV-2. Значительно повышена жизнеспособность клеток Vero E6, обработанных метформином, через 96 часов после заражения SARS-CoV-2
Bramante, 2023 [16]	<i>In vivo</i>	При применении метформина средняя вирусная нагрузка SARS-CoV-2 снижена в 3,6 раза по сравнению с плацебо (−0,56 log ₁₀ копий/мл; 95% ДИ: −1,05 до −0,06, p=0,027)

Примечание. ИЛ — интерлейкин; мтДНК — митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота.

Проведены 2 крупных РКИ с использованием метформина — COVID-OUT и TOGETHER. В исследовании COVID-OUT изучалось влияние на первичную комбинированную конечную точку (гипоксия, подтвержденная пульсоксиметром (сатурация кислорода <93%), посещение отделения неотложной помощи, госпитализация или смерть) трех препаратов — метформина, ивермектина и флувоксамина. Всего был рандомизирован 1431 пациент, из них получали метформин 663 человека. Скорректированное отношение шансов (ОШ) для первичного события составило 0,84 (95% ДИ=0,66–1,09; $p=0,19$) для метформина, 1,05 (95% ДИ=0,76–1,45; $p=0,78$) для ивермектина и 0,94 (95% ДИ=0,66–1,36; $p=0,75$) для флувоксамина. В заранее определенных вторичных точках скорректированное ОШ обращения в отделение неотложной помощи, госпитализации или смерти составило 0,58 (95% ДИ=0,35–0,94) для метформина, 1,39 (95% ДИ=0,72–2,69) для ивермектина и 1,17 (95% ДИ=0,57–2,40) для флувоксамина. Таким образом, в данном плацебо-контролируемом клиническом исследовании при использовании метформина, ивермектина и флувоксамина для раннего амбулаторного лечения инфекции SARS-CoV-2 ни один из трех препаратов не оказал существенного влияния на составную первичную конечную точку. Однако продемонстрировано влияние метформина на более тяжелые компоненты первичной конечной точки (посещение отделения неотложной помощи, госпитализация или смерть) [17].

Первичной конечной точкой исследования TOGETHER стала госпитализация, определяемая как пребывание участников в отделениях неотложной помощи по поводу COVID-19 более 6 часов или направление на стационарное лечение в течение 28 дней после рандомизации. В исследование включили 215 человек, получавших метформин, и 203 пациента, получавших плацебо. На основании байесовской бета-биномиальной модели не было обнаружено преимуществ применения метформина по сравнению с плацебо на первичную конечную точку [18].

В табл. 2 представлены результаты крупных метаанализов, оценивающих использование метформина у пациентов с СД2 и COVID-19.

Таким образом, во всех представленных исследованиях амбулаторный прием метформина снижал риск смерти от COVID-19, но благоприятное влияние стационарного применения выявлено лишь в одном метаанализе из трех. В соответствии с вышеизложенным, к 2023 г. накоплено большое количество научных данных, доказывающих положительный эффект применения метформина на смертность при COVID-19.

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА

ИНГЛТ-2 представляют собой класс сахароснижающих препаратов, которые преимущественно действуют на почечном уровне, ингибируя реабсорбцию глюкозы и натрия. Учитывая результаты проведенных исследований по влиянию ИНГЛТ-2 на сердечно-сосудистый исход, доказанный нефро- и кардиопротективный эффекты, класс широко применяется не толь-

ко у пациентов с СД2, но и у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек (ХБП) [26, 27]. На сегодня механизмы, обуславливающие кардио- и нефропротективное действие, широко изучаются. Наиболее известными из них являются: снижение нагрузки на миокард за счет натрийуреза и влияния на ионные транспортеры, уменьшение внутриклубочкового давления в связи с сужением приносящей артериолы клубочка и сдвиг обмена в сторону использования энергоемких жиров [28]. В литературе описаны множественные плейотропные эффекты ИНГЛТ-2, такие как улучшение эндотелиальной функции и влияние на воспалительные маркеры (ИЛ-6, ферритин и С-реактивный белок (СРБ)), что может приводить к снижению интенсивности цитокинового шторма и вероятности развития тромбоэмболических осложнений COVID-19 [29]. При использовании ИНГЛТ-2 у пациентов с СД2 и COVID-19 следует учитывать как положительные, так и отрицательные эффекты данного класса препаратов.

Положительным эффектом является вышеописанное противовоспалительное действие, доказанное не только в исследованиях на мышах, но и на людях. В исследованиях наблюдается снижение уровня воспалительных клеток на уровне артериальных бляшек, снижение экспрессии мРНК в СРБ и моноцитарном хемоаттрактантном протеине-1, а также ИЛ-6, ферритина и фактора некроза опухоли (ФНО) [30, 31]. Одним из главных механизмов улучшения эндотелиальной функции является снижение окислительного стресса — происходит не только ингибирование реабсорбции глюкозы, но и сдвиг метаболизма в сторону окисления липидов и ограничения процесса гликолиза [32].

Однако к отрицательным аспектам применения ИНГЛТ-2 относятся повышенный риск генитальных инфекций, кетоацидоза, острого повреждения почек, что в контексте COVID-19 вызывает особые опасения их назначения в период острого заболевания [30].

В сентябре 2021 г. в журнале *Lancet Diabetes* опубликованы данные РКИ DARE-19. Согласно результатам исследования, из 625 пациентов, получавших дапаглифлозин, у 70 (11,2%) наблюдалось появление/ухудшение органной дисфункции или смерть, а в группе плацебо — у 86 пациентов из 625 (13,8%) (ОР=0,80; 95% ДИ=0,58–1,10; $p=0,17$). Что касается основного исхода выздоровления, то у 547 пациентов (87,5%) в группе дапаглифлозина и у 532 (85,1%) в группе плацебо наблюдалось улучшение клинического состояния, хотя разница была статистически незначимой. В группе дапаглифлозина развился 41 летальный исход (6,6%), а в группе плацебо — 54 (8,6%) (ОР=0,77; 95% ДИ=0,52–1,16). Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 65 (10,6%) из 613 пациентов, принимавших дапаглифлозин, и у 82 (13,3%) из 616 пациентов, принимавших плацебо. В связи с чем сделан вывод о том, что у пациентов с кардиометаболическими факторами риска, госпитализированных по поводу COVID-19, лечение дапаглифлозином являлось безопасным и не приводило к статистически значимому снижению риска органной дисфункции/смерти или улучшению клинического выздоровления [33].

Таблица 2. Влияние метформина на течение и исход COVID-19 по результатам метаанализов

Авторы	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты
Nassar M [†] [19]	Смертность, госпитализация и перевод в ОРИТ и/или на ИВЛ	15 исследований (6185 пациентов)	Применение метформина связано с более значимым статистически низким уровнем смертности при сравнении с другими ССП (отношение рисков (ОР)=0,60; 95% ДИ=0,47–0,77; p<0,001). Анализ 4 исследований показал отсутствие влияния метформина на госпитализацию в ОРИТ и/или перевод на ИВЛ (ОР=0,96; 95% ДИ=0,63–1,44, p≤0,83)
Ganesh A ^{**} [20]	Смертность и тяжесть заболевания	32 исследования (2 916 231 пациент)	Использование метформина достоверно связано с более низкой смертностью у пациентов с COVID-19 с СД как в нескорректированной (ОШ=0,61; 95% ДИ=0,53–0,71, p<0,001), так и в скорректированной (ОШ=0,78; 95% ДИ=0,69–0,88, p<0,001) моделях
Nguyen NN [*] [21]	Внутрибольничная смертность или смертность в течение 90 дней после подтверждения COVID-19	42 исследования (1 857 307 пациентов)	Прием метформина значительно снижал смертность от COVID-19 по сравнению с лицами, не принимавшими препарат (ОШ=0,54; 95% ДИ=0,47–0,62)
Zhan K [*] [22]	Первичная точка — смерть, связанная с COVID-19. Вторичные исходы — госпитализация в ОРИТ и перевод на ИВЛ	34 исследования [‡]	Лечение метформином снижает смертность у пациентов с COVID-19 и СД2 (ОШ=0,66; 95% ДИ=0,58–0,75). Не наблюдалось статистически значимого снижения частоты госпитализаций в ОРИТ или перевода на ИВЛ (ОРИТ: ОШ=0,99; 95% ДИ=0,82–1,19; ИВЛ: ОШ=0,35; 95% ДИ=0,01–10,41)
Ma Z ^{**} [23]	Смертность	17 исследований (30 891 пациент)	Амбулаторное применение метформина связано со снижением внутрибольничной смертности с объединенным нескорректированным ОШ=0,48 (95% ДИ=0,37–0,62), скорректированным ОШ=0,71 (95% ДИ=0,50–0,99)
		5 исследований (396 пациентов)	Применение метформина в стационаре снижает внутрибольничную смертность с объединенным нескорректированным ОШ=0,18 (95% ДИ=0,10–0,31), скорректированным ОШ=1,10 (95% ДИ=0,38–3,15)
Han T ^{**} [24]	Смертность, неблагоприятные комбинированные исходы: ИВЛ, ОРДС, ДВС, госпитализация в ОРИТ, прогрессирование заболевания или другие неблагоприятные исходы	23 исследования [‡]	Использование метформина статистически значимо снижало риск смерти (объединенное ОШ=0,62; 95% ДИ=0,50–0,76, p=0,000, объединенное скорректированное ОШ=0,73; 95% ДИ=0,60–0,88, p=0,001). Прием метформина на амбулаторном этапе статистически значимо снижал риск смерти (объединенное ОШ=0,58; 95% ДИ=0,47–0,71, p=0,000), но стационарное применение метформина не привело к такому результату (объединенное ОШ=1,14; 95% ДИ=0,42–3,10, p=0,804). Обнаружена статистически значимая связь между метформином и снижением неблагоприятных комбинированных исходов (объединенное ОШ=0,83; 95% ДИ= 0,71–0,97, p=0,022)
Chen Y ^{**} [25]	Смертность	35 исследований (3 020 140 пациентов) из них 25 исследований	Применение метформина снижает уровень смертности при сравнении с лицами, не принимающими препарат (объединенное ОШ=0,74; 95% ДИ= 0,67–0,81; p=0,00). Догоспитальный прием метформина связан со значительным снижением уровня смертности (объединенное ОШ=0,76; 95% ДИ: 0,69–0,84), но при его назначении в ходе госпитализации такой связи не наблюдалось (объединенное ОШ=0,41; 95% ДИ=0,11–1,60)

Примечание: * — амбулаторное применение, ** — амбулаторное + стационарное применение, † — данные отсутствуют, ‡ — количество пациентов не указывалось. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ССП — сахароснижающие препараты; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; СД (СД2) — сахарный диабет (2 типа); ОШ — отношение шансов; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

В табл. 3 представлены результаты метаанализов, опубликованных в 2022–2023 гг., оценивающих влияние использования ИНГЛТ-2 при COVID-19.

Таким образом, шесть метаанализов доказали положительное влияние применения ИНГЛТ-2 на исходы COVID-19, два — нейтральный эффект.

ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) представляет собой фермент, расщепляющий инкретины (глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный пептид), которые являются эндогенными

Таблица 3. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-типа на течение и исход COVID-19 по данным метаанализов

Авторы	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты
Nguyen NN* [21]	Внутрибольничная смертность или смертность в течение 90 дней после подтверждения COVID-19	13 исследований (276 936 пациентов)	Использование ИНГЛТ-2 снижало смертность от COVID-19 по сравнению с лицами, не принимавшими их (ОШ=0,60; 95% ДИ=0,40–0,88)
Chen Y* [25]	Смертность	35 исследований (3 020 140 пациентов) из них 8 исследований	Применение ИНГЛТ-2 снижает смертность (объединенное ОШ=0,82; 95% ДИ=0,76–0,88; p=0,00)
Permana H* [34]	Смертность и тяжесть COVID-19	17 исследований (3 228 038 пациентов)	Лечение ИНГЛТ-2 до госпитализации связано со снижением смертности (ОШ=0,69; 95% ДИ=0,56–0,87, p=0,001) и тяжести заболевания (ОШ=0,88; 95% ДИ=0,80–0,97; p=0,008)
Zhan K* [22]	Смерть, связанная с COVID-19	10 исследований*	Прием ИНГЛТ-2 ассоциировался со снижением смертности (ОШ=0,80; 95% ДИ=0,73–0,88)
Zhu Z* [35]	Комбинированный неблагоприятный исход, включая необходимость госпитализации в ОРИТ, ИВЛ и внутрибольничную смерть	31 исследование (122 844 пациента)	Использование ИНГЛТ-2 связано с относительно меньшим риском неблагоприятных исходов по сравнению с инсулином (логарифм отношения шансов [logОШ]=0,91; 95% ДИ=0,57–1,26), иДПП-4 (logОШ=0,61; 95% ДИ= 0,28–0,93)
Schlesinger S† [36]	Смертность	9 исследований‡	Применение ИНГЛТ-2 ассоциировалось со снижением риска смерти (суммарное ОР=0,88; 95% ДИ=0,73–1,04)
Nassar M† [19]	Смертность, госпитализация и перевод в ОРИТ и/или на ИВЛ	7 исследований (17 094 пациента)	Не наблюдалось значимого различия в смертности у лиц, получавших ИНГЛТ-2, по сравнению с пациентами без ИНГЛТ-2 (ОР=0,82; 95% ДИ=0,65–1,04, p=0,11). Объединенный анализ двух исследований показал отсутствие различий в госпитализации в ОРИТ и/или ИВЛ у лиц, получавших ИНГЛТ-2 (ОР=0,91; 95% ДИ=0,78–1,06, p=0,21) по сравнению с лицами, не получавшими их. Однако пациенты, принимавшие ИНГЛТ-2, значительно реже нуждались в госпитализации (ОР=0,89, 95% ДИ=0,84–0,95, p<0,001)
Han T* [24]	Смертность, неблагоприятные комбинированные исходы	5 исследований‡	Лечение ИНГЛТ-2 не влияло на риск летального исхода и неблагоприятные исходы COVID-19, скорректированное ОШ смертности=1,04 (95% ДИ=0,56–1,92, p=0,904), скорректированное ОШ неблагоприятных исходов = 0,81 (95% ДИ=0,47–1,40, p=0,458)

Примечание: * — амбулаторное применение, † — данные отсутствуют, ‡ — количество пациентов не указывалось. ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

гормонами, участвующими в регуляции секреции инсулина β -клетками и глюкагона α -клетками поджелудочной железы в ответ на изменение глюкозы в крови [37]. При применении иДПП-4 блокируется деградация инкретинов и, таким образом, пролонгируется стимуляция выработки инсулина в ответ на повышенную концентрацию глюкозы в крови. Известно, что при использовании иДПП-4 понижается риск гипогликемии, особенно опасной в ходе острой COVID-19. Помимо роли в регуляции уровня глюкозы, ДПП-4 экспрессируется на иммунных клетках и, как полагают, связана с поддержанием состава и функции лимфоцитов, активацией и кистимуляцией Т-клеток, образованием Т-клеток памяти, модуляцией цитокинов, хемокинов и пептидных гормонов [38, 39].

Иммунный ответ на SARS-CoV-2 можно разделить на две фазы: раннюю фазу адаптивного иммунитета для уничтожения вируса и позднюю фазу воспаления, вызванного повреждением альвеолярных клеток [40]. Острый респираторный дистресс-синдром, развивающийся при COVID-19, может быть связан с поздней иммунной фазой, и снижение воспаления на этом этапе уменьшает повреждение легких. ИДПП-4 потенциально могут играть роль в модуляции сверхактивной иммунной реакции и предотвращении разрушительного повреждения легких [39].

Известно, что ДПП-4 является входным рецептором MERS-CoV и может также участвовать в патогенезе SARS-CoV-2, несмотря на то, что не является его основным входным рецептором. У SARS-CoV-2 обнаружены мутации в рецептор-связывающем домене шиповидного белка, который отвечает за облегчение проникновения вируса. После проведения филогенетического сетевого анализа обнаружены три центральных варианта SARS-CoV-2, различающихся аминокислотными заменами. Эти данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 может постоянно мутировать, адаптируясь к изменениям в окружающей среде и типу клеток для проникновения. Существует вероятность того, что SARS-CoV-2 может также мутировать в другой новый коронавирус, который проникает в клетку посредством соединения с ДПП-4 [41]. Использование иДПП-4 в ходе COVID-19 показало диаметрально противоположное влияние на исходы заболевания в различных исследованиях.

В декабре 2021 г. опубликованы результаты израильского открытого проспективного РКИ, изучавшего влияние применения линаглиптина на время наступления клинического улучшения в течение 28 дней после рандомизации (определяемое как снижение на 2 балла по порядковой шкале от 0 (выписка без заболевания) до 8 (смерть) по сравнению со стандартной терапией). В исследование включены всего 64 пациента (по 32 в каждой группе). Так, медианное время до клинического улучшения составило 7 дней (интерквартильный размах (ИКР) 3,5–15) в группе линаглиптина по сравнению с 8 днями (ИКР 3,5–28) в группе стандартного лечения (ОР=1,22; 95% ДИ=0,70–2,15; $p=0,49$). Внутривольничная смертность составила 5 (15,6%) и 8 (25,0%) человек в группе, получавшей линаглиптин, и в группе стандартного лечения соответственно (ОШ=0,56; 95% ДИ=0,16–1,93). Исследование было досрочно прекращено из-за контроля над вспышкой COVID-19 в Израиле. Таким образом, тера-

пия линаглиптином не оказывала существенного влияния на течение и исходы COVID-19 [42].

Далее в 2022 г. проведено параллельное двойное слепое РКИ с участием госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и гипергликемией, рандомизированных для приема 5 мг линаглиптина в комбинации с инсулином (группа LI) или только инсулина (группа I). Основными исходами являлись необходимость ИВЛ и динамика уровня глюкозы во время госпитализации. В общей сложности 73 пациента с COVID-19 и гипергликемией рандомизированы в группу LI ($n=35$) или группу I ($n=38$). Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 12 ± 1 против 10 ± 1 дней для групп I и LI соответственно ($p=0,343$). В группе LI наблюдались более низкие значения уровней глюкозы натощак и постпрандиальной гликемии по сравнению с группой I ($6,78 \text{ ммоль/л} \pm 0,4$ против $8,28 \text{ ммоль/л} \pm 0,56$, $p=0,033$ и $7,61 \text{ ммоль/л} \pm 0,4$ против $9,61 \text{ ммоль/л} \pm 0,67$, $p=0,017$ соответственно). Трем пациентам в группе LI и 12 в I группе потребовалась ИВЛ (ОР=0,258; 95% ДИ=0,092–0,719, $p=0,009$); через 30 дней наблюдения умерли 2 пациента в группе LI и 6 в I группе ($p=0,139$). Таким образом, комбинация линаглиптина и инсулина у госпитализированных пациентов с COVID-19 и гипергликемией снизила относительный риск потребности в ИВЛ на 74% и улучшила гликемический профиль при более низкой потребности в инсулине [43].

В табл. 4 представлены результаты метаанализов, опубликованных в 2022–2023 гг., оценивающих влияние использования иДПП-4 при COVID-19.

В соответствии с вышеизложенным, три исследования показали положительное влияние применения иДПП-4 на исход и течение COVID-19, два — нейтральный, два — отрицательный в виде повышения риска госпитализации и смертности.

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

АрГПП-1 — это класс сахароснижающих препаратов, реализующих свой эффект за счет достижения в кровотоке высокой концентрации ГПП-1 (пептид, секретируемый L-клетками тонкого кишечника в ответ на прием пищи). Супрафизиологическая концентрация ГПП-1 способствует поддержанию уровня гликемии за счет глюкозозависимого усиления выделения инсулина и подавления выработки глюкагона, а также снижению массы тела за счет ослабления моторики желудочно-кишечного тракта и подавления активности ядер гипоталамуса, регулирующих аппетит [45].

В масштабных РКИ доказано благоприятное влияние арГПП-1 на сердечно-сосудистый исход, в связи с чем данная группа широко используется у пациентов с СД2 и ожирением [26]. Также имеются сведения о множестве плейотропных эффектов класса.

Среди плейотропных эффектов, оказываемых арГПП-1, значимым является противовоспалительный эффект, который в значительной степени опосредован ингибированием высвобождения транскрипционного ядерного фактора- κ B-зависимых цитокинов, играющих важную роль в формировании цитокинового шторма [46, 47]. Сообщается, что арГПП-1 снижают

Таблица 4. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на течение и исход COVID-19 по данным метаанализов

Авторы	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты
Zein AFMZ* [44]	Смертность	11 исследований (5950 пациентов)	Использование иДПП-4 связано со снижением смертности (ОШ=0,75; 95% ДИ=0,56–0,99; p=0,043) по сравнению с лицами, не получавшими их
Chen Y* [25]	Смертность	35 исследований (3 020 140 пациентов) из них 21 исследование	Применение иДПП-4 ассоциировалось со снижением смертности от COVID-19 (объединенное ОШ=0,88; 95% ДИ=0,78–1,00; p=0,04)
Schlesinger S [†] [36]	Смертность	22 исследования [‡]	Прием иДПП-4 ассоциировался со снижением риска смерти (суммарное ОР=0,91; 95% ДИ=0,80–1,03)
Han T* [24]	Смертность, неблагоприятные комбинированные исходы	13 исследований [‡]	Лечение иДПП-4 не снижает риск смертности (объединенное ОШ=0,95; 95% ДИ=0,72–1,26; p=0,739) и неблагоприятных комбинированных исходов (скорректированное ОШ=1,27; 95% ДИ= 0,91–1,77; p=0,162)
Zhan K* [22]	Первичная точка — смерть, связанная с COVID-19. Вторичные исходы — госпитализация в ОРИТ и перевод на ИВЛ	24 исследования [‡]	Статистически значимой связи между применением иДПП-4 и смертностью выявлено не было (ОШ=0,92; 95% ДИ= 0,80–1,06), иДПП-4 и госпитализацией в ОРИТ (ОШ=1,07; 95% ДИ=0,88–1,31) или переводом на ИВЛ (ОШ=0,82; 95% ДИ=0,42–1,60)
Nguyen NN* [21]	Внутрибольничная смертность или смертность в течение 90 дней после подтверждения COVID-19	28 исследований (505 085 пациентов)	Применение иДПП-4 связано с повышенным риском госпитальной смерти (ОШ=1,23; 95% ДИ=1,07–1,42)
Nassar M [†] [19]	Смертность, госпитализация и перевод в ОРИТ и/или на ИВЛ	18 исследований (89 917 пациента)	Использование иДПП-4 связано со значимым высоким риском госпитализации (ОР=1,44; 95% ДИ=1,23–1,68; p<0,001) и перевода в ОРИТ и/или на ИВЛ при сравнении с лицами, не получавшими их (ОР=1,24; 95% ДИ=1,04–1,48; p<0,02). Не выявлено статической разницы в смертности

Примечание: * — амбулаторное применение, ** — амбулаторное + стационарное применение, † — данные отсутствуют, ‡ — количество пациентов не указывалось. иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

концентрацию циркулирующих провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ФНО- α , у пациентов с СД2 и ожирением по сравнению с лицами, получающими стандартную сахароснижающую терапию [48, 49]. В статье Banerjee Y. и соавт. подробно описаны потенциальные молекулярные механизмы реализации противовоспалительного эффекта [46].

Помимо явного противовоспалительного эффекта, новые данные указывают на то, что арГПП-1 могут оказывать антиоксидантное действие. В ряде исследований показано, что лираглутид уменьшал гипертрофию миокарда, вызванную гипертензией, и снижал выраженность сосудистого фиброза у мышей, получавших ангиотензин II [50]. Также выявлена способность лираглутида снижать АФК и увеличивать содержание оксида азота в тромбоцитах, что приводит к ингибированию их агре-

гация. В экспериментах нативный ГПП-1 человека за счет ингибирования НАДФН-оксидазы снижал уровень окислительного стресса, вызванного глюкозой, в клетках эндотелия пупочной вены человека [51, 52]. Дополнительно в работах зарубежных авторов имеются данные, что экседин-4 снижает образование АФК за счет ингибирования НАДФН-оксидазы и стимулирует антиоксидантные ферменты — глутатионпероксидазу и супероксиддисмутазу [53].

На сегодня не проведены РКИ с применением арГПП-1 в ходе COVID-19, в связи с чем представляем результаты проведенных метаанализов (табл. 5).

Таким образом, в шести метаанализах из семи выявлено положительное влияние применения арГПП-1 на течение и исходы COVID-19 и только в одном — нейтральный эффект.

Таблица 5. Влияние агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на течение и исход COVID-19 по данным метаанализов

Авторы	Первичные конечные точки	Число пациентов	Основные результаты
Nguyen NN* [21]	Внутрибольничная смертность или смертность в течение 90 дней после подтверждения COVID-19	12 исследований (114 708 пациентов)	Применение арГПП-1 ассоциировалось со снижением смертности (ОШ=0,51; 95% ДИ=0,37–0,69)
Nassar M† [19]	Смертность, госпитализация и перевод в ОРИТ и/или на ИВЛ	7 исследований (47 924 пациента)	Использование арГПП-1 статистически значимо снижало риск смертности (ОР=0,56; 95% ДИ=0,42–0,73; p<0,001), госпитализации (ОР=0,73; 95% ДИ=0,54–0,98; p=0,04), перевода в ОРИТ и/или на ИВЛ (ОР=0,79; 95% ДИ=0,69–0,89, p<0,001)
Chen Y* [25]	Смертность	35 исследований (3 020 140 пациентов) из них 7 исследований	Прием арГПП-1 снижал смертность (объединенное ОШ=0,91; 95% ДИ=0,84–0,98; p=0,02)
Zhan K* [22]	Смертность	11 исследований‡	Лечение арГПП-1 ассоциировалось со снижением смертности (ОШ=0,80; 95% ДИ=0,73–0,88)
Zhu Z* [35]	Комбинированный неблагоприятный исход	31 исследование (145 346 пациентов)	Прием ИНГЛТ-2 связан с наименьшей вероятностью неблагоприятных исходов (6%), за ними следовали арГПП-1 (25%) и метформин (28%)
Schlesinger S† [36]	Смертность	9 исследований‡	Применение арГПП-1 снижает риск смерти (суммарное ОР=0,83; 95% ДИ=0,71–0,97)
Han T* [24]	Смертность, неблагоприятные исходы	4 исследования‡	Использование арГПП-1 не влияло на риск летального исхода и неблагоприятные исходы COVID-19, скорректированное ОШ смертности = 0,92 (95% ДИ=0,80–1,04; p=0,190), скорректированное ОШ неблагоприятных исходов=0,86 (95% ДИ=0,51–1,44, p=0,558)

Примечание: * — амбулаторное применение, † — данные отсутствуют, ‡ — количество пациентов не указывалось. арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД2 является одной из коморбидных патологий, утяжеляющих течение COVID-19, наряду с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ХСН, ХБП и ожирение. Наличие СД2 приводит к более тяжелому течению COVID-19, повышению риска госпитализации в ОРИТ, перевода на ИВЛ, а также способствует увеличению количества летальных исходов по сравнению с пациентами без СД [54].

С началом пандемии в медицинском сообществе активно обсуждались различные варианты гипогликемизирующей терапии для компенсации углеводного обмена у пациентов с COVID-19. При этом активно изучались и возможные благоприятные плеiotропные эффекты, которые бы оказали влияние на течение и исход

COVID-19. В начале 2022 г. на территории Российской Федерации разработано консенсусное решение по выбору гипогликемизирующей терапии при различных степенях тяжести COVID-19, согласно которому применение всех сахароснижающих препаратов (кроме тиазолидинионов) возможно при среднетяжелом течении заболевания, а при тяжелых формах рекомендована монотерапия инсулином [55].

В статье продемонстрированы последние данные о влиянии метформина и инновационных сахароснижающих препаратов на течение и исход COVID-19. К 2023 г. доказано, что амбулаторное применение метформина значительно снижает риск госпитализации, перевода в ОРИТ и летального исхода от COVID-19, а его стационарное использование, согласно мнению исследователей, может носить либо нейтральный, либо положительный эффект.

Учитывая известное кардио- и нефропротективное действие, догоспитальное использование иНГЛТ-2 и арГПП-1, согласно большинству исследований, оказывает благоприятное влияние на течение и исход COVID-19. Стационарное же применение иНГЛТ-2, вероятно, оказывает нейтральный эффект и является достаточно безопасным, а данных о госпитальном использовании арГПП-1 в ходе COVID-19 нет. Нами проведено исследование, продемонстрировавшее положительное влияние инициации терапии арГПП-1 на исход госпитализированных пациентов с СД2 и COVID-19, результаты которого представлены в международных и российских публикациях [56, 57].

Наибольшие разногласия в научном сообществе вызывает вопрос об эффективности и безопасности применения иДПП-4. Так, влияние на течение и исход COVID-19, по мнению разных авторов, разнится от положительно — в виде снижения смертности — вплоть до отрицательного — в виде увеличения летальности. Несмотря на схожий инкретиновый эффект между иДПП-4 и арГПП-1, благоприятное влияние на течение COVID-19 последних, вероятно, обусловлено достижением супрафизиологической концентрации ГПП-1 в кровотоке.

Однако при выборе сахароснижающих препаратов у пациентов с COVID-19 стоит помнить и о возможных побочных эффектах и противопоказаниях: у метформи-

на — возникновение лактатацидоза, желудочно-кишечный дискомфорт, у арГПП-1 — желудочно-кишечные расстройства, снижение аппетита, у иНГЛТ-2 — развитие кетоацидоза, дегидратации, острого повреждения почек, урогенитальных инфекций.

Таким образом, выбор гипогликемической терапии у пациентов с СД2 и COVID-19 должен производиться индивидуально, с учетом клинических проявлений инфекционного заболевания, сопутствующей патологии, ожидаемого влияния терапии на течение и исход COVID-19.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник 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. Маркова Т.Н. — концепция и дизайн статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Стас М.С. — сбор и обработка материалов, 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

- World Health Organization [Internet]. Available at: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- World Health Organization [Internet]. Available at: [https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/ru/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
- World Health Organization [Internet]. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/09082023eg.5_ire_final.pdf?sfvrsn=2aa2daee_1
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [интернет]. Доступно по: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=25928&phrase_id=5063415
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in Lancet. 2020;395(10229):1038] [published correction appears in Lancet. 2020;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Маркова Т.Н., Пономарева А.А., Самсонова И.В., и др. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2022. — Т.1. — №38. — С. 8-16. [Markova TN, Ponomareva AA, Samsonova IV, et al. Risk factors for fatal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus and a new coronavirus infection. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2022;11(1):8-16. (in Russ)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16>
- Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol*. 2020;127:104354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104354>
- McCarthy MW. Metformin as a potential treatment for COVID-19. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(10):1199-1203. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2215385>
- Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020;583(7816):459-468. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>
- Sun X, Liu Y, Huang Z, et al. SARS-CoV-2 non-structural protein 6 triggers NLRP3-dependent pyroptosis by targeting ATP6AP1. *Cell Death Differ*. 2022;29(6):1240-1254. doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00916-7>
- Schaller MA, Sharma Y, Dupee Z, et al. Ex vivo SARS-CoV-2 infection of human lung reveals heterogeneous host defense and therapeutic responses. *JCI Insight*. 2021;6(18):e148003. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.148003>
- Xian H, Liu Y, Rundberg Nilsson A, et al. Metformin inhibition of mitochondrial ATP and DNA synthesis abrogates NLRP3 inflammasome activation and pulmonary inflammation. *Immunity*. 2021;54(7):1463-1477.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.05.004>
- Cory TJ, Emmons RS, Yarbrow JR, et al. Metformin Suppresses Monocyte Immunometabolic Activation by SARS-CoV-2 Spike Protein Subunit 1. *Front Immunol*. 2021;12:733921. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.733921>
- Chen S, Han Y, Yang L, et al. SARS-CoV-2 Infection Causes Dopaminergic Neuron Senescence. Preprint. *Res Sq*. 2021;rs.3.rs-513461. Published 2021 May 21. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-513461/v1>
- Parthasarathy H, Tandel D, Siddiqui AH, Harshan KH. Metformin suppresses SARS-CoV-2 in cell culture [published online ahead of print, 2022 Nov 20]. *Virus Res*. 2022;323:199010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.199010>
- Ventura-López C, Cervantes-Luevano K, Aguirre-Sánchez JS, et al. Treatment with metformin glycinate reduces SARS-CoV-2 viral load: An in vitro model and randomized, double-blind, Phase I/II clinical trial. *Biomed Pharmacother*. 2022;152:113223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113223>
- Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, et al. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;387(7):599-610. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201662>
- Reis G, Dos Santos Moreira Silva EA, Medeiros Silva DC, et al. Effect of early treatment with metformin on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: The TOGETHER randomized platform clinical trial. *Lancet Reg Health Am*. 2022;6:100142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100142>

19. Nassar M, Abosheishaa H, Singh AK, et al. Noninsulin-based antihyperglycemic medications in patients with diabetes and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2023;15(2):86-96. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13359>
20. Ganesh A, Randall MD. Does metformin affect outcomes in COVID-19 patients with new or pre-existing diabetes mellitus? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(6):2642-2656. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.15258>
21. Nguyen NN, Ho DS, Nguyen HS, et al. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis. *Metabolism*. 2022;131:155196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155196>
22. Zhan K, Weng L, Qi L, et al. Effect of Antidiabetic Therapy on Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Pharmacother*. 2023;57(7):776-786. doi: <https://doi.org/10.1177/10600280221133577>
23. Ma Z, Krishnamurthy M. Is metformin use associated with low mortality in patients with type 2 diabetes mellitus hospitalized for COVID-19? A multivariable and propensity score-adjusted meta-analysis. *PloS One*. 2023;18(2):e0282210. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282210>
24. Han T, Ma S, Sun C, et al. Association Between Anti-diabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Med Res*. 2022;53(2):186-195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.08.002>
25. Chen Y, Lv X, Lin S, Arshad M, Dai M. The Association Between Antidiabetic Agents and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Diabetes: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:895458. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.895458>
26. Nuha A, ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, et al; on behalf of the American Diabetes Association, Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 January 2023; 46 (Supplement_1): S1–S4. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-Sint46>
27. 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>
28. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа // *Сахарный диабет*. 2021. — Т. 24. — №3. — С. 291-299. [Mkrtumyan AM, Markova TN, Mishchenko NK. Cardioprotective mechanisms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):291-299. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12541>
29. Patoulas D, Papadopoulos C, Boulmpou A, Dumas M. Meta-analysis of the hallmark cardiovascular and renal outcome trials addressing the risk for respiratory tract infections with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: Implications for the COVID-19 pandemic. *Diabetes Obes. Metab*. 2021;23:1696–1700. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14359>
30. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: From pathophysiology to clinical management. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2021;17:11–30. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
31. Katsiki N, Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: A “promised land” in the COVID-19 era? *J. Diabetes Complicat*. 2020;34:107723. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107723>
32. Kosiborod M, Berwanger O, Koch GG, et al. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19: Design and rationale for the DARE-19 study. *Diabetes Obes. Metab*. 2021;23:886–896. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14296>
33. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(9):586-594. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00180-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00180-7)
34. Permana H, Audi Yanto T, Ivan Hariyanto T. Pre-admission use of sodium glucose transporter-2 inhibitor (SGLT-2i) may significantly improves Covid-19 outcomes in patients with diabetes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;195:110205. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110205>
35. Zhu Z, Zeng Q, Liu Q, Wen J, Chen G. Association of Glucose-Lowering Drugs With Outcomes in Patients With Diabetes Before Hospitalization for COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(12):e2244652. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.44652>
36. Schlesinger S, Lang A, Christodoulou N, et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: an update of a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2023;66(8):1395-1412. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05928-1>
37. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-1705. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)
38. Klemann C, Wagner L, Stephan M, von Hörsten S. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin Exp Immunol*. 2016;185(1):1-21. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12781>
39. Shao S, Xu Q, Yu X, Pan R, Chen Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107503>
40. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1451-1454. doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
41. Chen CF, Chien CH, Yang YP, et al. Role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with diabetes infected with coronavirus-19. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(8):710-711. doi: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000338>
42. Abuhasira R, Ayalon-Dangur I, Zaslavsky N, et al. A Randomized Clinical Trial of Linagliptin vs. Standard of Care in Patients Hospitalized With Diabetes and COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:794382. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.794382>
43. Guardado-Mendoza R, Garcia-Magaña MA, Martínez-Navarro LJ, et al. Effect of linagliptin plus insulin in comparison to insulin alone on metabolic control and prognosis in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep*. 2022;12(1):536. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04511-1>
44. Zein AFMZ, Raffaello WM. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-IV) inhibitor was associated with mortality reduction in COVID-19 — A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2022;16(1):162-167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.12.008>
45. Abudalo RA, Alqudah AM, Roarty C, Athamneh RY, Grieve DJ. Oxidative stress and inflammation in COVID-19: potential application OF GLP-1 receptor agonists. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(13):6459-6471. doi: https://doi.org/10.26355/eurev_202307_33007
46. Banerjee Y, Pantea Stoian A, Silva-Nunes J, et al. The role of GLP-1 receptor agonists during COVID-19 pandemic: a hypothetical molecular mechanism. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(11):1309-1315. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1970744>
47. Lee JH. Potential therapeutic effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on COVID-19-induced pulmonary arterial hypertension. *Med Hypotheses*. 2022;158:110739. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110739>
48. Ishigaki Y, Strizek A, Aranishi T, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Utilization in Type 2 Diabetes in Japan: A Retrospective Database Analysis (JDDM 57). *Diabetes Ther*. 2021;12(1):345-361. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00977-w>
49. Bray JJH, Foster-Davies H, Salem A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Aug;23(8):1806-1822. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14399>
50. Helmstädter J, Frenis K, Filippou K, et al. Endothelial GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Receptor Mediates Cardiovascular Protection by Liraglutide In Mice With Experimental Arterial Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(1):145-158. doi: <https://doi.org/10.1161/atv.0000615456.97862.30>
51. Wang R, Lu L, Guo Y, et al. Effect of Glucagon-like Peptide-1 on High-Glucose-induced Oxidative Stress and Cell Apoptosis in Human Endothelial Cells and Its Underlying Mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66(2):135-140. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000255>
52. Barale C, Buracco S, Cavalot F, et al. Glucagon-like peptide 1-related peptides increase nitric oxide effects to reduce platelet activation. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1115-1128. doi: <https://doi.org/10.1160/TH16-07-0586>

53. Bułdak Ł, Łabuzek K, Bułdak RJ, et al. Exenatide (a GLP-1 agonist) improves the antioxidative potential of in vitro cultured human monocytes/macrophages. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2015;388(9):905-919. doi: <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1124-3>
54. Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1875-1883. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>
55. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов // *Сахарный диабет.* 2022. — Т. 25. — №1. — С. 27-49. [[Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes mellitus.* 2022;25(1):27-49. (In Russ).]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12873>
56. Markova T, Stas M, Anchutina A. 768-P: Effect of Dulaglutide Therapy Initiation on the Course of Coronavirus Infection and the Dynamics of Inflammatory Markers in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2023;72 (Supplement_1): 768-P. doi: <https://doi.org/10.2337/db23-768-P>
57. Маркова Т.Н., Стас М.С., Анчутина А.А., Чибисова В.В. Оценка влияния инициации терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 на исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией // *Сахарный диабет и ожирение — неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века: сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием.* — Москва, 05–08 сентября 2022 года / ОО «Российская ассоциация эндокринологов»; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. — Москва: Б. и., 2022. — С. 132. [Markova TN, Stas MS, Anchutina AA, Chibisova VV. Assessment of the effect of initiation of therapy with glucagon-like peptide 1 receptor agonists on outcomes in patients with type 2 diabetes hospitalized with coronavirus infection// *Diabetes mellitus and obesity – non-infectious interdisciplinary pandemics of the XXI century: collection of theses IX (XXVIII) of the National Diabetological Congress with international participation, Moscow, 05-08 September 2022 / NGO "Russian Association of Endocrinologists"; FSBI "NMIC of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia.* — Moscow: B. I., 2022. — p. 132] — doi: <https://doi.org/10.14341/Conf05-08.09.22-132>. – EDN YXATUP

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Стас М.С. Влияние инновационных сахароснижающих препаратов на течение и исход COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 174-184. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13106>

TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Stas MS. The impact of innovative glucose-lowering drugs on the course and outcome of COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2024;27(2):174-184. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13106>

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ, УГРОЖАЮЩЕЙ ПОТЕРЕЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ



© О.Н. Бондаренко*, М.В. Ярославцева, Г.Р. Галстян, В.А. Ларина, А.С. Петросян, Н.Г. Мокрышева

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

В статье представлен результат собственного наблюдения за пациентом с неудовлетворительным контролем сахарного диабета (СД) 2 типа в течение длительного периода, осложненным облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, склерозом Менкеберга и хронической ишемией, угрожающей потерей нижней конечности (ХИУПК). Особенностью клинического случая являются осложнения, связанные с развитием регионарной (ангиосомальной) ишемии стопы, а также вариантной анатомией, представленной гипоплазией артерии голени у пациента. Клинические последствия сосудистой кальцификации вследствие длительной декомпенсации углеводного обмена и развития диабетической дистальной полинейропатии (ДДП) привели к ложно-завышенным показателям манжеточной пробы у пациента. Обсуждаются недостатки неинвазивных методов диагностики ишемии конечности и преимущества комплексного применения тестов заболеваний артерий нижних конечностей. С помощью классификации WIFI в зависимости от степени язвенного поражения, степени ишемии и степени инфекции на стопе (Wound, Ischemia and Foot Infection — Рана, Ишемия, Инфекция стопы) представлена тактика ведения пациента. Обосновывается важная роль ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) при визуализации артерий голени и стоп у пациентов с СД. Подчеркивается важное значение мультидисциплинарного подхода в ведении коморбидного пациента с СД 2 типа и ХИУПК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; диабетическая дистальная полинейропатия; склероз Менкеберга, хроническая ишемия, угрожающая потерей нижней конечности; ультразвуковое дуплексное сканирование.

FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENTS OF THE PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC ISCHTMA WITH THREATING LOWER LIMB LOSS

© Olga N. Bondarenko*, Marianna V. Yaroslavceva, Gagik R. Galstyan, Valeria A. Larina, Albina S. Petrosyan, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The article presents the result of our own observation of the patient with a poor control of type 2 diabetes mellitus (DM) for a long period, complicated by obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, Menckeberg's sclerosis and chronic ischemia threatening loss of the lower extremity (CLLI). A feature of the clinical manifestation are complications associated with potentially regional (angiosomal) ischemia of the foot, as well as variant anatomy, represented by hypoplasia of the vascular lower leg in the patient. The clinical consequences of vascular calcification due to long-term decompensation of carbohydrate metabolism and the development of diabetic distal polyneuropathy (DDP) led to falsely high values of the cuff test in the patient. Disadvantages of non-invasive methods for diagnosing limb ischemia and advantages of the complex application of tests for diseases of the arteries of the lower extremities are discussed. Using WIFI classification according to the degree of ulceration, the degree of ischemia, and the degree of infection on the foot (Wound, Ischemia and Foot Infection), the tactics of managing the patient are presented. The important role of ultrasonic duplex scanning (USDS) in the visualization of the arteries of the legs and feet in patients with DM is substantiated. The importance of a multi-disciplinary approach in the management of a comorbid patient with type 2 diabetes and CLTI is emphasized.

KEYWORDS: diabetes mellitus; obliterating atherosclerosis of the lower limb arteries; diabetic distal polyneuropathy, Menckeberg sclerosis; chronic ischemia threatening loss of the lower extremity; ultrasound duplex scanning.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно общепринятому мнению, СД представляет собой тяжелое хроническое, постоянно прогрессирующее заболевание, в основном проявляющееся хронической гипергликемией, которая приводит к развитию микро- и макрососудистых осложнений. Сопутствующее нарушение жирового обмена, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, хроническое неспецифическое воспаление способствуют крайне высокой предрасположенности к развитию атеросклероза.

Пациенты с СД составляют наибольший процент лиц с атеросклеротическим поражением нижних конечностей, определяющим развитие хронической ишемии, угрожающей потерей нижней конечности (ХИУПК). Данное понятие охватывает широкие гетерогенные группы больных с нарушением артериального кровотока разной степени выраженности, которое может замедлять заживление ран и повышать риск ампутации. В связи со склонностью к инфекционному воспалению, развитию диабетической полинейропатии, у больных с ХИУПК необходимо учитывать нарушение параметров перфузии мягких тканей стопы.



Руководствуясь основными клиническими факторами, обуславливающими тяжесть поражения трофических ран в зависимости от степени язвенного поражения, степени ишемии и степени инфекции (Wound, Ischemia and Foot Infection — Рана, Ишемия, Инфекция стопы), руководящий комитет Общества сосудистых хирургов разработал систему классификации патологии артерий нижних конечностей, угрожающей ее потерей. С помощью классификации WIFI возможно стратифицировать риск потери конечности, а также определить тактику лечения в каждом конкретном случае [1, 2, 3].

ХИУПК является результатом множественного поражения дистального артериального русла. При этом в общей популяции по мере прогрессирования атеросклеротического процесса проксимальных сегментов сосудов происходит вовлечение в процесс артерий голени. Однако для пациентов с СД наряду с диффузным окклюзирующим поражением артерий бедренно-подколенного сегмента характерно активное сопутствующее вовлечение в процесс конечных ветвей подколенных артерий с преобладанием протяженных окклюзий. Кроме того, у больных СД с диабетической полинейропатией и хронической почечной недостаточностью (ХПН) наиболее часто наблюдается развитие обызвествления средней оболочки артерий среднего и мелкого калибра — склероза Менкеберга. Данное патологическое состояние у пациентов с СД усугубляет не только течение атеросклероза, но и приводит — вследствие ригидности стенок артерий, — к получению ложнозавышенных результатов манжеточных проб при неинвазивной диагностике ишемии конечности, определяет неблагоприятный исход сосудистых вмешательств, а также является предиктором высокого сердечно-сосудистого риска.

В последние годы установлено, что медиакальциноз ассоциирован с повышенным риском развития хронической почечной недостаточности, заболеванием коронарных артерий, ампутациями, высокой смертностью у больных СД [4, 5] и может развиваться независимо от атеросклероза [6].

Первым, а иногда единственно доступным методом визуализации артерий нижних конечностей обычно является ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС). Основная задача визуализации — определение наличия, степени и тяжести атеросклероза для принятия обоснованного решения о реваскуляризации. Особое внимание при ультразвуковом сканировании у пациентов с СД уделяется осмотру артерий голени и стопы на всем доступном визуализации протяжении, по возможности оценивается кровоток по крупным и мелким артериям стоп в околораневой зоне.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В августе 2022 г. пациент Б. 54 лет поступил в отделение диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ России с СД2.

На момент обращения пациент предъявлял жалобы на наличие длительно незаживающей послеоперационной раны в проекции 5 плюсневой кости правой стопы, снижение температурной и тактильной чувствительности, похолодание, ощущение «ползания мурашек» в обеих стопах.

Из анамнеза известно, что СД2 диагностирован в 2007 г. в возрасте 39 лет на фоне ожирения I степени (индекс массы тела (ИМТ) — $34,7 \text{ кг/м}^2$), во время профилактического осмотра без характерной клинической картины нарушений углеводного обмена. Рекомендации по соблюдению гипокалорийного питания и приему пероральной сахароснижающей терапии (метформин, 1000 мг x 2 раза в день) не соблюдал: регулярно пропускал, а впоследствии самостоятельно отменил прием препарата. В 2014 г., в связи с выраженной декомпенсацией углеводного обмена, эндокринологом по месту жительства инициирована терапия аналогом инсулина человека длительного действия (гларгин 100 Ед/мл). Однако из-за отсутствия регулярного контроля заболевания, бессистемности сахароснижающей терапии с последующей самостоятельной ее отменой пациентом стойких целевых показателей углеводного обмена достичь не удалось.

В 2019 г. — эпизод острой декомпенсации СД с развитием кетоацидоза. В связи с этим экстренно госпитализирован в стационар, где впервые была инициирована базис-болюсная схема инсулинотерапии: гларгин 300 Ед/мл — 42 Ед на ночь, аспарт фиксированными дозами по 6–10 Ед перед основными приемами пищи.

При обследовании впервые диагностирована диабетическая пролиферативная ретинопатия обоих глаз. Проведено 4 сеанса интравитреального введения анти-VEGF препарата в оба глаза. Тогда же впервые диагностирована диабетическая дистальная полинейропатия. Со слов пациента, данных за наличие нефропатии выявлено не было. Скрининг макрососудистых осложнений не проводился. В ходе госпитализации выявлено повышение АД, максимально до 150/90 мм рт.ст. Рекомендована терапия препаратом из группы иАПФ рамиприлом, который впоследствии заменен на периндоприл 2 мг/сутки. ОИМ, ОНМК, эпизоды потери сознания в анамнезе отрицает. Давящие боли за грудиной, снижение толерантности к физической нагрузке не отмечает.

С 2019 г. придерживался гипокалорийного питания с ограничением легкоусвояемых углеводов, затем перешел на систему «интервального голодания». Самоконтроль гликемии с помощью индивидуального глюкометра — до 3 раз в день, суточные показатели — в диапазоне от 6 до 13 ммоль/л.

Настоящее ухудшение — с июня 2022 г., когда после ношения тесной обуви отметил изменение цвета 5 пальца правой стопы. В связи с этим госпитализирован в хирургический стационар по месту жительства, где 06.08.2022 г. выполнена ампутация 5 пальца правой стопы. Проводилась системная антибактериальная терапия, перевязки с антисептическими растворами. При выписке рекомендованы ежедневные перевязки с раствором повидон-йода, пероральная антибиотикотерапия (Амоксиклав 875 мг + 125 мг 2 раза/сут). Пациент соблюдал предписания лечащего врача, однако заживление послеоперационной раны не наступило. В июле того же года отметил образование язвы на втором пальце правой стопы. Лечился самостоятельно с применением растворов антисептиков. В связи с отсутствием положительной динамики в августе 2022 г. госпитализирован в отделение диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ с целью комплексного обследования и выбора тактики лечения.

В соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным с СД (от 2022 г.) проведены лабораторно-инструментальные исследования с целью оценки состояния углеводного, липидного обменов, функции почек и состояния сердечно-сосудистой системы [14].

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

При осмотре масса тела 94,0 кг, рост 178 см (ИМТ — 29,7 кг/м²). Кожный покров чистый. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны. Отеки не определяются. Щитовидная железа при пальпации мягко-эластической консистенции, узловые образования отчетливо не определяются, клинически эутиреоз. Артериальное давление 130/80 мм рт.ст., пульс 90 уд./мин., ЧСС 90 уд./мин. При осмотре патологические пульсации не определяются. Тоны сердца приглушены. При аускультации дыхание везикулярное над всей поверхностью легких. Язык влажный, живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Status localis: кожа стоп теплая, сухая. Правая стопа умеренно отечна. Пульсация на артериях стоп справа снижена, слева сохранена. По данным УЗДГ: кровоток по а. dorsalis pedis — коллатеральный компенсированный, по а. tibialis posterior — магистрально-измененный. Вибрационная чувствительность справа и слева — на уровне тибиальной бугристости 0-1 УЕ, тактильная и температурная чувствительность отсутствуют, рефлекс Ахиллова сухожилия снижен. 5 палец ампутирован. Некротическая рана в передне-латеральной области стопы. В дне раны зондируются костные структуры, отделяемое гнойно-геморрагическое скудное. Поверхностная язва на тыльной поверхности 2 пальца правой стопы (рис. 1).

По результатам лабораторных исследований

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) — 9%. В общем анализе крови: лейкоциты — $6,3 \times 10^9$ кл/л, гемоглобин — 142 г/л. В биохимическом анализе крови: ЛПНП — 4,7 ммоль/л, триглицериды — 2,6 ммоль/л, креатинин — 49,8 ммоль/л. рСКФ по СКД EPI: 132,4 мл/мин/1,73 м² до рентгенэндоваскулярного вмешательства, после вмешательства: креатинин — 138,5 ммоль/л, рСКФ по СКД EPI — 46 мл/мин/1,73 м². Анализ разовой порции мочи на микроальбуминурию: альбумин/креатинин — 1,25 мг/ммоль.

УЗДС артерий нижних конечностей

Закключение: атеросклероз магистральных артерий нижних конечностей. Эхографические признаки склероза Менкеберга (рис. 2а).

Справа: общая подвздошная и наружная подвздошная артерии (ОПА и НПА) — проходимы, стеноз 20–25% за счет мелких кальцинированных атеросклеротических бляшек (АСБ) по передней и задней стенкам. Общая бедренная артерия и глубокая артерия бедра (ОБА и ГАБ) — проходимы, перед бифуркацией ОБА и в устье ГАБ — циркулярная гиперэхогенная АСБ, стеноз 30%.



Рисунок 1. Внешний вид стопы при поступлении в стационар.

Поверхностная бедренная артерия (ПБА) — в устье циркулярная гиперэхогенная АСБ, стеноз 20%, на протяжении по передней и задней стенкам диффузные АСБ, стеноз 30–40%. Стеноз подколенной артерии и тibiоперонеального ствола (ПКА и ТПС) до 30%. Задняя большеберцовая артерия и малоберцовая артерия (ЗББА и МБА) — визуализируется диффузное относительно равномерное повышение эхогенности сосудистой стенки в сочетании с утратой дифференцировки на слои. На всем протяжении — полисегментарное циркулярное обызвествление сосудистой стенки. По передней и задней стенкам лоцируются диффузные гиперэхогенные кальцинированные включения, мелкие кальцинированные АСБ, стенозы в верхней трети голени 50%, в средней и нижней трети голени — локальные стенозы до 80–90%. ЛСК по ЗББА 51 см/с в н/3 голени (рис. 2б). Передняя большеберцовая артерия (ПББА) — в устье и частично в верхней трети голени проходима, дистальнее ствол артерии не определяется (гипоплазия). Тыльная артерия стопы (ТАС) фрагментарно окклюзирована, кровоток коллатеральный, компенсированный, ЛСК — 88,6 см/с (рис. 2в). Латеральная подошвенная артерия (ЛПА) фрагментарно окклюзирована, кровоток коллатеральный, компенсированный, ЛСК — 43 см/с (рис. 2г). Кровоток по мелким артериям стоп: кровоток в 3–4-м межфаланговых промежутках (в области раны) по тыльным плюсневым (ТПА) и подошвенным плюсневым (ППА) артериям коллатеральный декомпенсированный, ЛСК — 21–22 и 14–15 см/с (рис. 2 д-е).

Таким образом, прицельное УЗДС в околораневой зоне позволило выявить значимое нарушение

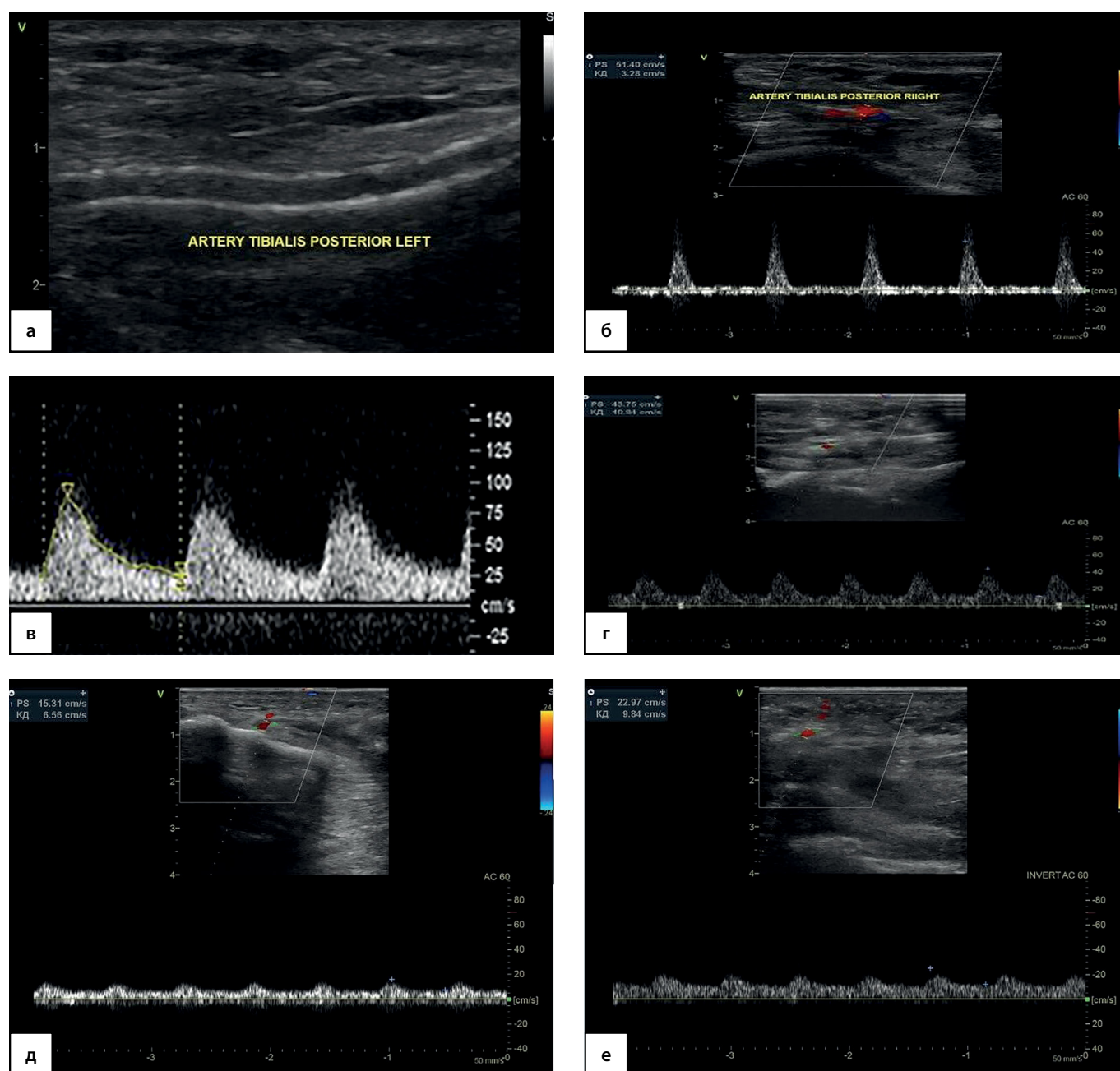


Рисунок 2. Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей при поступлении.

а — выраженный кальциноз сосудистой стенки задней большеберцовой артерии правой нижней конечности. В-режим;
 б — магистрально-измененный кровоток по задней большеберцовой артерии, линейная скорость кровотока — 51 см/с. Режим цветового доплеровского картирования, дополненный доплерографией;
 в — коллатеральный компенсированный кровоток по тыльной артерии стопы, линейная скорость кровотока — 88,6 см/с. Режим доплерографии;
 г — коллатеральный компенсированный кровоток по латеральной подошвенной артерии, линейная скорость кровотока — 43 см/с. Режим цветового доплеровского картирования, дополненный доплерографией;
 д — коллатеральный декомпенсированный кровоток по тыльным плюсевым артериям в 4-м плюсовом промежутке, линейная скорость кровотока — 14–15 см/с. Режим цветового доплеровского картирования, дополненный доплерографией;
 е — коллатеральный декомпенсированный кровоток по подошвенным плюсевым артериям в 4-м плюсовом промежутке, линейная скорость кровотока — 21–22 см/с. Режим цветового доплеровского картирования, дополненный доплерографией.

кровотока у нашего больного в зоне интереса. Полученные выводы необходимо подтвердить методами оценки перфузии мягких тканей стопы.

Транскутанная оксиметрия: в стандартной точке — 1-й межплюсневый промежуток T_{spO_2} — 32 мм рт.ст. и в нестандартной точке — на латеральной поверхности переднего отдела тыла стопы T_{spO_2} — 12 мм рт.ст. Полученный результат в стандартной точке интерпретируется как удовлетворительный в условиях инфекционного воспаления и требует повторной оценки после

разрешения отека и инфекции на стопе. Показатель в области, окружающей рану, резко отклоняется от пограничных для критической ишемии значений и указывает на резкое снижение перфузии в ране у обследуемого пациента.

Расчет ЛПИ: по ТАС — 1,3, по ЗББА — 1,4. Показатели означают повышенную ригидность артериальной стенки в результате атеросклеротической и неатеросклеротической (склероз Менкеберга) кальцификации сосудов.



Рисунок 3. Рентгенограмма. Остеомиелит головок 4 и 5 плюсневых костей.

Рентгенография правой стопы (рис. 3).

Заключение: определяется состояние после ампутации 5 пальца (фаланг). Остеомиелит головок 4 и 5 плюсневых костей.

Отмечаются признаки диффузного остеопороза, кистозно-фиброзной перестройки костей предплюсны, эпиметафизов косточек плюсны, фаланг, признаки деформирующего артроза в межфаланговых суставах, в 1-м плюснефаланговом суставе, в суставе Лисфранка. Экзостоз ногтевой фаланги 1 пальца по медиальной поверхности. Сосуды правой стопы обызвествлены. Раневой дефект мягких тканей в проекции 5 плюсневой кости. Кальциноз плюсневых и пальцевых артерий. Мягкие ткани отечны и неоднородны.

Электрокардиологическое исследование

Заключение: синусовый ритм с ЧСС 68 в минуту. Отклонение ЭОС влево. Ишемических изменений нет.

Эхокардиографическое исследование

Заключение: склероз створок аортального клапана. Размер камер сердца в норме. Концентрическое ремоделирование ЛЖ, нарушения локальной кинетики нет. Глобальная систолическая функция в норме. ДКГ: диастолическая дисфункция 1 степени. Митральная регургитация — незначительной степени. Трикуспидальная регургитация — незначительной степени. СДЛА в норме.

Посев на аэробную и факультативно-анаэробную бактериальную флору с определением чувствительности к расширенному спектру антибиотиков (мазок/отделяемое раны)

При посеве выделены: *Enterococcus faecalis* 10 000 000 КОЕ/мл.

Заключение: в исследуемом биоматериале обнаружен рост условно-патогенной микрофлоры в диагностически значимом количестве. Установлена чувствительность к левофлоксацину, линезолиду, ампициллину, ципро-

флоксацину, нитрофурантоину, тигециклину, ванкомицину. Устойчив к тейкопланину.

На основании клинико-лабораторного обследования установлен клинический диагноз:

Основное заболевание: сахарный диабет 2 типа.

Осложнения основного заболевания: диабетические микроангиопатии: пролиферативная диабетическая ретинопатия. Состояние после интравитреального введения анти-VEGF (OU) от 2019 г. Нефропатия смешанного генеза (гипертоническая, диабетическая). ХБП С3а. Артериальная гипертензия 2 степени (с достижением 1 ст.), риск ССО 3. Дистальная диабетическая полинейропатия, сенсомоторная форма.

Диабетические макроангиопатии: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Ампутация 5 пальца правой стопы от 06.08.2022 г. Хронический остеомиелит головок 4, 5 плюсневых костей. Синдром диабетической стопы, нейро-ишемическая форма. Некротическая рана правой стопы. Wagner 3. WIFI 2-3-2. Язвенный дефект 2 пальца правой стопы, Wagner I. WIFI 1-3-0.

Сопутствующие заболевания: дислипидемия.

Индивидуальные цели лечения: HbA_{1c} <7,5%, глюкоза плазмы натощак/перед едой/на ночь/ночью <7,5 ммоль/л, глюкоза плазмы через 2 часа после еды <10 ммоль/л.

Стационарное лечение (этапы)

Основываясь на полученных данных лабораторно-инструментальных исследований, принято решение о проведении комплексного лечения, включающего в себя в первую очередь многоэтапное хирургическое вмешательство, коррекцию пищевого поведения и сахароснижающую терапию, а также многокомпонентную кардиоваскулярную терапию.

I. 19.08.2022 г. выполнен первый этап хирургического лечения — экзартикуляция 4 пальца правой стопы, резекция головок 4, 5 плюсневых костей, хирургическая обработка раны. В послеоперационном периоде проводились системная антибактериальная терапия и ежедневные перевязки с антисептическими растворами, разгрузка правой стопы с помощью кресла-каталки (рис. 4).



Рисунок 4. Состояние после экзартикуляции 4 пальца правой стопы от 06.08.22 г., резекции головок 4 и 5 плюсневых костей от 19.08.22 г.

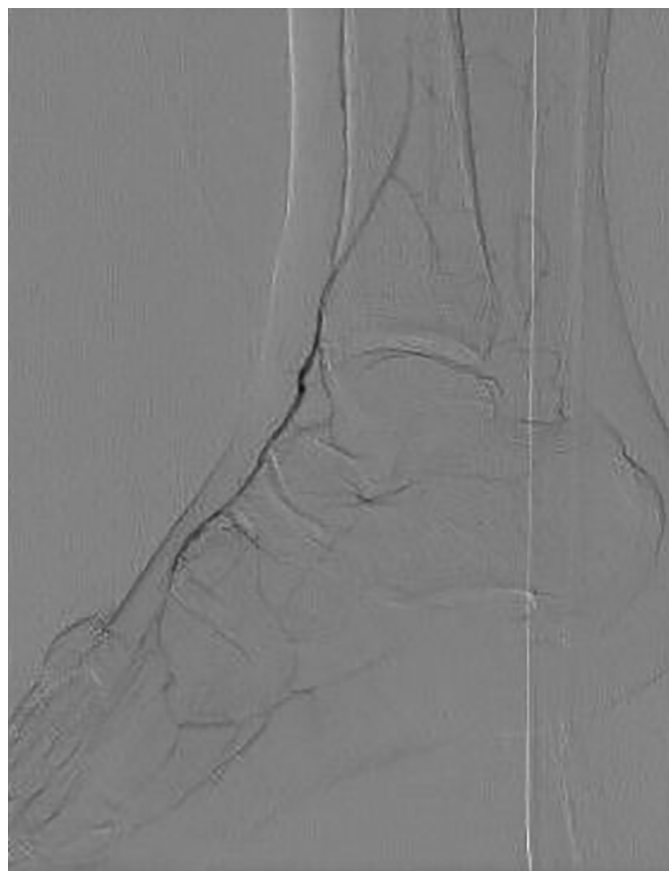


Рисунок 5. Интраоперационная рентгеноконтрастная ангиография до механической реканализации и баллонной ангиопластики в боковой проекции (медленное и слабое заполнение контрастом артерий стопы), боковая проекция.

II. 25.08.2022 г.

IIa. С целью профилактики контраст-индуцированной нефропатии пациенту выполнена интраоперационная карбоксиангиография, не требующая введения йодосодержащего контраста или его незначительного количества, обычно до 20 мл (рис. 5):

- правые ПБА, подколенная артерия — без значимых сужений;
- множественные стенозы МБА, ЗББА — до 80%; субокклюзия латеральной подошвенной артерии;
- ТАС формируется из МБА — стеноз в средней трети до 80–90%.

IIб. 25.08.2022 г. Следующим этапом пациенту выполнена баллонная ангиопластика правых МБА, ТАС, ЗББА; механическая реканализация, баллонная ангиопластика правой ЛПА. В качестве профилактики контраст-индуцированной нефропатии проводилась парентеральная инфузия физиологического раствора.

После реваскуляризации правой нижней конечности восстановлен магистральный кровоток в стопе по МБА, заполняющей ТАС, ЗББА (рис. 6а, 6б).

При контрольном УЗИ артерий 29.08.2022 г. отмечено восстановление кровотока по ЗББА, ЛПА, МБА и ТАС с остаточными стенозами по артериям голени до 50–60%. Регистрируется магистральный кровоток по ТАС, восстановление просвета и магистрально-измененного кровотока по ЛПА, а также по тыльным и подошвенным плюсневым артериям



Рисунок 6. Рентгеноконтрастная ангиография артерий правой нижней конечности до и после реваскуляризации.

а — контрольная рентгеноконтрастная ангиография после механической реканализации и баллонной ангиопластики в прямой проекции (оптимальная визуализация артерий стопы);
б — контрольная рентгеноконтрастная ангиография после механической реканализации и баллонной ангиопластики в боковой проекции (оптимальная визуализация артерий стопы).

в 3–4 межфаланговых промежутках с оптимальной визуализацией их просвета (рис. 7).

В стационаре пациенту проведена коррекция пищевого поведения и сахароснижающей терапии в течение дня, на фоне которой отмечались стойкие целевые показатели гликемии. Учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и необходимость эндоваскулярной операции, проводилась многокомпонентная кардиоваскулярная терапия (гипотензивная, гиполипидемическая, двойная антиагрегантная терапия). Назначена системная антибактериальная терапия в связи с инфекционным

воспалением на стопе, согласно результатам посева на аэробную и факультативно-анаэробную бактериальную флору с определением чувствительности к антибиотикам, обезболивающая терапия, ежедневные перевязки раны, разгрузка правой стопы с помощью кресла-каталки.

Медикаментозная терапия:

- инсулин гларгин 300 Ед/мл 45 Ед подкожно в бедро в 22:00;
- инсулин аспарт по 10–15 Ед за 5–10 мин до еды подкожно в живот под контролем гликемии и количества хлебных единиц;

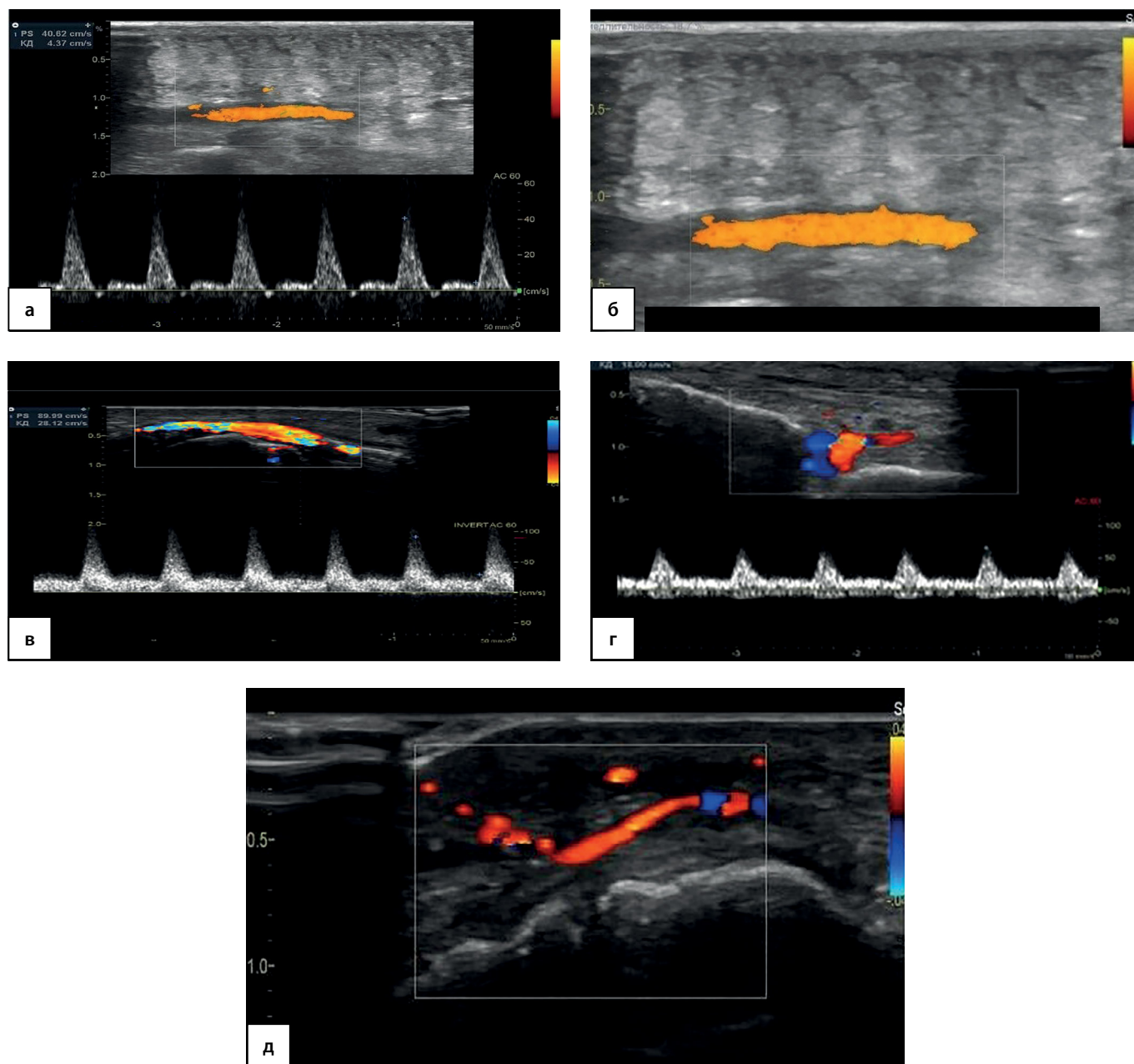


Рисунок 7. Контрольное ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей.

а — Магистральный кровоток с низким периферическим сопротивлением по тыльной артерии стопы, прирост пиковой систолической скорости кровотока — с 56 до 89 см/с. Режим цветового доплеровского картирования, дополненный доплерографией.

б — Латеральная подошвенная артерия, равномерное окрашивание просвета. Режим энергетического доплеровского картирования, дополненный доплерографией.

в — Магистральный кровоток по латеральной подошвенной артерии, пиковая систолическая скорость кровотока — 40 см/с. Режим энергетического доплеровского картирования, дополненный доплерографией.

г — Магистрально-измененный кровоток по тыльной плюсневой артерии в 4-м плюсневом промежутке, прирост пиковой систолической скорости кровотока — с 15 до 66 см/с. Режим цветового доплеровского картирования, дополненный доплерографией.

д — Подошвенная плюсневая артерия в 4-м плюсневом промежутке после реваскуляризации. Режим цветового доплеровского картирования.

- аторвастатин 20 мг после ужина внутрь ежедневно;
- ацетилсалициловая кислота 100 мг после ужина внутрь ежедневно;
- клопидогрел 75 мг после ужина внутрь не менее 6 месяцев;
- левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки внутривенно 14 дней;
- метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки внутривенно 14 дней;
- периндоприл 4 мг утром ежедневно.

Исход и результаты последующего наблюдения

В сентябре 2022 г. больной был повторно госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ с жалобами на незаживающую рану правой стопы после ампутации 4, 5 пальцев с головками плюсневых костей. 23.09.2022 г. выполнена хирургическая обработка и пластика раны местными тканями (рис. 8а). При выписке из стационара рекомендована разгрузка конечности с помощью терапевтической ортопедической обуви для переднего отдела стопы, ежедневные перевязки с растворами антисептиков до полной эпителизации послеоперационной раны, динамическое наблюдение хирурга по месту жительства, снятие швов через 12 дней после операции. Полное заживление послеоперационной раны достигнуто через 5 недель после операции (рис. 8б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Значение гликемического контроля на ранних стадиях заболевания, так называемая метаболическая память [9], показано во многих клинических рандомизированных исследованиях: ACCORD [10], ADVANCE [11], VADT [12]. Интересно, что данный феномен проявляется только через достаточно длительный период наблюдения, особенно это касается макрососудистых осложнений, что было продемонстрировано в более поздних исследованиях EDIC [13] и VADT [13] для пациентов с СД1 и СД2 соответственно. Такой отсроченный эффект первичного неудовлетворительного метаболического контроля во многом сформировал прогноз осложнений у нашего пациента. Обращает внимание наличие множественных факторов риска микро- и макрососудистых осложнений СД в представленном клиническом случае, таких как хроническая гипергликемия, дислипидемия, гипертоническая болезнь, пролиферативная диабетическая ретинопатия, потребовавшая интравитреальной анти-VEGF терапии, ХБП, дистальная диабетическая полинейропатия, а также облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ассоциированный с хронической ишемией, угрожающей потерей левой нижней конечности.

Интересно, что основные предикторы риска атеросклероза, такие как возраст, СД, АГ, дислипидемия и курение, в то же самое время могут способствовать развитию



Рисунок 8. Состояние раны правой нижней конечности: а — на 2-е сутки после операции, б — через 5 недель после операции.

и ускорению кальцификации сосудов. Нетрадиционными индукторами медиакальциноза считают специфические для ХБП факторы, а в случае длительного течения СД в процесс вовлекаются диабетическая дистальная полинейропатия и диабетическая автономная нейропатия.

Диабетическая нефропатия у больного клинически проявилась снижением фильтрационной функции почек, что в итоге привело к развитию ХБП 3а стадии, сопутствующей артериальной гипертензии, требующей медикаментозной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента.

Как показано в нашей работе, у пациента с большой длительностью СД и неудовлетворительным контролем гликемии диагностирован значимый неврологический дефицит (симметричное снижение вибрационной, тактильной, температурной чувствительности, снижение рефлекса Ахиллова сухожилия), свидетельствующий о наличии сенсомоторной периферической полинейропатии. Обращает внимание кальциноз плюсовых и пальцевых артерий стопы на дооперационной рентгенограмме, а также эхографические признаки склероза Менкеберга, что характерно для больных с тяжелой формой полинейропатии, включая пациентов с ХБП. Выраженность медиакальциноза у описываемого пациента находит отражение в результатах манжеточной пробы. Так, значение ЛПИ, проводимого с целью диагностики тяжести ишемии конечности, превышает ожидаемые цифры и составляет по ТАС 1,3, по ЗББА — 1,4. Таким образом, полученные результаты ассоциированы со значимой кальцификацией сосудистой стенки артерий голени, однако не исключают при этом ишемии мягких тканей конечности. Кроме того, гипестезия нижних конечностей у нашего пациента с полинейропатией и ХИУПК объясняет высокий болевой порог и сниженную потребность в терапии опиоидными анальгетиками.

У пациентов с СД и ригидностью сосудов, обусловленной диабетической полинейропатией и/или ХПН, результат ЛПИ может быть нормальным или аномально завышен до 1,4 и более. В таких случаях необходимы уточняющие методы диагностики ишемии — измерение ППИ, T_{spO_2} , доплерография. В ряде ситуаций измерение пальцевого систолического давления невозможно или получаемые показатели также завышены. Например, медиакальциноз может распространяться на пальцевые артерии, особенно при тяжелой диабетической полинейропатии, как у нашего пациента, а также при сопутствующей ХПН. Манжеточные пробы при верификации ишемии конечности у пациентов с ХИУПК, сопутствующей диабетической полинейропатией и ХПН, во многих случаях малоинформативны. Необходимо применять альтернативные неинвазивные тесты. Известно, что показатели чрескожного насыщения кислородом (T_{spO_2}) менее 30 мм рт.ст. указывают на наличие критической ишемии конечности. В нашем клиническом случае у пациента с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы околоцелое значение показателя транскутанной оксиметрии в стандартной точке измерения на тыле стопы — 32 мм рт.ст., что соответствует умеренной ишемии конечности. Однако необходимо принимать во внимание факт наличия инфекционного воспаления на стопе, который может ложно занижать результаты исследования. Тем не менее при оценке T_{spO_2} в околораневой зоне показатель чре-

скожного насыщения кислородом составляет 12 мм рт.ст, что неоспоримо указывает на резкое снижение перфузии тканей в зоне интереса. Коллатеральный тип кровотока по ТАС позволил заподозрить наличие нарушения кровотока у нашего пациента при выполнении УЗДГ. Согласно классификации WIFI, с учетом инфекционного воспаления, наличия остеомиелита головок 4, 5 плюсовых костей, по данным рентгенологической картины и тяжести ишемии, у нашего пациента диагностировано состояние раневого дефекта WIFI 2-3-2. Учитывая высокий риск потери конечности в течение 1 года по системе WIFI и абсолютные показания к проведению хирургическому лечению, был спланирован пациентоориентированный подход в лечении обследуемого больного.

Примечательно, что результаты комплексного обследования в нашем клиническом случае отражают нарушение артериального кровотока в стопе, обусловленного не только атеросклеротическим поражением сосудистой стенки, но и морфологическими изменениями, обусловленными медиакальцинозом. Так, склероз Менкеберга, а именно кальциноз средней оболочки сосудистой стенки, препятствует компенсаторному ремоделированию артерий в ответ на рост атеромы, согласно эффекту Главова С. [15], в связи с чем происходит сужение просвета сосудов, что ускоряет прогрессирование заболевания и повышает риск развития ишемии конечности. В целом совокупность полученных данных не оставляет сомнений в наличии дефицита кровотока в ране у обследуемого больного и требует визуализации периферических артерий с целью последующего восстановления кровотока. Пациенту было выполнено УЗДС. Выявлены гемодинамически незначимые стенозы артерий бедренно-подколенного сегмента и окклюзирующие поражения в берцово-стопном сегменте. Важно подчеркнуть необходимость детального сегментарного обследования артерий голени, крупных и мелких артерий стоп у больных СД. По нашим наблюдениям [16, 17, 18] и результатам исследования итальянского хирурга Феррарези Р. и соавт. [19], у пациентов с СД и ХИУПК в 70% случаев встречаются гемодинамически значимые стенозы и окклюзии артерий стоп.

В работе Феррарези Р. и соавт. [19] было показано, что в развитии ХИУПК и трофических поражений у больных СД ведущую роль играет неудовлетворительный кровоток по мелким артериям стоп, к которым относятся артерии предплюсны, плюсны, подошвенная дуга, пальцевые артерии и пяточные коллатеральные сосуды, являющиеся продолжением крупных артерий стоп: подошвенных и тыльной.

При этом исследованию кровотока у пациентов с СД дистальнее лодыжек обычно отводится незначительное внимание или оценка проходимости на уровне средних и особенно мелких артерий стоп не проводится.

Одной из патологических особенностей состояния кровотока в данном клиническом случае является диагностированная при УЗДС и транскутанной оксиметрии регионарная (ангиосомальная) модель ишемии стопы. У пациента выявлены гемодинамически значимые стенозы ПББА и ЗББА, а также крупных и мелких артерий стоп (ТАС, ЛПА, подошвенных и тыльных плюсовых артерий), что сопровождалось также критическим снижением ЛСК в их бассейне, включая околораневую область.

Так, в околораневой зоне ЛСК по тыльной плюсневой артерии в IV межфаланговом промежутке составила 15 см/с, по подошвенной плюсневой артерии — 22 см/с (норма более 30 см/с). Локальное снижение перфузии мягких тканей стопы, подтвержденное данными транскutánной оксиметрии, длительным незаживлением раневого дефекта у нашего пациента позволило диагностировать регионарную (ангиосомальную ишемию) и определить показания к реваскуляризации конечности без проведения диагностической рентгенконтрастной ангиографии (РКАГ). Данные УЗДС были подтверждены впоследствии при выполнении интраоперационной РКАГ, при которой получено слабое контрастирование описываемых артерий стопы.

Второй из особенностей нашего исследования, подтвержденной как данными УЗДС, так и результатами интраоперационной ангиографии, является наличие вариантной анатомии у пациента — гипоплазия ПББА левой голени. При этом ТАС является продолжением МБА, формируя подошвенную артериальную дугу при участии латеральной подошвенной артерии. По данным литературы, при проведении эндоваскулярных и открытых хирургических вмешательств необходимо учитывать возможность нарушения ветвления подколенной артерии, которое встречается в 7,8% случаев, а также варианты гипоплазии и аплазии передней и задней большеберцовой артерии, что может влиять на исход оперативного вмешательства [20].

После проведения механической реканализации и баллонной ангиопластики у нашего больного достигнуто восстановление просвета пролеченных целевых артерий, а также оптимальное контрастирование сосудов при контрольной РКАГ. Пациенту выполнена двухэтапная хирургическая обработка раны с последующей ее пластикой и успешным заживлением. В дальнейшем рекомендовано ношение сложной диабетической ортопедической обуви, наблюдение специалиста «Диабетическая стопа», ортопеда, кардиолога, офтальмолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обследовании пациента с большой длительностью СД2, неудовлетворительным контролем гликемии и микрососудистыми осложнениями заболевания, такими как диабетическая полинейропатия и ХБП, диагностирован облитерирующий атеросклероз дистальных отделов артерий нижних конечностей в сочетании с выраженным склерозом Менкеберга.

Система классификации патологии артерий нижних конечностей, угрожающей ее потерей WIFI (Wound, Ischemia

and Foot Infection — Рана, Ишемия, Инфекция стопы), позволяет стратифицировать риск потери конечности, а также определить тактику лечения в конкретном случае.

Особое значение при УЗДС артерий нижних конечностей у больных СД и ХИУПК, как было показано в нашем клиническом случае, необходимо уделять берцово-стопному сегменту и оценке гемодинамических показателей кровотока по крупным и мелким артериям стоп с учетом локализации раны.

УЗДС в сочетании со стандартными методами оценки микроциркуляции, имеющими ряд ограничений, может быть дополнительным инструментом в оценке тяжести ишемии конечности, включая региональную (ангиосомальную) ишемию стопы, в определении показаний и исходов реваскуляризации у пациентов с СД и ХИУПК.

УЗДС при условии достаточно высоких навыков специалиста может использоваться для диагностики вариантной анатомии — особенностей ветвления подколенной артерии, а также вариантов гипоплазии и аплазии артерий голени.

Междисциплинарный подход к диагностике и лечению пациента с участием специалистов разных профилей (эндокринолог, сосудистый хирург, гнойный хирург, специалист функциональной диагностики, ортопед), как было представлено, может способствовать сохранению опорной функции конечности.

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.

Согласие пациента. От пациента получено добровольное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

Участие авторов. Бондаренко О.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Ярославцева М.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Галстян Г.Р. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Ларина В.А., Петросян А.С. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; 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. Larch E, Minar E, Ahmadi R, et al. Value of color duplex sonography for evaluation of tibioperoneal arteries in patients with femoropopliteal obstruction: a prospective comparison with anterograde intraarterial digital subtraction angiography. *J Vasc Surg.* 1997;25(4):629-636. doi: [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(97\)70288-x](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(97)70288-x)
2. Ye W, Liu CW, Ricco JB, et al. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aortoiliac lesions. *J Vasc Surg.* 2011;53(6):1728-1737. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.02.005>
3. Deloose K, Bosiers M, Callaert J, et al. Primary stenting is nowadays the gold standard treatment for TASC II A & B iliac lesions: the definitive MISAGO 1-year results. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2017;58(3):416-421. doi: <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.17.08303-3>
4. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, et al. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia.* 1988;31(1):16-23. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00279127>
5. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, et al. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(8):978-983. doi: <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.8.978>

6. Edmonds ME. Medial arterial calcification and diabetes mellitus. *Z Kardiol*. 2000;89 Suppl 2:101-104. doi: <https://doi.org/10.1007/s003920070107>
7. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, et al. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia*. 1993;36(7):615-621. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00404070>
8. Chantrelau E, Lee KM, Jungblut R. Association of below-knee atherosclerosis to medial arterial calcification in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;29(3):169-172. doi: [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(95\)01126-9](https://doi.org/10.1016/0168-8227(95)01126-9)
9. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Терапевтический архив*. — 2015. — Т. 87. — №10. — С. 4–10. [Dedov II, Shestakova MV. The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(10):410. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>
10. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-2559. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
11. Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
12. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):1028] [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009;361(10):1024-5]. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-139. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
13. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №S1. — С.1–235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
15. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316(22):1371-1375. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198705283162204>
16. Бондаренко О.Н., Аюбова Н.Л., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Дооперационная визуализация периферических артерий с применением ультразвукового дуплексного сканирования у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т.16. — № 2. — С.52–61. [Bondarenko ON, Ayubova NL, Galstyan GR, Dedov II. Preoperative visualization of peripheral arteries with duplex ultrasonography in patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(2):52-61. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3756>
17. Джемилева З.Н. Хроническая ишемия нижних конечностей у больных сахарным диабетом: сравнительный анализ методов оценки кровообращения до и после реваскуляризации. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. — Москва; 2022. [Dzhemilova ZN. Hronicheskaja ishemija nizhnih konechnostej u bol'nyh saharnym diabetesom: sravnitel'nyj analiz metodov ocenki krovoobrashhenija do i posle revaskuljarizacii. [dissertation] Moscow; 2022. (In Russ.)]
18. Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Особенности клинического течения критической ишемии нижних конечностей и роль эндоваскулярной реваскуляризации у больных сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т.18. — №3. — С.57–69. [Bondarenko ON, Galstyan GR, Dedov II. The clinical course of critical limb ischaemia and the role of endovascular revascularisation in patients with diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(3):57-69. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2015357-69>
19. Ferraresi R, Palena LM, Mauri G, Manzi M. Interventional Treatment of the Below-the-Ankle Peripheral Artery Disease. In: *PanVascular Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014:1-23. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-37393-0_135-1
20. Kim D, Orron DE, Skillman JJ. Surgical significance of popliteal arterial variants. A unified angiographic classification. *Ann Surg*. 1989;210(6):776-781. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-198912000-00014>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бондаренко Ольга Николаевна**, к.м.н., в.н.с. [**Olga N. Bondarenko**, MD, PhD, leading research associate]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2654-9451>; e-mail: Bondarenko.Olga@endocrincentr.ru

Ярославцева Марианна Викторовна, к.м.н., ст.н.с. [Marianna V. Yaroslavceva, MD, PhD, senior researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3797-9788>; e-mail: mariannaya79@mail.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.ru

Ларина Валерия Александровна, клинический ординатор [Valeria A. Larina, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1934-5079>; e-mail: 105525516@mail.ru

Петросян Альбина Сергеевна, клинический ординатор [Albina S. Petrosyan, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9194-1302>; e-mail: Albinessa_p@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, чл.-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:

Бондаренко О.Н., Ярославцева М.В., Галстян Г.Р., Ларина В.А., Петросян А.С., Мокрышева Н.Г. Особенности диагностики и лечения пациента с сахарным диабетом и хронической ишемией, угрожающей потерей нижней конечности // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №2. — С. 185-195. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13038>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondarenko ON, Yaroslavceva MV, Galstyan GR, Larina VA, Petrosyan AS, Mokrysheva NG. Features of diagnostics and treatments of the patient with type 2 diabetes mellitus and chronic ischtmia with threatening lower limb loss. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(2):185-195. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13038>

