

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

# Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 27  
выпуск 3 (2024)

научно-практический  
медицинский журнал



**ЭНЦ** Эндокринологический  
научный центр



РОССИЙСКАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

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

**УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:**

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

**«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:**

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

**ИНДЕКСАЦИЯ:**

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

**Рекомендован ВАК**

(приравнен к изданиям категории K1)

Q3 (Scopus)

Импакт-фактор РИНЦ 2022

**2,492****КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

**Адрес:** 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11  
**E-mail:** journal@rae-org.ru  
**WEB:** www.endojournals.ru  
**Телефон:** +7 (495) 668-2079 доб.6004  
**Факс:** +7 (499) 124-6203

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»  
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

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

Сдано в набор 03.05.2024 г.  
Подписано в печать 03.07.2024 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-rf.ru>  
**T20795** – подписной индекс

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

# Сахарный диабет

**Том 27, №3****Май-Июнь****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)  
BATTELINO 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 2023	<b>1.90*</b>
	SJR 2023	<b>0.214</b>
	SNIP 2023	<b>0.629</b>

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

**EDITORIAL CONTACT**

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

**E-mail:** journal@rae-org.ru

**WEB:** www.endojournals.ru

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

**Fax:** +7 (499) 124-6203

**PRINTING HOUSE**

LLC "Typography "Printing master"

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

**SUBSCRIPTION**

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

**T20795** - subscription index

**PUBLICATION ETHICS**

The journal is compliant with publication ethics standards by:

**ICMJE** – International Committee of Medical Journal Editors

**WAME** – World association of medical editors

**COPE** – Committee on publication ethics

**ORI** – The office of research integrity

**CSE** – Council of science editors

**EASE** – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

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

# Diabetes Mellitus

**Vol. 27 Issue 3**

**May-June**

**2024**

## BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

**EDITOR-in-CHIEF**

DEDOV I.I., MD, PhD, Professor, Member of RAS\* (Moscow, Russia)

**DEPUTY EDITOR-in-CHIEF**

SHESTAKOVA M.V., MD, PhD, Professor, Member of RAS\* (Moscow, Russia)

**SCIENCE EDITOR**

SMIRNOVA O.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**MANAGING EDITOR**

SHAMKHALOVA M.Sh., MD, PhD, (Moscow, Russia)

**EDITORIAL COUNCIL**

AMETOV A.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

ANTSIFEROV M.B., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

AVOGARO A., MD, PhD, Professor (Padova, Italy)

BARANOV A.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS\* (Moscow, Russia)

BARDIMOVA T.P., MD, PhD, Professor (Irkutsk, Russia)

BATTELINO T., MD, PhD (Ljubljana, Slovenia)

BERSTEIN L.M., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)

BONDAR I.A., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)

DEMIDOVA T.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

DOGADIN S.A., MD, PhD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)

GALSTYAN G.R., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

GUSEV E.I., MD, PhD, Professor, Member of RAS\* (Moscow, Russia)

KARPOV R.S., MD, PhD, Professor, Member of RAS\* (Tomsk, Russia)

KARPOV Yu.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

KHALIMOV Yu.Sh., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)

KLIMONTOV V.V., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)

KURAEVA T.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

LEVIT Sh., M.D., PhD (Hadera, Israel)

LIPATOV D.V., MD, PhD (Moscow, Russia)

MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS\* (Moscow, Russia)

MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

MOKHORT T.V., MD, PhD, Professor (Minsk, Belarus)

NELAEVA A.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)

NOSIKOV V.V., Doctor in Biology, Professor (Moscow, Russia)

PALTSEV M.A., MD, PhD, Member of RAS\* (Moscow, Russia)

PETERKOVA V.A., MD, PhD, Prof., Member of RAS\* (Moscow, Russia)

PETUNINA N.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

RASA I., MD, Lecturer (Riga, Latvia)

STAROSTINA E.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)

VALEEVA F.V., MD, PhD, Professor (Kazan, Russia)

VOROBYEV S.V., MD, PhD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)

ZALEVSKAYA A.G., MD, PhD, Associate Professor (Saint-Petersburg, Russia)

# СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	ORIGINAL STUDIES
<p>М.Б. Анциферов, О.Н. Котенко, Ж.Д. Кобалава, Т.Ю. Демидова, Т.Н. Маркова, В.В. Толкачева, Л.Ю. Моргунов, А.В. Андреева, Е.Ю. Пашкова, М.Р. Хазиахметова, Е.С. Самбурова, С.Г. Ведяшкина, А.М. Мкртумян, Н.А. Петунина, А.Н. Серебров, Т.М. Деева, А.Ю. Караева</p> <p><b>ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В МНОГОПРОФИЛЬНЫЕ СТАЦИОНАРЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (КРЕДО)</b></p> <p style="text-align: right;"><b>204</b></p>	<p>Antsiferov M.B., Kotenko O.N., Kobalava Z.D., Demidova T.Y., Markova T.N., Tolkacheva V.V., Morgunov L.Y., Andreeva A.V., Pashkova E.Y., Khaziakhmetova M.R., Samburova E.S., Vedyashkina S.G., Mkrtyunyan A.M., Petunina N.A., Serebrov A.N., Deeva T.M., Karaeva A.Y.</p> <p><b>PREVALENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES ADMITTED TO MULTIDISCIPLINARY HOSPITALS: RESULTS OF A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL MULTICENTER STUDY (CREDO)</b></p>
<p>К.Р. Мавлянова, Ю.Ф. Семёнова, Н.Б. Орлов, В.В. Климонтов</p> <p><b>МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ И УРОВНИ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: АССОЦИИИ СО ВРЕМЕНЕМ В ДИАПАЗОНАХ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬЮ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ</b></p> <p style="text-align: right;"><b>214</b></p>	<p>Mavlianova K.R., Semenova J.F., Orlov N.B., Klimontov V.V.</p> <p><b>MARKERS OF CHRONIC LOW-GRADE INFLAMMATION AND SERUM CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: ASSOCIATIONS WITH TIME IN RANGES AND GLUCOSE VARIABILITY</b></p>
<p>С.Н. Ustabaş, E.G. Altunoglu, T. Karabag</p> <p><b>ИНДЕКС ТРИГЛИЦЕРИДЫ-ГЛЮКОЗА АССОЦИИРОВАН С СУБКЛИНИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА</b></p> <p style="text-align: right;"><b>224</b></p>	<p>Ustabaş S.H., Altunoglu E.G., Karabag T.</p> <p><b>TRIGLYCERIDE GLUCOSE INDEX IS ASSOCIATED WITH SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS AND SUBCLINICAL MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES MELLITUS</b></p>
<p>Дж.К. Мухаббатов, М.К. Гулов, Б.М. Хамроев, С.Г. Али-Заде, Н.Ф. Ниязова</p> <p><b>СИНДРОМ ВЗАИМНОГО ОТЯГОЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СО СВИЩАМИ ПРЯМОЙ КИШКИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ</b></p> <p style="text-align: right;"><b>233</b></p>	<p>Mukhabbatov D.K., Gulov M.K., Khamroev B.M., Ali-Zade S.G., Niyazova N.F.</p> <p><b>SYNDROME OF MUTUAL BUFFERING IN PATIENTS WITH RECTAL FISTULAS IN COMBINATION WITH DIABETES MELLITUS</b></p>
<p>Д.Ю. Сорокин, Е.С. Труфанова, О.Ю. Реброва, О.Б. Безлепкина, Д.Н. Лаптев</p> <p><b>СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПАРАМЕТРОВ ИНСУЛИНОВОЙ ПОМПЫ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА</b></p> <p style="text-align: right;"><b>242</b></p>	<p>Sorokin D.Y., Trufanova E.S., Rebrova O.Y., Bezlepina O.B., Laptev D.N.</p> <p><b>CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM BASED ON ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR ADJUSTING INSULIN PUMP PARAMETERS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS</b></p>
<p>Д.Н. Лаптев, Д.Ю. Сорокин, Е.С. Труфанова, О.Ю. Реброва, О.Б. Безлепкина</p> <p><b>РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИСПЫТАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПАРАМЕТРОВ ИНСУЛИНОВОЙ ПОМПЫ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА</b></p> <p style="text-align: right;"><b>254</b></p>	<p>Laptev D.N., Sorokin D.Y., Trufanova E.S., Rebrova O.Y., Bezlepina O.B.</p> <p><b>EFFECTIVENESS AND SAFETY OF AN ARTIFICIAL INTELLIGENCE-BASED MEDICAL DECISION SUPPORT SYSTEM FOR ADJUSTING INSULIN PUMP SETTINGS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS: RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL</b></p>
<p>М.В. Журавлева, Ю.В. Гагарина, Т.В. Марин</p> <p><b>КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДАПАГЛИФЛОЗИН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА</b></p> <p style="text-align: right;"><b>265</b></p>	<p>Zhuravleva M.V., Gagarina J.V., Marin T.V.</p> <p><b>CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF THE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT DAPAGLIFLOZIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS</b></p>
ОБЗОР	REVIEW
<p>М.Е. Черная, Ю.Ш. Халимов, А.Р. Волкова, А.В. Лискер, А.А. Нерсисян, А.Д. Орловская, А.Ю. Полушин, Ю.Р. Залялов, А.Д. Кулагин</p> <p><b>АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК КАК МЕТОД ИММУННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ</b></p> <p style="text-align: right;"><b>277</b></p>	<p>Chernaya M.E., Khalimov Y.S., Volkova A.R., Lisker A.V., Nersisyan A.A., Orlovskaya A.D., Polushin A.Y., Zalyalov Y.R., Kulagin A.D.</p> <p><b>AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AS A METHOD OF IMMUNE PREVENTION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS: POSSIBILITIES AND PROSPECTS</b></p>
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	CASE REPORT
<p>Н.В. Фролкива, Е.О. Кокшарова, П.А. Васильев, О.М. Смирнова, М.В. Шестакова</p> <p><b>СОЧЕТАНИЕ СЕМЕЙНОЙ ПАРЦИАЛЬНОЙ ЛИПОДИСТРОФИИ (СИНДРОМ ДАНИГАНА-КОББЕРЛИНГА) С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА</b></p> <p style="text-align: right;"><b>287</b></p>	<p>Frolkova N.V., Koksharova E.O., Vasiliev P.A., Smirnova O.M., Shestakova M.V.</p> <p><b>COMBINATION OF FAMILIAL PARTIAL LIPODYSTROPHY (DUNNIGAN-COBBERLING SYNDROME) WITH PULMONARY SARCOIDOSIS</b></p>
<p>И.С. Хагабанова, О.К. Викулова, М.Ш. Шамхалова, Е.А. Пигарова, С.А. Мартынов, В.Ю. Калашников</p> <p><b>ГИПОНАТРИЕМИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПОЧКИ ВСЛЕДСТВИЕ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК</b></p> <p style="text-align: right;"><b>295</b></p>	<p>Khagabanova I.S., Vikulova O.K., Shamkhalova M.S., Pigarova E.A., Martinov S.A., Kalashnikov V.Y.</p> <p><b>HYPONATREMIA AS ACUTE ADRENAL INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND KIDNEY TRANSPLANTATION CAUSE END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE</b></p>
НОВОСТИ	NEWS
<p>М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко, Е.Н. Андреева, О.Ю. Сухарева, С.Ю. Воронникова, Л.И. Ибрагимова, Ф.Ф. Бурмукулова, Т.Ю. Демидова, Е.Г. Дерябина, А.В. Тиселько, В.С. Чулков</p> <p><b>МЕСТО МЕТФОРМИНА В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ, ПОСЛЕ ЕЕ НАСТУПЛЕНИЯ И РОДОРАЗРЕШЕНИЯ: РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ</b></p> <p style="text-align: right;"><b>302</b></p>	<p>Shestakova M.V., Melnichenko G.A., Andreeva E.N., Sukhareva O.Y., Vorotnikova S.Y., Ibragimova L.I., Burumkulova F.F., Demidova T.Y., Deryabina E.G., Tiselko A.V., Chulkov V.S.</p> <p><b>THE PLACE OF METFORMIN IN THE TREATMENT OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AND INSULIN RESISTANCE DURING, BEFORE AND AFTER PREGNANCY: RESOLUTION OF THE EXPERT COUNCIL</b></p>
<p>Н.Г. Мокрышева, М.В. Шестакова, А.С. Аметов, М.Б. Анциферов, И.Г. Бакулин, Т.В. Вавилова, Г.Р. Галстян, Т.Ю. Демидова, Ф.Х. Дзгоева, Т.Л. Каронова, Е.А. Лукина, А.М. Мкртумян, Н.А. Петунина, Р.В. Пономарев, Н.А. Супонева, О.Ю. Сухарева, М.Ш. Шамхалова</p> <p><b>НЕДОСТАТОЧНОСТЬ/ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В<sub>12</sub> У ПАЦИЕНТОВ В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА</b></p> <p style="text-align: right;"><b>314</b></p>	<p>Mokrysheva N.G., Shestakova M.V., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Bakulin I.G., Vavilova T.V., Galstyan G.R., Demidova T.Y., Dzgoeva F.K., Karonova T.L., Lukina E.A., Mkrtyunyan A.M., Petunina N.A., Ponomaryov R.V., Suponeva N.A., Sukhareva O.Y., Shamkhalova M.S.</p> <p><b>INSUFFICIENCY/DEFICIENCY OF VITAMIN B12 IN PATIENTS IN THE ENDOCRINOLOGICAL PRACTICE</b></p>

## ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В МНОГОПРОФИЛЬНЫЕ СТАЦИОНАРЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (КРЕДО)



© М.Б. Анциферов<sup>1,2</sup>, О.Н. Котенко<sup>3</sup>, Ж.Д. Кобалава<sup>4,5</sup>, Т.Ю. Демидова<sup>6,7</sup>, Т.Н. Маркова<sup>3,8</sup>, В.В. Толкачева<sup>4,5</sup>, Л.Ю. Моргунов<sup>9</sup>, А.В. Андреева<sup>10</sup>, Е.Ю. Пашкова<sup>2,11</sup>, М.Р. Хазиахметова<sup>12</sup>, Е.С. Самбурова<sup>13</sup>, С.Г. Ведяшкина<sup>13</sup>, А.М. Мкртумян<sup>3,6</sup>, Н.А. Петунина<sup>14</sup>, А.Н. Серебров<sup>7</sup>, Т.М. Деева<sup>5</sup>, А.Ю. Караева<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Эндокринологический диспансер, Москва

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

<sup>3</sup>Городская клиническая больница №52, Москва

<sup>4</sup>Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, Москва

<sup>5</sup>Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва

<sup>6</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>7</sup>Городская клиническая больница им. В.П. Демидова, Москва

<sup>8</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

<sup>9</sup>Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва

<sup>10</sup>Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева, Москва

<sup>11</sup>Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва

<sup>12</sup>Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева, Москва

<sup>13</sup>Городская клиническая больница им. Л.А. Ворохобова, Москва

<sup>14</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

**ЦЕЛЬ.** Оценить распространенность хронической болезни почек (ХБП), клинико-демографические характеристики и профиль терапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, госпитализированных в многопрофильные стационары. С этой целью было инициировано исследование КРЕДО (Кардио-РЕНальные Диабетические Осложнения).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В одномоментном наблюдательном многоцентровом исследовании за период с августа 2022-го по апрель 2023-го гг. были проанализированы данные 445 пациентов с СД 2 типа (СД2), госпитализированных в многопрофильные стационары Департамента здравоохранения города Москвы. Сбор данных осуществлялся на одном визите. Дизайн исследования не предполагал каких-либо вмешательств в рутинную клиническую практику, в том числе выбор метода диагностики или лечения.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование было включено 445 пациентов в соответствии с основными критериями включения: СД2, возраст старше 50 лет, длительность СД более 3 лет. Распространенность ХБП составила 90%, при этом у 43% диагноз ХБП был подтвержден, у 40% впервые выявлен, и у 7% наблюдалось прогрессирование заболевания. Наиболее часто выявлялись пациенты со стадией С2 и С3 (а и б), а также с уровнями альбуминурии А1 и А2. Процент пациентов, у которых исследование альбуминурии выполнено не было, оставался высоким — 46,2%. Обращало на себя внимание, что наиболее высокая частота ХБП наблюдалась у пациентов с неадекватным контролем гликемии, имеющих уровень  $HbA_{1c} \geq 9\%$ . В группе с впервые выявленной ХБП ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 (иНГЛТ-2) получали 31,1% пациентов, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ар-ГПП1) — 7,9% пациентов. В группе с подтвержденной ХБП — 30,7 и 9,4% соответственно.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Показано, что пациенты старше 50 лет с СД2 длительностью заболевания более 3 лет находятся в группе высокого риска развития ХБП — 90%. Полученные результаты убедительно подтверждают необходимость выявления ХБП и инициацию нефропротективной терапии на госпитальном этапе.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа; хроническая болезнь почек; госпитализация.

## PREVALENCE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES ADMITTED TO MULTIDISCIPLINARY HOSPITALS: RESULTS OF A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL MULTICENTER STUDY (CREDO)

© Mikhail B. Antsiferov<sup>1,2</sup>, Oleg N. Kotenko<sup>3</sup>, Zhanna D. Kobalava<sup>4,5</sup>, Tatyana Y. Demidova<sup>6,7</sup>, Tatyana N. Markova<sup>3,8</sup>, Veronica V. Tolkacheva<sup>4,5</sup>, Leonid Y. Morgunov<sup>9</sup>, Anna V. Andreeva<sup>10</sup>, Evgenia Y. Pashkova<sup>2,11</sup>, Milyausha R. Khaziakhmetova<sup>12</sup>, Ekaterina S. Samburova<sup>13</sup>, Svetlana G. Vedyashkina<sup>13</sup>, Ashot M. Mkrtyumyan<sup>3,6</sup>, Nina A. Petunina<sup>14</sup>, Alexander N. Serebrov<sup>7</sup>, Tatyana M. Deeva<sup>5</sup>, Albina Y. Karaeva<sup>10</sup>



<sup>1</sup>Endocrinological Dispensary, Moscow City Health Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup>City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

<sup>4</sup>V.V. Vinogradov Hospital, Moscow, Russia

<sup>5</sup>RUDN University (The Peoples' Friendship University of Russia), Moscow, Russia

<sup>6</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Russia

<sup>7</sup>V.P. Demikhov Hospital, Moscow, Russia

<sup>8</sup>Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russia

<sup>9</sup>A.K. Eramishantsev Hospital, Moscow, Russia

<sup>10</sup>V.V. Veresaev Hospital, Moscow, Russia

<sup>11</sup>S.P. Botkin Hospital, Moscow, Russia

<sup>12</sup>D.D. Pletnev Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>13</sup>L.A. Vorohobov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>14</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**AIM:** To assess the prevalence of chronic kidney disease (CKD), clinical and demographic characteristics and therapy profile in patients with type 2 diabetes admitted to multidisciplinary hospitals. CREDO (Cardio-REnal Diabetic cOmplications) trial was initiated for this purpose.

**MATERIALS AND METHODS:** in a prospective observational multicenter study for the period from August 2022 to April 2023, data from 445 patients with type 2 diabetes hospitalized in multidisciplinary hospitals of the Moscow Department of Health were analyzed. The data was collected on a single visit. The design of the study did not involve any interventions in routine clinical practice, including the choice of a diagnostic or treatment method.

**RESULTS.** The study included 445 patients with the main inclusion criteria — type 2 diabetes, age over 50 years, duration of diabetes more than 3 years. The prevalence of CKD was 90%, while in 43% the diagnosis of CKD was confirmed, in 43% it was detected for the first time, and in 7% the disease progressed. Patients with stage C2 and C3 (a and b), as well as with levels of A1 and A2 albuminuria, were most often identified. The percentage of patients in whom the albuminuria was not performed remained high — 46.2%. The highest incidence of CKD was observed in patients with inadequate glycemic control, having an HbA1c level of  $\geq 9\%$ . In the group with newly diagnosed CKD, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor (SGLT-2) was received by 31.1% of patients, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) — 7.9% of patients. In the group with confirmed CKD — 30.7% and 9.4%, respectively.

**CONCLUSION:** it has been shown that patients over the age of 50 with type 2 diabetes with a disease duration of more than 3 years are at a high risk of developing CKD — 90%. The results obtained convincingly confirm the possibility of detecting CKD and initiating nephroprotective therapy at the hospital stage.

**KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus; chronic kidney disease; hospitalization.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как нарушение структуры и/или функции почек, сохраняющееся более 3 месяцев [1] и представляет собой многофакторную патологию, развивающуюся вследствие совокупности влияния внешних факторов и генетических причин [2]. Нарушение функции почек наиболее часто встречается у лиц старшего возраста. Пациенты с артериальной гипертензией, сахарным диабетом (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) относятся к группе риска.

Распространенность ХБП в мире составляет 13,4%, из них 10,6% приходится на ХБП 3–5 стадии. По данным ретроспективного когортного исследования с участием 146 203 амбулаторных пациентов, частота ХБП в общей группе пациентов составила 8,7%, у пациентов с СД 2 типа (СД2) — 26,3% [3]. В одноцентровом ретроспективном исследовании были проанализированы истории болезни 1476 пациентов с СД2, поступивших в стационар в период 2014–2017 гг. Средний возраст пациентов составил 66,7 $\pm$ 9,9 лет, дебют СД2 у них наблюдался в возрасте 53,2 $\pm$ 9,9 лет, длительность СД2 — 13,5 $\pm$ 7,1 лет. ХБП была выявлена у 19,2% (n=283), средний возраст дебюта заболевания составил 64,7 $\pm$ 9,2 года. При этом по уровню расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), рассчитанной по формуле CKD-EPI

преобладали лица со 2 стадией (45%) и 3а стадией ХБП (21,2%), по уровню альбуминурии — CA2 (75,3%) и A3 (13,4%) соответственно. Была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь pСКФ с возрастом больных, длительностью СД2, уровнем альбуминурии, общего холестерина и мочевой кислоты [4].

По данным Федерального регистра СД, включающего 85 регионов РФ, на 01.01.2023 г. частота ХБП во всех возрастных группах у пациентов с СД2 составила 19,1%. При оценке распространенности ХБП в динамике за период 2010–2022 гг. у взрослых пациентов с СД2 наблюдалось увеличение в 3,7 раза частоты ХБП (с 5,2 до 19,1%). Динамика заболеваемости ХБП при СД2 составила 64,3 $\rightarrow$ 212,8/10 000 человек. В структуре новых случаев ХБП в динамике за период 2010–2022 г. наблюдалась тенденция к увеличению доли пациентов с низким и умеренным комбинированным риском сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности (ТПН) по критериям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) при СД2 64,5 $\rightarrow$ 77,4%; доля пациентов с очень высоким риском снижалась: 13,1 $\rightarrow$ 1,6%. Динамика средней длительности СД на момент развития ХБП составила 7,4 $\rightarrow$ 7,8 года. В структуре смертности пациентов с СД2 причина «терминальная стадия ХБП» составляла 2,0% [2].

Таким образом, ХБП является глобальной проблемой общественного здравоохранения во всем мире

с выраженной тенденцией к росту распространенности за последние 3 десятилетия [5]. Отчасти это обусловлено увеличением распространенности факторов риска ХБП, таких как СД2 и артериальная гипертензия [6–7].

Диабетическая нефропатия ассоциирована не только с высокой инвалидизацией, но и смертностью пациентов [8]. Это может быть связано с тем, что при диагностике «ХБП» на поздних стадиях остается меньше возможностей нефропротективной терапии с целью замедления темпа прогрессирования ухудшения функции почек и предотвращения развития осложнений [9, 10]. Одной из ключевых проблем, наблюдаемых в клинической практике, является недооценка данного заболевания не только пациентами, но и медицинскими работниками [11], а также низкая выявляемость ХБП на ранних стадиях [12, 13]. ХБП 1–3 стадий в основном протекает бессимптомно и обычно выявляется случайно по результатам определения креатинина в сыворотке крови и соотношения альбумина к креатинину в моче (А/Кр) [1].

В последнее время уделяется повышенное внимание не только раннему выявлению ХБП, но и раннему назначению нефропротективной терапии. Это отражается в современных руководствах. Так, в руководстве KDIGO подчеркивается важность раннего вмешательства у пациентов с ХБП с целью замедления прогрессирования заболевания и минимизации связанных с ним осложнений [14, 15]. У пациентов с СД2 в основе терапии ХБП лежит многофакторный подход, который включает в себя изменение образа жизни, контроль артериального давления, уровня липидов, гликемии и терапию инновационными препаратами с кардио- и нефропротективными свойствами, такими как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) [15–20]. Однако, несмотря на усилия, направленные на повышение осведомленности медицинских работников о ХБП, а также наличие четких клинических рекомендаций по важности раннего скрининга ХБП и своевременного назначения лекарственной терапии, которая способна улучшать результаты лечения пациентов, к сожалению, показатели выявляемости ХБП 1–3 стадий остаются низкими [21–23]. Это может быть обусловлено редким определением А/Кр в повседневной клинической практике, а также недостаточным вниманием к снижению рСКФ [24–26].

Правильно выставленный диагноз в амбулаторной карте пациента представляет собой важный шаг к лечению и имеет решающее значение для информирования врачей других специальностей, принимающих участие в ведении данного пациента, позволяя адаптировать процесс принятия решений в выборе методов обследования и лечения [27]. С другой стороны, знание о своем диагнозе повышает медицинскую грамотность самого пациента, подчеркивая важность изменения образа жизни, что часто является основой в управлении заболеванием на ранних стадиях ХБП [28, 29]. Верификация диагноза также может служить основой для распределения имеющихся ресурсов [29, 30].

Таким образом, изучение распространенности ХБП у пациентов с СД2, госпитализированных в многопрофильные стационары, является актуальным.

## ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн проекта

КРЕДО (Кардио-Ренальные Диабетические Осложнения) — это одномоментное наблюдательное многоцентровое исследование на базе городских клинических больниц Департамента здравоохранения города Москвы. За период с августа 2022-го по апрель 2023-го гг. были проанализированы данные 445 пациентов с СД2, госпитализированных в многопрофильные стационары. Причиной госпитализации у более чем 90% пациентов было ухудшение контроля СД, которое требовало коррекции получаемой сахароснижающей терапии. Сбор данных осуществлялся на одном визите. Дизайн исследования не предполагал каких-либо вмешательств в рутинную клиническую практику, в том числе выбор метода диагностики или лечения.

### Первичная и вторичные конечные точки

*Первичная конечная точка* — распространенность ХБП у пациентов с СД2.

*Вторичные конечные точки:* доля лиц с недиагностированным диагнозом ХБП, с подтвержденным и со снятым диагнозом ХБП, а также описание клинико-демографических характеристик пациентов и профиля терапии.

### Критерии включения и исключения

*Основные критерии включения:* СД2, возраст  $\geq 50$  лет, длительность СД2  $> 3$  лет.

*Дополнительные (необходимо наличие минимум двух дополнительных критериев):* наличие более трех типичных жалоб хронической сердечной недостаточности (ХСН), в том числе в анамнезе, индекс массы тела (ИМТ) более  $30 \text{ кг/м}^2$ , фибрилляция предсердий любой формы, отклонения на ЭКГ, артериальная гипертензия с приемом двух и более антигипертензивных препаратов, наличие анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (постинфарктный кардиосклероз, стентирование артерий, коронарное шунтирование, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки, заболевание артерий нижних конечностей или стеноз артерий более 50% с клиническими симптомами).

*Критерии невключения:* возраст  $< 50$  лет на момент включения в исследование, СД 1 типа (СД1).

### Исследуемые параметры

Демографические и антропометрические показатели (возраст, пол, масса тела, ИМТ), анамнез СД2, анамнез ХБП, стадия ХБП, сопутствующие состояния, данные лабораторных исследований:  $\text{HbA}_{1c}$ , гемоглобин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), рСКФ, отношение альбумин/креатинин (А/Кр) в разовой порции мочи.

С целью постановки диагноза ХБП всем госпитализированным пациентам проводилась клиническая диагностика, направленная на выявление признаков поражения почек, с учетом жалоб, данных анамнеза, физического, лабораторных и инструментальных исследований на основе следующих критериев: снижения рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющееся в течение трех и более месяцев, повышение уровня А/Кр, наличие признаков необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при его визуализации. Уровень рСКФ рассчитывался по формуле СКД-EPI [1].

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

#### Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение «The R Project for Statistical Computing» (<https://www.r-project.org>) версия 3.6.3. Количественные переменные описывали как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) (при нормальном распределении) или как медиану и межквартильный интервал

(Me [Q1; Q3]) (при асимметричном распределении). Характер распределения анализируемых данных рассчитывали по критерию Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении статистическую значимость различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. При ненормальном распределении данных достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна-Уитни для несвязанных выборок и критерия Уилкоксона для связанных выборок. Статистически значимыми считались различия при значении  $p < 0,05$  (с учетом поправки Бонферрони).

#### Этическая экспертиза

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

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

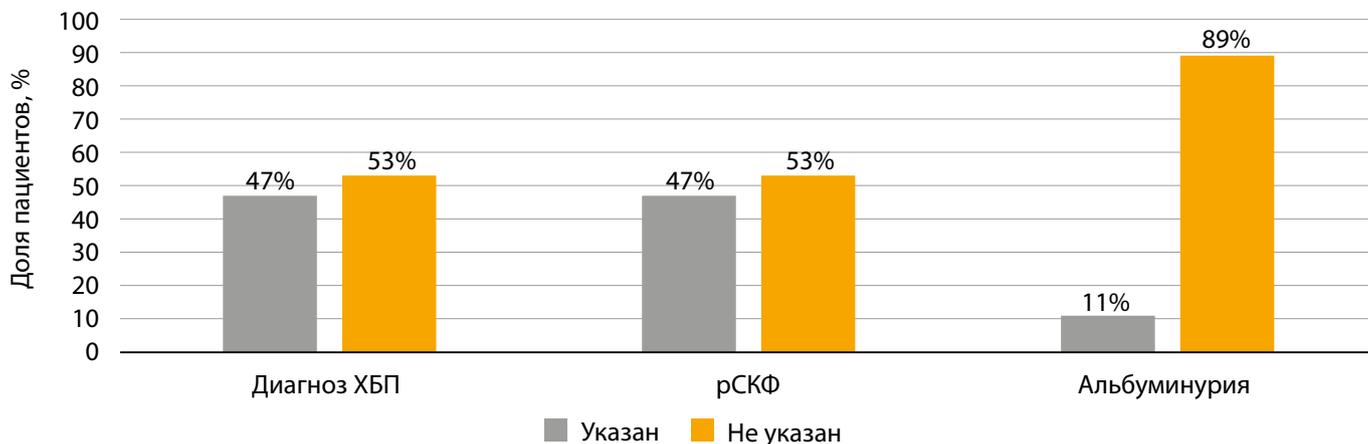
Был изучен вопрос наличия сведений о диагнозе ХБП, показателях рСКФ и уровня альбуминурии в предыдущей медицинской документации пациентов. Оказалось, что данные о диагнозе ХБП отсутствовали у 53% (n=235),

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=445)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	154 (34,6)/291 (65,4)
Возраст, лет (M±SD)	69,3±9,7
Вес, кг (M±SD)	89,2±18,7
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	32,7±6,3
Средняя длительность СД2, лет (M±SD)	14,7±7,9
<b>Наличие заболеваний в анамнезе</b>	
Артериальная гипертония, n (%)	442 (99,3)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	67 (15,1)
Транзиторная ишемическая атака, n (%)	17 (3,8)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	129 (29)
Фибрилляция предсердий, n (%)	115 (25,8)
Стентирование, n (%)	71 (15,9)
Аортокоронарное шунтирование, n (%)	24 (5,4)
Заболевание артерий нижних конечностей, n (%)	87 (19,5)
Стеноз почечных артерий >50% с клиникой, n (%)	10 (2,25)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	15 (3,4)
Анемия, гемоглобин ниже 70 г/л, n (%)	14 (3,15)
<b>Лабораторные показатели</b>	
HbA <sub>1c</sub> % (n=440), (M±SD)	9,1±2,1
Гемоглобин, г/л (n=434), (M±SD)	135,6±19,2
ЛПНП, ммоль/л (n=425), (M±SD)	2,9±1,2
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n=434), (M±SD)	59,3±19,6
Альбумин/креатинин в моче, мг/г (n=239, Me [Q1; Q3])	38,6 [11,4; 141,3]

Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me [Q1; Q3]) или среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD).

**Примечание:** HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; СД2 — сахарный диабет 2 типа; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.



**Рисунок 1.** Данные о наличии информации о диагнозе хронической болезни почек, показателе расчетной скорости клубочковой фильтрации и уровне альбуминурии в медицинской документации пациентов с сахарным диабетом 2 типа при поступлении в многопрофильные стационары (n=445).

**Примечание:** pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек.

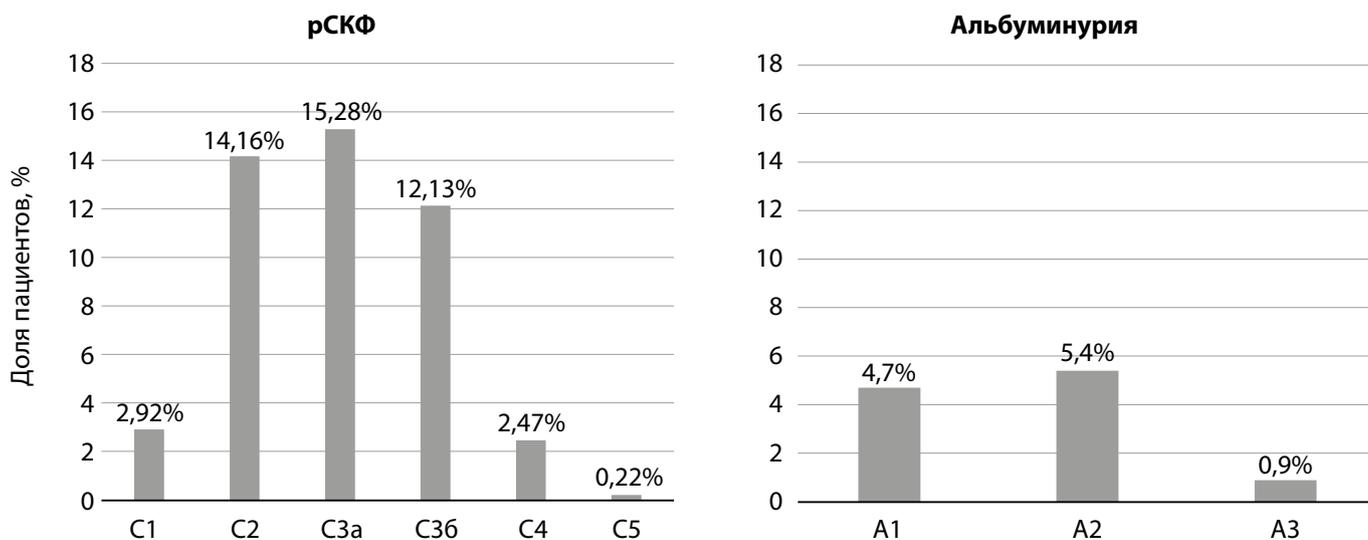
показателе pСКФ у 53% (n=235), об уровне альбуминурии у 89% (n=396) пациентов (рис. 1). Пациенты, у которых были отмечены уровни pСКФ и альбуминурии в медицинской документации, чаще всего имели стадии ХБП С2 (14,16%), С3а (15,28%) и С3б (12,13%), по уровню альбуминурии А1 (4,7%) и А2 (5,4%) (рис. 2).

Было проанализировано соответствие данных в имеющейся у пациентов медицинской документации текущему статусу заболевания. Оказалось, что распространенность ХБП составила 90%, при этом у 43% диагноз ХБП был подтвержден, у 40% впервые выявлен, у 7% наблюдалось прогрессирование заболевания. Прогрессирование ХБП определялось как резкое снижение функции почек по сравнению с последними значениями креатинина в сыворотке крови (рис. 3). Наиболее часто выявлялись пациенты со стадией С2 и С3 (а и б), а также с уровнями альбуминурии А1 и А2. Процент пациентов, у которых исследование альбуминурии выполнено не было, оставался высоким — 46,2% (рис. 4).

Была проанализирована частота ХБП у пациентов в зависимости от показателей  $HbA_{1c}$  (рис. 5). Максимальная частота ХБП отмечена у пациентов с уровнем  $HbA_{1c} \geq 9\%$  в группе с прогрессированием ХБП — 71%. Наименьшая частота ХБП наблюдалась у пациентов с  $HbA_{1c} < 7\%$  (3–16%), что подтверждает важную роль гликемического контроля в прогрессировании поражения почек.

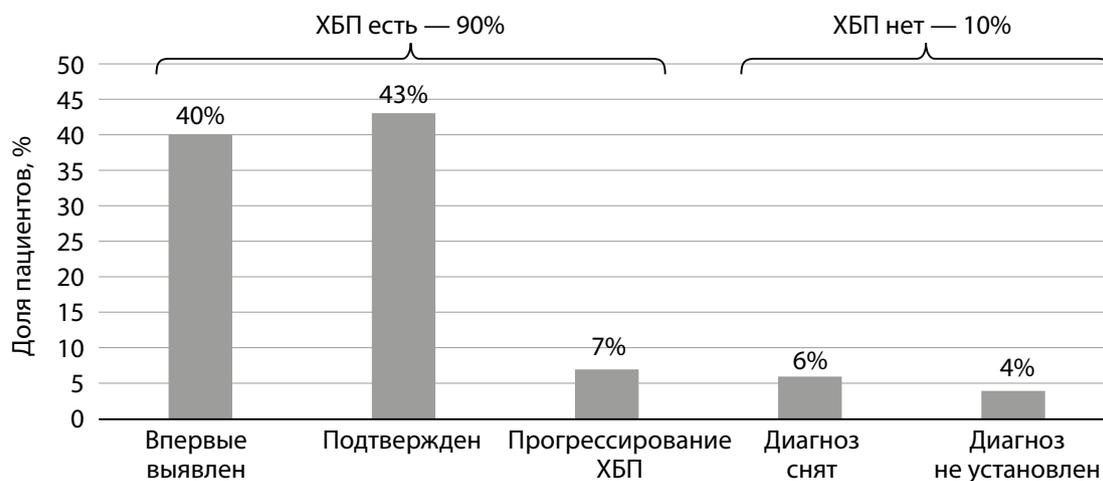
Не было выявлено достоверных различий между группами по значениям ИМТ в зависимости от наличия/отсутствия ХБП. ИМТ в группе пациентов с подтвержденным диагнозом ХБП составил  $32,8 \pm 6,8$  кг/м<sup>2</sup>, у пациентов с впервые выявленным ХБП —  $32,6 \pm 6,1$  кг/м<sup>2</sup>, у пациентов, у которых диагноз был снят, —  $32,5 \pm 5,7$  кг/м<sup>2</sup>, в группе пациентов, у которых диагноз не был установлен, —  $33,2 \pm 7,0$  кг/м<sup>2</sup>.

Группы достоверно различались по длительности СД2 (p=0,007). Максимальная длительность СД2 наблюдалась у пациентов в группах подтвержденной ХБП ( $16 \pm 8,5$  года) и прогрессированием ХБП ( $16,6 \pm 7,6$  года), остальные группы не различались по длительности заболевания:



**Рисунок 2.** Значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (n=210) и уровни альбуминурии (n=49) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, указанные в медицинской документации.

**Примечание:** pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.



**Рисунок 3.** Распространенность хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в многопрофильные стационары (n=445).

**Примечание:** ХБП — хроническая болезнь почек.

группа с впервые выявленной ХБП ( $13,2 \pm 6,9$  года), со снятым диагнозом ХБП ( $13 \pm 9,4$  года), у пациентов без ХБП ( $13,4 \pm 6,3$  года).

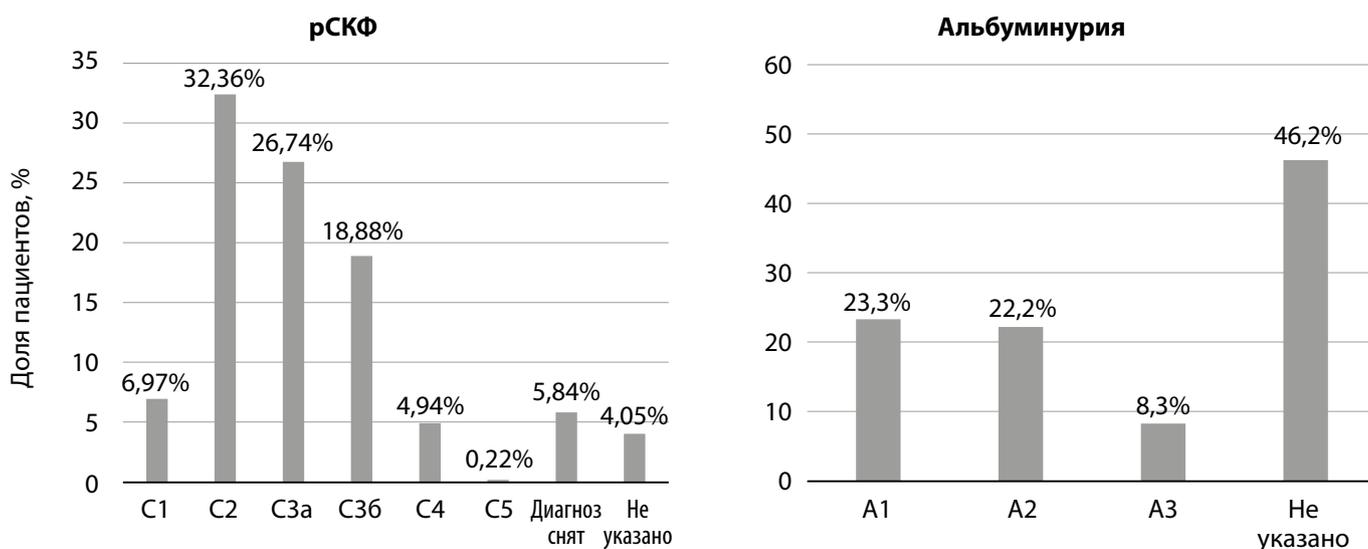
На момент госпитализации в стационар сахароснижающую терапию получали 423 человека (95,1%) из 445 пациентов с СД2, включенных в проект. Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) получали 168 пациентов (37,7%), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) — 88 (19,8%), агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ар-ГПП1) — 34 (7,6%), иНГЛТ-2 — 134 (30,1%), метформин — 116 (26,1%), инсулинотерапию — 239 (53,7%).

Была проанализирована сахароснижающая терапия в подгруппах пациентов с впервые выявленным, подтвержденным и снятым диагнозом ХБП. Препараты из класса иНГЛТ-2 в группе с впервые выявленной ХБП получали 31,1% пациентов (n=55), с подтвержденной ХБП — 30,7% (n=59). Препараты из класса арГПП-1 в группе с впервые выявленной ХБП получали 7,9% пациентов (n=14), с подтвержденной ХБП — 9,4% (n=18) (рис. 6).

## ОБСУЖДЕНИЕ

ХБП является независимым фактором риска развития ССЗ и летальности, так как повышает риск развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений уже на самых ранних стадиях заболевания. Организацией Объединенных Наций (ООН) в 2017 г. ХБП была признана патологией, которая заслуживает особого внимания сотрудников здравоохранения, так как является одним из ключевых индикаторов достижения глобальных целей по снижению преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний к 2030 г.

Исходя из этого, анализ и комплексный разбор эпидемиологических показателей ХБП обретает высокую значимость для оценки настоящего состояния проблемы ХБП у пациентов с СД в российской популяции и определения ключевых направлений развития помощи пациентам с данной патологией с целью снижения рисков общей смертности и смертности от ССЗ.



**Рисунок 4.** Значения расчетной скорости клубочковой фильтрации и уровни альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа во время госпитализации (n=445).

**Примечание:** рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

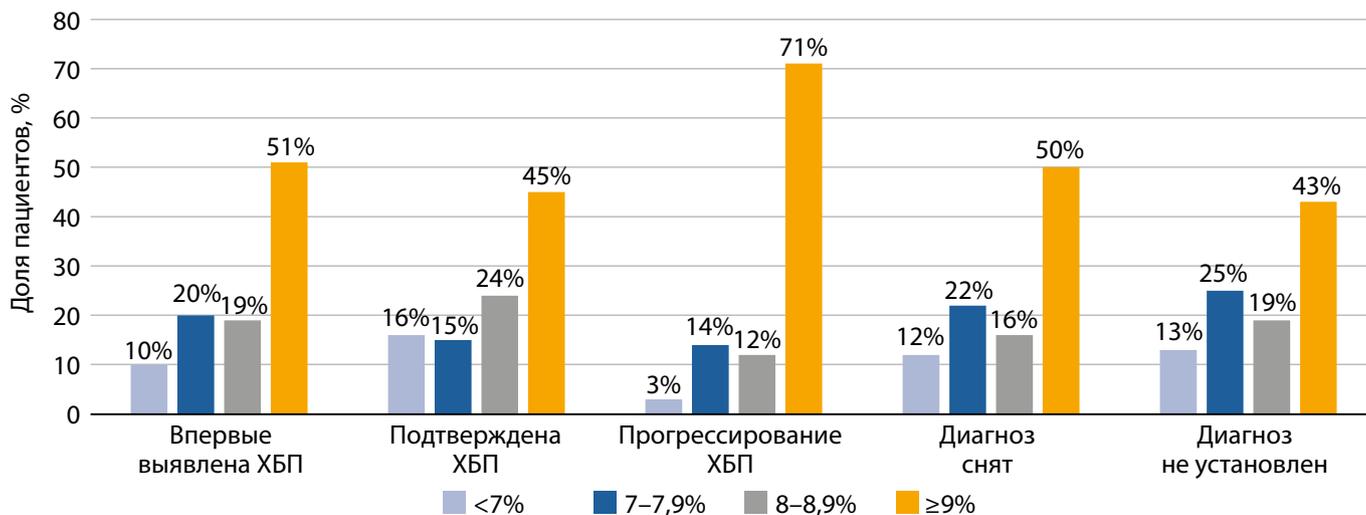


Рисунок 5. Частота хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от показателей гликированного гемоглобина.

Примечание: ХБП — хроническая болезнь почек.

Серьезным шагом к повышению качества медицинской помощи и основными приоритетными задачами являются ранняя верификация и определение нарушения функции почек, своевременное назначение лекарственной терапии, направленной на замедление темпов снижения рСКФ и прогрессирования ХБП до ТПН, а также снижение риска развития СС событий, связанных с поражением почек [31].

В ряде исследований было продемонстрировано, что диагностика ХБП часто «задерживается», особенно при 1–3 стадиях заболевания [32, 33]. Низкий уровень диагностики может быть обусловлен недостаточным контролем А/Кр в качестве индикатора раннего выявления повреждения почек у пациентов с СД2 [1, 32]. Так, по данным исследования, проведенного в 24 клиниках США, несмотря на клинические рекомендации, ежегодное определение А/Кр и СКФ у пациентов с СД2 остается достаточно низким [25]. Результаты данного исследования соотносятся с данными литературы

и показывают, что процент пациентов с СД2, госпитализированных в многопрофильные стационары, у которых исследование альбуминурии выполнено не было, оставался высоким и составлял 46,2%, уровень рСКФ не был определен у 4% пациентов. Более того, у 80% пациентов высокого риска развития ХБП, имеющих артериальную гипертензию и/или СД, оценка функции почек, согласно клиническим рекомендациям, не проводится [26].

Одним из самых важных метаболических факторов, инициирующих повреждение почек, является гипергликемия, что подтверждается и результатами нашего исследования. Наиболее высокая частота ХБП наблюдалась у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии, имеющих уровень  $HbA_{1c} \geq 9\%$ . Принимая во внимание прогрессирующий характер ХБП и то, что поздняя диагностика ТПН связана с более высоким риском смертности [34, 35], важно, чтобы практикующие врачи действовали быстро и эффективно с целью задер-

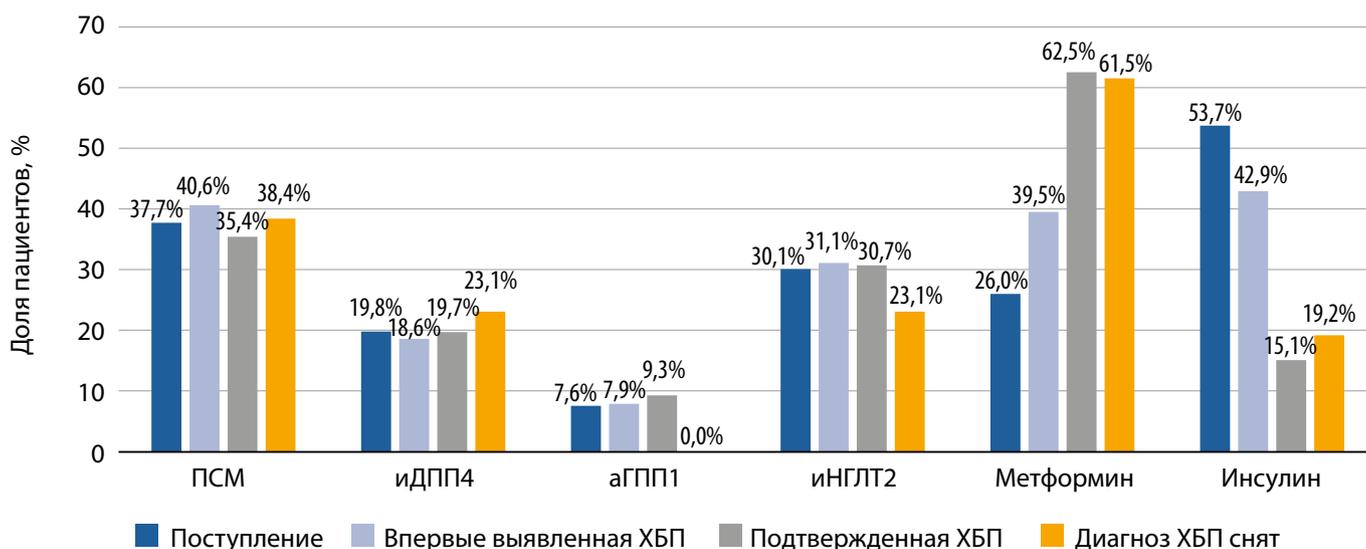


Рисунок 6. Частота сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при поступлении и в зависимости от наличия/отсутствия хронической болезни почек.

Примечание: ХБП — хроническая болезнь почек; ПСМ — производные сульфонилмочевины; идПП4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4; аГПП1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

жать процесс ухудшения почечной функции и отсрочить возникновение осложнений. Так, у пациентов с ХБП в 10–20 раз чаще наблюдается летальность от ССЗ в отличие от общей популяции, а риск развития кардио-васкулярных осложнений повышается в 25–100 раз, чем вероятность прогрессирования ХБП до ТПН. Более того, небольшое снижение функции почек связано с повышением риска ССЗ и летальности независимо от других факторов риска [37].

В настоящее время основными требованиями к назначению лекарственных препаратов, применяемых при лечении больных с СД2, является индивидуализированный, персонализированный подход, обеспечивающий нефро- и ангиопротекцию, СС безопасность и оптимальный контроль гликемии [1]. Особая роль отводится антидиабетическим лекарственным препаратам с новыми механизмами действия, таким как иНГЛТ-2 и арГПП-1. В крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях были продемонстрированы преимущества этих препаратов в отношении показателя СС смертности, а также способность улучшать почечные исходы у пациентов с СД2. Помимо этого, иНГЛТ-2 и арГПП-1 способствуют значимому улучшению гликемического контроля, благотворно влияют на массу тела и артериальное давление, а также не ассоциируются с повышенным риском гипогликемий. Кардио-и нефропротективные свойства препаратов связаны не только с прямым гипогликемическим действием, но и с прямыми и непрямыми плейотропными метаболическими и гемодинамическими эффектами [36]. В нашем исследовании показано, что препараты из класса иНГЛТ-2 в группе с впервые выявленной ХБП получали 31,1% пациентов, с подтвержденной ХБП — 30,7%. Препараты из класса арГПП-1 в группе с впервые выявленной ХБП получали 7,9% пациентов, с подтвержденной ХБП — 9,4%.

Таким образом, пациенты старше 50 лет с СД2, длительностью заболевания более 3 лет находятся в группе высокого риска развития ХБП, частота которой составляет 90%. Полученные результаты подтверждают необходимость выявления ХБП на госпитальном этапе с рекомендацией нефропротективной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном одномоментном наблюдательном многоцентровом исследовании была изучена распростра-

ненность ХБП у пациентов с СД2, госпитализированных в многопрофильные стационары. Диагноз ХБП был зафиксирован у 90% пациентов. При этом у 43% диагноз ХБП был подтвержден, у 40% впервые выявлен, и у 7% наблюдалось прогрессирование заболевания. Наиболее часто выявлялись пациенты со стадией С2 и С3 (а и б), а также с уровнями альбуминурии А1 и А2. Обращало на себя внимание, что наиболее высокая частота ХБП наблюдалась у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии, имеющих уровень  $HbA_{1c} \geq 9\%$ .

Согласно современным рекомендациям, у пациентов с СД2 и ХБП рекомендуется использование в терапии иНГЛТ-2 или арГПП-1 (при непереносимости или противопоказаниях к иНГЛТ-2) для снижения рисков прогрессирования ХБП и СС событий [1]. Показано, что препараты из класса иНГЛТ-2 в группе с впервые выявленной ХБП получали 31,1% пациентов, с подтвержденной ХБП — 30,7%. Препараты из класса арГПП-1 в группе с впервые выявленной ХБП получали 7,9% пациентов, с подтвержденной ХБП — 9,4%.

Полученные результаты убедительно подтверждают необходимость выявления ХБП и инициации нефропротективной терапии на госпитальном этапе.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й выпуск. — М.: 2023. [Standards of specialized diabetes care. 11<sup>th</sup> edition. Ed by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Moscow: 2023. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
2. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.) // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 404–417. [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in patients with diabetes in Russian Federation according to the Federal diabetes register (2010–2022). *Diabetes mellitus*. 2023;26(5):404–417. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13090>
3. Батюшин М.М., Касимова И.С., Гаврилов Д.В. и соавт. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «эпидемиология ХБП» (город Киров) // *Нефрология и диализ*. — 2021. — Т. 23. — №2. — С. 192–202. [Batiushin MM, Kasimova IS, Gavrilov DV, Gysev AV, Gulamov AA. Prevalence of chronic kidney disease according to the retrospective cohort study “CKD epidemiology” (Kirov City). *Nephrology and dialysis*. 2021;23(2):192–202. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2-192-202>

4. Ключкова Е.В., Толмачева А.А., Чернова Н.Н., Никольская И.Н. Диабетическая нефропатия и хроническая болезнь почек при сахарном диабете 2 типа // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2019. — № 5(119). — С. 29-37. [Klochkova EV, Tolmacheva AA, Chernova NN, Nikolskaya IN. Diabetic nephropathy and chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Siberian Medical Review*. 2019;(5):29-32. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-5-29-32>
5. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int*. 2018;94(3):567-581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.011>
6. United States Renal Data System. 2022 USRDS Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. In: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; 2022.
7. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-52. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
8. Гаврилова А.О., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №5. — С. 461-469. [Gavrilova AO, Severina AS, Shamhalova MS, Shestakova MV. The role of advanced glycation end products in pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes mellitus*. 2021;24(5):461-469. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12784>
9. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150. doi: <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
10. Gohda T, Murakoshi M. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors—Miracle Drugs for the Treatment of Chronic Kidney Disease Irrespective of the Diabetes Status: Lessons from the Dedicated Kidney Disease-Focused CREDENCE and DAPA-CKD Trials. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23:13749. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232213749>
11. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-72. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)
12. Батошин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы / М.М. Батошин // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2020. — Т. 16. — № 6. — С. 938-947. [Batiushin MM. Chronic Kidney Disease: Current State of the Problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(6):938-947. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-11-06>
13. Sultan AA, Barone S, Kumar S, et al. 998-P: REVEAL-CKD: Prevalence of and Patient Characteristics Associated with Undiagnosed Stage 3 Chronic Kidney Disease. *Diabetes*. 2021;70(Supplement\_1). doi: <https://doi.org/10.2337/db21-998-P>
14. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2021;99(1):34-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.012>
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99(3s):S1-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:259-305. doi: <https://doi.org/10.1038/kisup.2013.27>
17. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102(5):S1-127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
18. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl1):S175-84. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S011>
19. Fontes-Carvalho R, Santos-Ferreira D, Raz I, et al. Protective effects of SGLT-2 inhibitors across the cardiorenal continuum: two faces of the same coin. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;29(9):1352-60. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab034>
20. Rangaswami J, Bhalla V, Boer IHD, et al. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents patients with diabetes and chronic kidney disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(17):e265-86. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000920>
21. Tangri N, Moriyama T, Schneider MP, et al. REVEAL-CKD: management and monitoring of patients with stage 3CKD in France, Germany, Italy, Japan and the USA[poster]. Presented at the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2022, November 3-6 2022, Orlando, Florida, USA. Chronic kidney disease often undiagnosed in Medicare beneficiaries. 2020. Accessed 22.09.2022. Available at <https://www.cms.gov/files/document/ckd-data-highlight102020-2.pdf>
22. Bakris G, Coresh J, Vassalotti JA, et al. Prevalence and factors associated with undiagnosed chronic kidney disease in diabetes mellitus. In: *National Kidney Foundation*. 2019. Spring Clinical Meetings. Boston, MA, USA; 2019.
23. Ryan TP, Sloand JA, Winters PC, et al. Chronic kidney disease prevalence and rate of diagnosis. *Am J Med*. 2007;120(11):981-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.05.012>
24. Greer RC, Crews DC, Boulware LE. Challenges perceived by primary care providers to educating patients about chronic kidney disease. *J RenCare*. 2012;38(4):174-81. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1755-6686.2012.00323.x>
25. Stempniewicz N, Vassalotti JA, Cuddeback JK, et al. Chronic kidney disease test in among primary care patients with type 2 diabetes across 24 US Health Care Organizations. *Diabetes Care*. 2021;44(9):2000-9. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2715>
26. Alfego D, Ennis J, Gillespie B, et al. Chronic kidney disease testing among at-risk adults in the US remains low: real-world evidence from national laboratory database. *Diabetes Care*. 2021;44(9):2025-32. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0723>
27. Holmboe ES, Durning SJ. Assessing clinical reasoning: moving from invitro to in vivo. *Diagnosis*. 2014;1(1):111-7. doi: <https://doi.org/10.1515/dx-2013-0029>
28. Paterick TE, Patel N, Tajik AJ, et al. Improving health outcomes through patient education and partnerships with patients. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30(1):112-3. doi: <https://doi.org/10.1080/08998280.2017.11929552>
29. Evangelidis N, Craig J, Bauman A, et al. Lifestyle behavior our change for prevent in the progression of chronic kidney disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(10):e031625. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031625>
30. Jutel A. Sociology of diagnosis: a preliminary review. *Social Health Illn*. 2009;31(2):278-299. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2008.01152.x>
31. O'Malley KJ, Cook KF, Price MD, Wildes KR, Hurdle JF, Ashton CM. Measuring diagnoses: ICD code accuracy. *Health Serv Res*. 2005. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1475-6773.2005.00444.x>
32. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*. 2011;305(15):1553-9. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.451>
33. Schneider M, Peach E, Barone S, et al. POS-213 REVEAL-CKD: prevalence of undiagnosed early chronic kidney disease in Germany. *Kidney Int Rep*. 2022;7(2):S93.
34. Kim V, Gusmanova A, Sakko Y, et al. POS-296 late diagnosis of CKD and associated survival after initiation of renal replacement therapy in Kazakhstan: analysis of nationwide electronic healthcare registry 2014-2020. *Kidney Int Rep*. 2022;7(2):S132-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.01.316>
35. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(12):2417-20. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027207>
36. Greer RC, Crews DC, Boulware LE. Challenges perceived by primary care providers to educating patients about chronic kidney disease. *J RenCare*. 2012;38(4):174-81. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1755-6686.2012.00323.x>
37. Handelsman Y. Rationale for the early use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Advances in Therapy*. 2019;36(10):2567-2586. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01054-w>
38. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // *Российский кардиологический журнал*. — 2014. — Т. 8. — (112): 7-37. [Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(8):7-37. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

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

**Котенко Олег Николаевич**, д.м.н., профессор [Oleg N. Kotenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>; e-mail: olkotenko@yandex.ru

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

**Демидова Татьяна Юльевна**, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@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](mailto:markovatn18@yandex.ru)

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

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

**Моргунов Леонид Юльевич**, д.м.н., профессор [Leonid Y. Morgunov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>; eLibrary SPIN: 5586-3482; e-mail: [morgunov.l.y@mail.ru](mailto:morgunov.l.y@mail.ru)

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

**Хазиахметова Миляуша Равиловна** [Miliausha R Khaziakhmetova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3450-5659>; e-mail: [milayshar@yandex.ru](mailto:milayshar@yandex.ru)

**Самбунова Екатерина Сергеевна** [Ekaterina S. Samburova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1640-2745>; e-Library SPIN: 4948-8315; e-mail: [samdoc2003@gmail.com](mailto:samdoc2003@gmail.com)

**Ведяшкина Светлана Георгиевна** [Svetlana G. Vedashkina, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 6606-8598; e-mail: [vsg60@mail.ru](mailto:vsg60@mail.ru)

**Петунина Нина Александровна**, д.м.н., профессор, член-корр РАН [Nina A. Petunina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: [napetunina@mail.ru](mailto:napetunina@mail.ru)

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

**Серебров Александр Николаевич** [Alexandr N. Serebrov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6646-4393>; e-mail: [alexandrerebrov@mail.ru](mailto:alexandrerebrov@mail.ru)

**Деева Татьяна Михайловна** [Tatiana M. Deeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5275-0387>; e-mail: [t.m.deeva@68gkb.ru](mailto:t.m.deeva@68gkb.ru)

**Караева Альбина Юрьевна** [Albina Y. Karaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2975-0530>; e-mail: [albina-karaeva@yandex.ru](mailto:albina-karaeva@yandex.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Анциферов М.Б., Котенко О.Н., Кобалава Ж.Д., Демидова Т.Ю., Маркова Т.Н., Толкачева В.В., Моргунов Л.Ю., Андреева А.В., Пашкова Е.Ю., Хазиахметова М.Р., Самбунова Е.С., Ведяшкина С.Г., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Серебров А.Н., Деева Т.М., Караева А.Ю. Оценка распространенности хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в многопрофильные стационары: результаты проспективного наблюдательного многоцентрового исследования (КРЕДО) // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 204-213. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13146>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Antsiferov MB, Kotenko ON, Kobalava ZD, Demidova TY, Markova TN, Tolkacheva VV, Morgunov LY, Andreeva AV, Pashkova EY, Khaziakhmetova MR, Samburova ES, Vedyashkina SG, Mkrumyan AM, Petunina NA, Serebrov AN, Deeva TM, Karaeva AY. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes admitted to multidisciplinary hospitals: results of a prospective observational multicenter study (CREDO). *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):204-213. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13146>

## МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ И УРОВНИ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: АССОЦИИИ СО ВРЕМЕНЕМ В ДИАПАЗОНАХ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬЮ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ



© К.Р. Мавлянова, Ю.Ф. Семёнова, Н.Б. Орлов, В.В. Климонтов\*

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

**ОБОСНОВАНИЕ.** Повышенная вариабельность уровня глюкозы (ВГ) признана фактором риска сосудистых осложнений при диабете. Предполагают, что неблагоприятный эффект ВГ на сосуды может быть реализован через активацию воспалительных сигнальных путей.

**ЦЕЛЬ.** Определить ассоциации маркеров воспаления низкой интенсивности и цитокинов в сыворотке крови с временем в диапазонах и параметрами ВГ, установленными по данным непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ), у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** У 470 взрослых, больных СД1, исследована концентрация С-реактивного белка высокочувствительным методом (вчСРБ), фибриногена, рассчитано нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС), индекс системного иммунного воспаления (ИСИВ). В выборке из 130 больных и у 20 здоровых лиц (контроль) исследованы концентрации интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, sIL-6R $\alpha$ , IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-27, IL-28A, IL-29, IL-32, IL-34, IL-35) в сыворотке крови методом мультиплексного анализа. По данным НМГ, установлено время в диапазонах и параметры ВГ: коэффициент вариабельности (CV), средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), среднечасовая скорость изменений уровня глюкозы (MAG).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных с временем в целевом диапазоне (TIR) <70% зафиксированы более высокие концентрации вчСРБ и фибриногена, более высокие значения ИСИВ, а также тенденция к более высоким значениям НЛС по сравнению с пациентами с TIR $\geq$ 70% (p=0,018, p=0,026, p=0,037, p=0,101 соответственно). Больные СД1 в сравнении с контролем демонстрировали повышенные концентрации IL-1 $\beta$  (p<0,0001), IL-6 (p<0,0001), снижение уровня IL-4 (p=0,002), тенденцию к снижению IL-22, IL-29 (p=0,1). У пациентов с TIR>70% отмечался более высокий уровень IL-4 (p=0,02), а также меньшие концентрации IL-1 $\beta$  (p=0,0003) и IL-6 (p=0,007), чем у больных с TIR $\leq$ 70%. В многофакторном пошаговом регрессионном анализе с включением клинических данных и параметров НМГ в качестве независимых переменных индекс массы тела был положительным предиктором уровня вчСРБ и фибриногена, значения TIR были отрицательно ассоциированы с уровнем IL-20 и IL-34, время в диапазоне выше целевого было положительно ассоциировано с IL-1 $\beta$ , MAGE показала положительную ассоциацию с ИСИВ, IL-26 и IL28A, в то время как MAG была положительно ассоциирована с IL-29.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Больные СД1 с нецелевыми значениями TIR (<70%) имеют более высокие уровни маркеров воспаления низкой интенсивности и сывороточных провоспалительных цитокинов, чем пациенты с TIR>70%. Как гипергликемия, так и повышенная ВГ, ассоциированы с выраженностью воспаления низкой интенсивности при СД1.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; гипергликемия; время в диапазонах; вариабельность гликемии; непрерывный мониторинг глюкозы; воспаление; цитокин.

## MARKERS OF CHRONIC LOW-GRADE INFLAMMATION AND SERUM CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: ASSOCIATIONS WITH TIME IN RANGES AND GLUCOSE VARIABILITY

© Kamilla R. Mavlianova, Julia F. Semenova, Nikolay B. Orlov, Vadim V. Klimontov\*

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

**BACKGROUND:** Increased glucose variability is recognized as a risk factor for vascular diabetic complications. It is assumed that deteriorating effect of GV on blood vessels can be realized through the activation of inflammatory signaling pathways.

**AIM:** to determine associations of low-grade inflammation markers and serum cytokines with time in ranges and GV parameters derived from continuous glucose monitoring (CGM) in patients with type 1 diabetes (T1D).

**MATERIALS AND METHODS:** In 470 adult patients with T1D, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and fibrinogen was measured, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and the Systemic Immune-inflammation Index (SII) were calculated. In a sample of 130 patients and 20 healthy individuals (control), serum concentrations of interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, sIL-6R $\alpha$ , IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-27, IL-28A, IL-29, IL-32, IL-34, IL-35) were assessed by multiplex analysis. Time in the ranges and GV



parameters: Coefficient of Variability (CV), Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE), and Mean Absolute Glucose rate of changes (MAG) were derived from CGM data.

**RESULTS:** Patients with Time In Range (TIR) <70% had higher concentrations of hs-CRP and fibrinogen, higher SII values, and demonstrated a trend toward higher TIR compared with those with TIR  $\geq$ 70% ( $p=0.018$ ,  $p=0.026$ ,  $p=0.037$ ,  $p=0.101$ , respectively). Patients with T1D, when compared to control, demonstrated increased concentrations of IL-1 $\beta$  ( $p<0.0001$ ), IL-6 ( $p<0.0001$ ), decreased levels of IL-4 ( $p=0.002$ ), and a tendency to decrease IL-22 and IL-29 ( $p=0.1$ ). Patients with TIR>70% had higher levels of IL-4 ( $p=0.02$ ) as well as lower concentrations of IL-1 $\beta$  ( $p=0.0003$ ) and IL-6 ( $p=0.007$ ) than patients with TIR $\leq$ 70%. In a multivariate stepwise regression analysis including clinical data and CGM parameters as independent variables, body mass index was positive predictor of hsCRP and fibrinogen levels, TIR was negatively associated with IL-20 and IL-34, time above range was associated positively with IL-1 $\beta$ , MAGE showed positive association with SII, IL-26 and IL28A, while MAG was positively associated with IL-29.

**CONCLUSION:** T1D patients with non-target TIR (<70%) have higher levels of low-intensity inflammatory markers and serum pro-inflammatory cytokines than patients with TIR>70%. Both hyperglycemia and increased GV are associated with intensity of low-grade inflammation in T1D.

**KEYWORDS:** diabetes; hyperglycemia; time in range; glucose variability; continuous glucose monitoring; inflammation; cytokine.

## ОБОСНОВАНИЕ

Согласно оценкам Международной федерации диабета, не менее 8,75 млн человек в мире живут с сахарным диабетом 1 типа (СД1), из них 5,56 млн составляют люди молодого и трудоспособного возраста [1]. По данным Федерального регистра СД<sup>1</sup>, в России зарегистрировано более 290 тысяч пациентов с СД1. Средняя фактическая продолжительность жизни при СД1 в России составляет около 53 лет, основными причинами преждевременной смерти являются сердечно-сосудистые осложнения [2].

В исследовании по контролю и осложнениям диабета (DCCT: the Diabetes Control and Complications Trial) и в его последующей наблюдательной фазе (EDIC: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study) доказана роль гипергликемии в развитии сосудистых осложнений СД1 [3]. В последние годы установлено, что не только гипергликемия, но и повышенная вариабельность уровня глюкозы (ВГ) способствует развитию диабетических осложнений [4, 5]. В частности, показана роль долгосрочной ВГ, оцениваемой по изменчивости уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), в развитии сердечно-сосудистых осложнений [6]. Повышенная ВГ активирует воспалительные реакции, процессы свободно-радикального окисления, запускает дисфункцию эндотелия и клеток крови, нарушения ангиогенеза, процессы фиброгенеза в почках [7, 8].

Более 15 лет назад А. El-Osta и соавт. было показано, что транзиторное нефизиологическое повышение уровня глюкозы индуцирует эпигенетические модификации в промоторе гена ядерного фактора NK-kB, связанного с воспалительным ответом. Это ведет к сохранению гиперактивности фактора и после нормализации уровня глюкозы [9]. В исследованиях А. Ceriello и соавт. установлено, что интермиттирующая гипергликемия вызывает более выраженный провоспалительный ответ в эндотелиальных клетках человека, чем стабильно повышенный уровень глюкозы; исследования с использованием клэмп-технологий показали роль гипогликемии как триггера воспалительных реакций [10, 11]. Эти данные позволяют предполагать, что высокая ВГ с эпизодами гипергликемии и гипогликемии способствует развитию

воспаления при СД. В свою очередь, хроническое субклиническое воспаление, или воспаление низкой интенсивности, рассматривается как важный компонент сердечно-сосудистого континуума [12]. У больных СД1 маркеры воспаления ассоциированы с микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями [13].

Появление метода непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ) значительно расширило возможности оценки ВГ у больных СД. Это, в свою очередь, способствовало формированию представлений о краткосрочной (суточной) ВГ как факторе, значимом с клинической и патогенетической точки зрения [14]. У больных СД1 показаны ассоциации параметров ВГ, рассчитанных по данным НМГ, с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) [15], некоторых провоспалительных цитокинов [16, 17], биомаркерами тромбоза [18], параметрами липидного профиля [19]. Однако многие клинически и патофизиологически важные аспекты эффекта ВГ пока еще недостаточно ясны. В частности требует уточнения значимость различных характеристик ВГ в развитии воспаления и других механизмов патогенеза. Это послужило основанием для проведения нашего исследования.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить ассоциации маркеров воспаления низкой интенсивности и цитокинов в сыворотке крови со временем в диапазонах и параметрами ВГ, установленными по данным НМГ, у больных СД1.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

Набор участников исследования проводили в клинике НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН с июня 2020 по май 2023 г.

### Исследуемая популяция

Участниками исследования были пациенты с СД1 (18–65 лет; основная группа) и лица с нормальной толерантностью к глюкозе (контроль). В исследование не включали лиц с сопутствующими иммуновоспалительными заболеваниями, инфекциями, перенесенными в течение последних трех месяцев, терминальной

<sup>1</sup> Доступен по ссылке: <https://sd.diaregistry.ru/>. Дата обращения: 08.04.2024.

стадий хронической болезни почек (ХБП). Полный список критериев включения и невключения в исследование приведен в нашей предыдущей работе [20].

#### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В исследование включались пациенты с СД1, получавшие плановую высокотехнологичную или специализированную медицинскую помощь. Контрольную группу формировали из числа сотрудников Института и их родственников.

#### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное одномоментное сравнительное исследование.

Скринировано 555 больных СД1 и 35 лиц без СД, соответствовавших критериям включения. После оценки критериев исключения в исследование включено 470 пациентов с СД1 и 27 лиц с нормальной толерантностью к глюкозе.

На первом этапе больным СД1 проводили клиническое обследование, НМГ в режиме реального времени с анализом времени в диапазонах и индексов ВГ, а также определение маркеров воспаления. При анализе учитывали время в целевом диапазоне (Time In Range, TIR: 3,9–10 ммоль/л), время в диапазоне выше целевого (Time Above Range, TAR: >10 ммоль/л), время в диапазоне ниже целевого (Time Below Range, TBR: <3,9 ммоль/л) [21]. Для анализа ВГ рассчитывали коэффициент вариабельности (Coefficient of Variation, CV), среднюю амплитуду колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glycemic Excursions, MAGE) и скорость изменений уровня глюкозы (Mean Absolute Glucose rate of change, MAG) [14]. Для оценки выраженности воспаления низкой интенсивности определяли концентрацию вЧСРБ в сыворотке крови, фибриногена в плазме крови, рассчитывали нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС) и индекс системного иммунного воспаления (ИСИВ) [22].

На втором этапе исследования из 470 пациентов, включенных в первый этап, случайным образом была сформирована выборка из 130 больных для проведения исследования концентраций цитокинов в сыворотке крови. Панель цитокинов включала: интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-6 (IL-6), субъединицу растворимого рецептора интерлейкина-6 альфа (sIL-6R $\alpha$ ), интерлейкин-19 (IL-19), интерлейкин-20 (IL-20), интерлейкин-22 (IL-22), интерлейкин-26 (IL-26), интерлейкин-27 (IL-27), интерлейкин-28A (IL-28A), интерлейкин-29 (IL-29), интерлейкин-32 (IL-32), интерлейкин-34 (IL-34), интерлейкин-35 (IL-35). Результаты сравнивали с таковыми в контрольной группе.

На заключительном этапе проводили сопоставление уровней маркеров воспаления и цитокинов с параметрами НМГ.

#### Методы

Уровень гликированного гемоглобина A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) и биохимические показатели сыворотки крови, в том числе вЧСРБ, определяли на анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США). Гематологические показатели исследовали на анализаторе BC-5300 (Midray Medical International Limited, Китай). НЛС рассчитывали путем

деления абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов. ИСИВ определяли как произведение количества тромбоцитов и абсолютного числа нейтрофилов, разделенное на абсолютное число лимфоцитов [22]. Концентрацию фибриногена в плазме крови измеряли на автоматическом анализаторе гемостаза ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, США).

Концентрации IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, sIL-6R $\alpha$ , IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-27, IL-28A, IL-29, IL-32, IL-34, IL-35 в сыворотке крови определяли методом мультиплексного анализа цитокинов человека Bio-Plex Pro™ (Bio-Rad Laboratories, США). Мультиплексный анализ выполняли в соответствии с инструкциями производителя с помощью программного обеспечения Bio-Plex Manager 4.0.

Для НМГ использовали системы ММТ-722 и ММТ-754 (Medtronic, США). Калибровку систем осуществляли не менее четырех раз в день с помощью глюкометра One Touch Verio Pro+. Длительность НМГ составляла от трех до девяти дней (медиана — 6 дней). Расчет времени в диапазонах и параметров ВГ проводили с помощью программы экспертного анализа данных НМГ CGMEX<sup>2</sup>.

#### Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол №158 от 01.06.2020). Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

#### Статистический анализ

Поскольку распределение большинства параметров отличалось от нормального (проверка по критерию Колмогорова-Смирнова), применяли непараметрические методы. Количественные признаки описаны как медианы, 25-е и 75-е процентиля. Достоверность межгрупповых различий оценивали по критерию Манна-Уитни. Для анализа ассоциаций применяли ранговый корреляционный анализ, многофакторный линейный регрессионный анализ. Статобработка проведена с помощью STATISTICA 10 (StatSoft Inc, 2011, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Характеристика участников исследования

В исследование включено 174 мужчины и 296 женщин с СД1 в возрасте от 18 до 65 лет (медиана — 36 лет). Терапию в режиме многократных инъекций инсулина (МИИ) получали 328 человек, в режиме постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) — 142. При обследовании диагностированы: диабетическая ретинопатия (n=263), ХБП (n=299), полинейропатия (n=348), артериальная гипертензия (n=179), ишемическая болезнь сердца (n=25), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (n=79). Нормальную массу тела имели 276 человек, избыточную — 121, ожирение — 73.

Подгруппа пациентов с СД1, у которых были исследованы цитокины, включала 55 мужчин и 75 женщин. Инсулинотерапию в режиме МИИ получали 82 человека, в режиме ППИИ — 48. Спектр осложнений и ассоцииро-

<sup>2</sup> Козинец Р.М., Климонтон В.В., Бериков В.Б., Семенова Ю.Ф. Программа экспертного анализа данных непрерывного мониторинга глюкозы (CGMEX). Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021616872 от 16.04.2021 г.

ванных состояний включал диабетическую ретинопатию (n=79), ХБП (n=71), полинейропатию (n=126), артериальную гипертензию (n=39), ишемическую болезнь сердца (n=7), ХСН (n=17). Нормальная масса тела была у 75 пациентов, избыточная — у 25, ожирение — у 30. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В контрольную группу вошли 27 человек с нормальной толерантностью к глюкозе, 12 мужчин и 15 женщин, от 22 до 57 лет (медиана — 32 года).

#### Маркеры воспаления

Значения маркеров воспаления в двух выборках больных СД1 приведены в табл. 1. Между уровнем вЧСРБ и фибриногена прослеживалась положительная корреляция средней силы ( $r=0,52$ ,  $p<0,0001$ ). Оба маркера слабо коррелировали с расчетными индексами воспаления: НЛС ( $r=0,16$ ,  $p=0,0005$  и  $r=0,23$ ,  $p<0,0001$  соответственно)

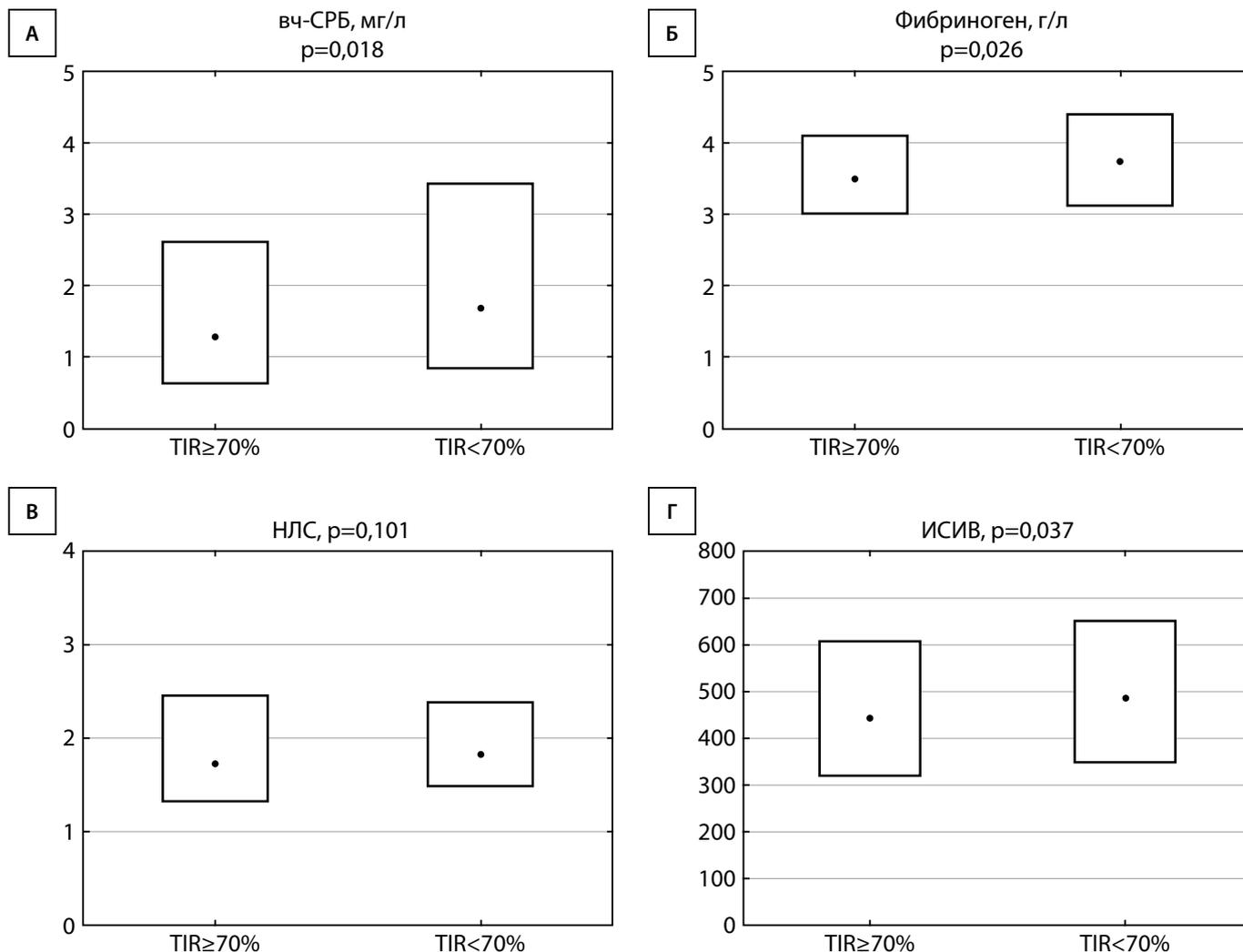
и ИСИБ ( $r=0,15$ ,  $p=0,001$  и  $r=0,25$ ,  $p<0,0001$ ). Уровни вЧСРБ и фибриногена показали слабые положительные корреляции с возрастом ( $r=0,17$ ,  $p=0,0002$  и  $r=0,16$ ,  $p=0,0005$ ), длительностью СД ( $r=0,11$ ,  $p=0,018$  и  $r=0,15$ ,  $p=0,001$ ), индексом массы тела (ИМТ;  $r=0,38$ ,  $p<0,0001$  и  $r=0,33$ ,  $p<0,0001$ ), окружностью талии (ОТ;  $r=0,37$ ,  $p<0,0001$  и  $r=0,36$ ,  $p<0,0001$ ), уровнем триглицеридов ( $r=0,20$ ,  $p<0,0001$  и  $r=0,27$ ,  $p<0,0001$ ) и соотношением альбумин/креатинин мочи ( $r=0,11$ ,  $p=0,018$  и  $r=0,17$ ,  $p=0,0002$ ). Индексы воспаления с этими параметрами не коррелировали. Пациенты с  $ИМТ \geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, по сравнению с больными с  $ИМТ < 25$  кг/м<sup>2</sup>, имели более высокий уровень вЧСРБ (2,12; 1,11–4,22 и 1,08; 0,52–2,05 мг/л,  $p<0,0001$ ) и фибриногена (4,0; 3,3–4,6 и 3,4; 2,9–4,0 г/л,  $p<0,0001$ ).

У больных с TIR<70% зафиксированы более высокие концентрации вЧСРБ и фибриногена, более высокие значения ИСИБ, а также тенденция к более высоким значениям НЛС по сравнению с пациентами с TIR≥70%

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа, включенных в исследование

Параметр	Выборка 1 (n = 470)	Выборка 2 (n = 130)
Возраст, лет	36 [28; 48]	33 [24; 43]
Длительность СД, лет	16 [10; 25]	15 [10; 23]
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	47 [35; 60]	49 [35; 60]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24 [21; 27]	23 [20; 27]
ОТ/ОБ	0,83 [0,78; 0,91]	0,82 [0,76; 0,91]
TIR, %	72 [58; 84]	71 [57; 88]
TAR, %	20 [11; 28]	17 [7,4; 25]
TBR, %	0,6 [0; 2,1]	1,2 [0,1; 3,2]
CV, %	30 [27; 34]	34 [27; 38]
MAGE, ммоль/л	5,1 [4,1; 6,2]	5,1 [3,9; 6,2]
MAG, ммоль/л/час	2,0 [1,6; 2,4]	2,0 [1,6; 2,6]
HbA <sub>1c</sub> , %	8,1 [7,1; 9,2]	7,9 [6,8; 9,6]
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 [4,2; 5,9]	5,1 [4,3; 6,1]
Триглицериды, ммоль/л	1,0 [0,7; 1,4]	0,93 [0,71; 1,3]
Мочевая кислота, мкмоль/л	246 [202; 302]	241 [191; 299]
рСКФ (СКД-ЕР1, 2012), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	88 [74; 100]	94 [82; 105]
Альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль	0,5 [0,3; 1,2]	0,5 [0,3; 1,1]
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,6 [4,2; 5,0]	4,7 [4,4; 5,1]
Гемоглобин, г/л	135 [124; 148]	139 [125; 150]
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	5,9 [4,9; 7,1]	5,5 [4,8; 6,9]
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	264 [221; 304]	260 [220; 294]
НЛС	1,8 [1,3; 2,4]	1,7 [1,3; 2,3]
ИСИБ	470 [327; 642]	445 [319; 607]
вЧСРБ, мг/л	1,6 [0,8; 3,4]	1,3 [0,73; 2,8]
Фибриноген, г/л	3,7 [3,1; 4,4]	3,6 [3,1; 4,2]

**Примечание:** данные представлены как медианы [Q1; Q3]. Выборка 1 — общая популяция больных, включенных в исследование. Выборка 2 — популяция больных, у которых исследован уровень цитокинов. СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ОТ/ОБ — отношение окружности талии к окружности бедер; TIR — time in range (время в целевом диапазоне); TAR — time above range (время выше целевого диапазона); TBR — time below range (время ниже целевого диапазона); CV — Coefficient of Variation (коэффициент вариативности); MAGE — Mean Amplitude of Glycemic Excursions (средняя амплитуда колебаний гликемии); MAG — Mean Absolute Glucose rate of change (скорость изменений уровня глюкозы); HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; НЛС — нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; ИСИБ — индекс системного иммунного воспаления; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.



**Рисунок 1.** Уровень маркеров воспаления низкой интенсивности в крови у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от времени нахождения в целевом диапазоне.

А — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вчСРБ), Б — фибриноген, В — соотношение нейтрофилы/лимфоциты (НЛС), Г — индекс системного иммунного воспаления (ИСИВ). Данные представлены как медианы, 25–75 процентиля.

( $p=0,018$ ,  $p=0,026$ ,  $p=0,037$ ,  $p=0,101$  соответственно, рис. 1). У пациентов с  $TAR \geq 25\%$  концентрация вчСРБ была достоверно выше, чем у пациентов с  $TAR < 25\%$  (табл. 2). Значения обоих индексов воспаления также были выше у больных с  $TAR \geq 25\%$ , хотя межгрупповые различия были ниже статистической значимости. Не выявлено корреляций исследованных маркеров и индексов воспаления с уровнем  $HbA_{1c}$  и параметрами ВГ.

В многофакторном линейном пошаговом регрессионном анализе с включением возраста, длительности СД1, ИМТ, TIR, TAR, CV, MAGE и MAG в качестве независимых

переменных, а маркеров воспаления — в качестве зависимых ИМТ был независимым предиктором уровня вчСРБ ( $\beta=0,166$ ,  $R^2=0,04$ ,  $p=0,0002$ ) и фибриногена ( $\beta=0,299$ ,  $R^2=0,10$ ,  $p<0,0001$ ), в то время как MAGE показала независимую ассоциацию ИСИВ ( $\beta=0,123$ ,  $R^2=0,13$ ,  $p=0,0001$ ).

#### Цитокины в сыворотке крови

Цитокиновый профиль пациентов с СД1 характеризовался повышением концентраций IL-1 $\beta$  и IL-6 в сравнении с группой контроля. Концентрация IL-4 оказалась сниженной, а уровни IL-22 и IL-29 показали тенденции

**Таблица 2.** Уровень маркеров воспаления у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от процента времени нахождения выше целевого диапазона

Параметр	TAR < 25% (n=247)	TAR $\geq$ 25% (n=223)	P
ВчСРБ, г/л	1,26 [0,61; 2,55]	1,68 [0,82; 3,50]	0,009
Фибриноген, г/л	3,50 [3,10; 4,20]	3,70 [3,10; 4,40]	0,191
НЛС	1,71 [1,31; 2,53]	1,85 [1,48; 2,34]	0,089
ИСИВ	446 [319; 611]	483 [346; 653]	0,076

**Примечание:** данные представлены как медианы [Q1; Q3]. TAR — time above range (время выше целевого диапазона); НЛС — нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; ИСИВ — индекс системного иммунного воспаления; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.

к снижению у больных СД1 (табл. 3). Пациенты с ИМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup> по сравнению с больными с ИМТ $<$ 25 кг/м<sup>2</sup> имели более высокие значения IL-1 $\beta$  (3,7; 2,8–4,4 и 2,9; 2,5–3,8 пг/мл,  $p=0,006$ ), sIL-6Ra (9428; 7765–12862 и 7624; 5927–9894 пг/мл,  $p=0,04$ ) и IL-32 (4,9; 0–23,4 и 0; 0–2,1 пг/мл,  $p=0,02$ ). С ИМТ слабо коррелировали уровни sIL-6Ra ( $r=0,24$ ,  $p=0,006$ ) и IL-34 ( $r=0,25$ ,  $p=0,004$ ). Прослеживались слабые положительные корреляции между уровнем HbA<sub>1c</sub> и концентрациями IL-1 $\beta$  ( $r=0,26$ ,  $p=0,003$ ) и IL-6 ( $r=0,23$ ,  $p=0,008$ ).

У пациентов, достигших значений TIR $>$ 70%, отмечался более высокий уровень IL-4, а также меньшие концентрации IL-1 $\beta$  и IL-6, чем у больных с TIR $\leq$ 70% (табл. 4). В ранговом корреляционном анализе величина TIR коррелировала с уровнем IL-1 $\beta$  ( $r=-0,29$ ,  $p=0,0008$ ), IL-4 ( $r=0,22$ ,  $p=0,01$ ), IL-6 ( $r=-0,28$ ,  $p=0,001$ ); TAR показала противоположные корреляции с этими цитокинами (IL-1 $\beta$ :  $r=0,33$ ,  $p=0,0001$ ; IL-4:  $r=-0,21$ ,  $p=0,02$ ; IL-6:  $r=0,29$ ,  $p=0,0008$ ). CV коррелировал с концентрацией IL-1 $\beta$  ( $r=0,28$ ,  $p=0,001$ ), IL-6 ( $r=0,36$ ,  $p<0,0001$ ), MAGE показала связи с IL-1 $\beta$  ( $r=0,25$ ,

**Таблица 3.** Концентрации цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе (контроль) и у больных сахарным диабетом 1 типа

Параметр	Контроль (n=27)	Больные СД1 (n=130)	P
IL-1 $\beta$	2,3 [2,0; 2,7]	3,5 [2,7; 4,1]	<0,0001
IL-4	4,9 [3,3; 5,9]	2,9 [0,56; 5,1]	0,002
IL-6	1,8 [0,67; 2,6]	5,1 [3,1; 6,7]	<0,0001
sIL-6Ra	9869 [5268; 13453]	8072 [6109; 10599]	0,3
IL-19	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,5
IL-20	0,93 [0,25; 2,2]	0,25 [0; 1,4]	0,2
IL-22	2,9 [0; 7,8]	0 [0; 4,4]	0,1
IL-26	652 [382; 893]	571 [463; 893]	0,9
IL-27 (p27)	29 [12; 50]	39 [18; 67]	0,6
IL28A	1,4 [0,48; 3,2]	1,4 [0,48; 2,9]	0,5
IL-29	20 [5,4; 62]	9 [1,4; 20]	0,1
IL-32	0 [0; 25]	0 [0; 11]	0,4
IL-34	0 [0; 54]	0 [0; 24]	0,5
IL-35	33 [21; 50]	38 [16; 82]	0,5

**Примечание:** данные представлены как медианы [Q1; Q3]. СД1 — сахарный диабет 1 типа; IL — интерлейкин.

**Таблица 4.** Концентрации цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от времени нахождения в целевом диапазоне

Параметр	TIR $\geq$ 70% (n=71)	TIR $<$ 70% (n=59)	P
IL-1 $\beta$	3,1 [2,5; 3,9]	3,8 [3,1; 4,3]	0,0003
IL-4	3,8 [1,1; 5,9]	1,5 [0,42; 4,0]	0,02
IL-6	4,3 [2,4; 5,9]	5,5 [3,8; 7,0]	0,007
sIL-6Ra	8812 [6809; 11333]	9394 [5656; 9428]	0,5
IL-19	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,9
IL-20	0,30 [0; 1,4]	0,16 [0; 7,4]	0,7
IL-22	0 [0; 3,9]	0,19 [0; 7,3]	0,7
IL-26	571 [501; 893]	571 [443; 1013]	1,0
IL-27 (p27)	40 [18; 66]	30 [17; 69]	0,9
IL28A	1,4 [0,48; 2,9]	1,2 [0,28; 5,9]	1,0
IL-29	9,1 [1,4; 20]	11 [4,6; 21]	0,7
IL-32	0 [0; 11]	0 [0; 8,8]	1,0
IL-34	0 [0; 26]	0 [0; 13]	0,5
IL-35	36 [16; 65]	43 [9,9; 101]	0,6

**Примечание:** данные представлены как медианы [Q1; Q3]. СД1 — сахарный диабет 1 типа; IL — интерлейкин, TIR — time in range (время в целевом диапазоне).

**Таблица 5.** Предикторы уровня цитокинов в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 1 типа (многофакторный пошаговый регрессионный анализ)

Цитокин	Предикторы	Параметры модели	
		R2	P
IL-1 $\beta$	TAR ( $\beta=0,199$ )	0,05	0,04
IL-20	TIR ( $\beta=-0,36$ ), ИМТ ( $\beta=0,287$ )	0,21	0,006
IL-26	MAGE ( $\beta=0,303$ ), возраст ( $\beta=-0,34$ )	0,21	0,02
IL28A	MAGE ( $\beta=0,357$ )	0,13	0,007
IL-29	MAG ( $\beta=0,519$ )	0,27	<0,0001
IL-34	TIR ( $\beta=-0,35$ )	0,20	0,009

**Примечание:** IL — интерлейкин; TIR — time in range (время в целевом диапазоне); TAR — time above range (время выше целевого диапазона); ИМТ — индекс массы тела; TBR — time below range (время ниже целевого диапазона); MAGE — Mean Amplitude of Glycemic Excursions (средняя амплитуда колебаний гликемии); MAG — Mean Absolute Glucose rate of change (скорость изменений уровня глюкозы).

$p=0,004$ ), IL-4 ( $r=-0,23$ ,  $p=0,008$ ), IL-6 ( $r=0,36$ ,  $p<0,0001$ ) и IL-29 ( $r=0,38$ ,  $p<0,0001$ ).

В моделях многофакторного линейного пошагового регрессионного анализа, включавших возраст, длительность СД1, ИМТ, TIR, TAR, CV, MAGE и MAG как независимые переменные, а концентрации цитокинов — как зависимые, величина TIR была отрицательно ассоциирована с уровнем IL-20 и IL-34, TAR была положительно ассоциирована с IL-1 $\beta$ , MAGE — с IL-26 и IL28A, MAG — с IL-29 (табл. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании мы тестировали гипотезу о том, что патогенетическое действие ВГ у больных СД1 может реализоваться через воспаление низкой интенсивности и дисбаланс в продукции цитокинов. Для этого был проведен анализ ассоциаций между время- и амплитудо-зависимыми параметрами НМГ и уровнем маркеров воспаления низкой интенсивности (вЧСРБ, фибриноген, НЛС, ИСИБ), а также концентрациями ряда цитокинов в крови. Среди последних нами были исследованы не только хорошо известные молекулы (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6), но и цитокины, пока еще недостаточно изученные при СД (sIL-6R $\alpha$ , IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-27, IL-28A, IL-29, IL-32, IL-34, IL-35). Для исследования цитокинов мы применили мультиплексный анализ, позволяющий одновременно анализировать большое количество молекул. Полученные результаты свидетельствуют, что на выраженность воспаления низкой интенсивности у больных СД1 оказывают влияние как время в гипергликемии, так и амплитудозависимые параметры ВГ, а также наличие избыточной массы тела и ожирения.

### Репрезентативность выборок

Выборка пациентов является репрезентативной в отношении пациентов с СД1 молодого и среднего возраста, не имеющих терминальных осложнений заболевания и сопутствующих иммуновоспалительных заболеваний. Репрезентативность выборки определяется большим количеством пациентов (470 человек), применением относительно небольшого числа критериев исключения.

### Сопоставление с другими публикациями

Хроническое воспаление рассматривается как важный патогенетический механизм в развитии диабетических осложнений. В исследовании EURODIAB было показано, что комбинированный индекс воспаления, включающий вЧСРБ, IL-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$ , у больных СД1 ассоциирован с наличием ретинопатии, повышенной альбуминурии и сердечно-сосудистыми осложнениями [13]. Недавно показано, что НЛС у больных СД1 отражает выраженность атеросклероза сонных артерий [23]. Признаки иммунной активации и субклинического воспаления при СД1 наблюдаются не только на этапе аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток, но и при длительном течении заболевания. Изучение протеома плазмы крови у больных с длительным СД1 показало ассоциацию воспалительных медиаторов с нефропатией и инсультом [24].

У обследованных нами пациентов наблюдалось повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 и снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-4, что соотносится с концепцией воспаления низкой интенсивности при данном заболевании. Нами установлено, что выраженность воспаления низкой интенсивности (судя по уровню вЧСРБ, фибриногена, ИСИБ, IL-1 $\beta$  и IL-6) выше у больных СД1, не достигающих значений TIR>70%. Величина TIR обратно коррелировала с концентрациями классических провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 и прямо коррелировала с уровнем противовоспалительного цитокина IL-4. Величина TAR демонстрировала противоположные взаимосвязи с этими параметрами. Эти данные дают дополнительное патогенетическое обоснование значимости TIR как индикатора гликемического контроля.

В данном исследовании нами впервые показана значимость амплитудозависимых индексов ВГ как предикторов воспаления низкой интенсивности у больных СД1. В частности, амплитуда колебаний уровня глюкозы (MAGE) показала независимую ассоциацию с ИСИБ и уровнями IL-26 и IL28A, а скорость изменений уровня глюкозы (MAG) — с концентрацией IL-29. Это согласуется с биоинформатическими и экспериментальными данными об активирующем влиянии чрезмерных флуктуаций глюкозы на экспрессию генов воспалительных медиаторов и уровень этих медиаторов в крови [8–11].

При анализе ассоциаций между ВГ и маркерами воспаления нельзя не учитывать другие факторы, способные модифицировать эти ассоциации. Одним из таких факторов является ожирение. Современные исследования фиксируют увеличение распространенности избыточной массы тела и ожирения среди больных СД1 [25]. Это в известной степени меняет клиническую феноменологию заболевания, сближая ее с СД2. Известно, что у больных СД2 уровень воспалительных медиаторов в крови в значительной степени зависит от сопутствующего ожирения и массы жировой ткани [26]. В данной работе нами показано, что больные СД1 с ИМТ $\geq$ 25 кг/м<sup>2</sup> имеют более высокий уровень вЧСРБ, фибриногена, IL-1 $\beta$ , sIL-6Ra и IL-32 в крови по сравнению с пациентами с ИМТ $<$ 25 кг/м<sup>2</sup>. Ранее сообщалось, что уровень вЧСРБ связан с ИМТ у детей и взрослых с СД1 [27, 28]. Следовательно, ассоциация между избыточной массой тела, ожирением и субклиническим воспалением прослеживается и при СД1.

В данной работе мы исследовали у больных СД1 концентрации не только классических, но и относительно недавно идентифицированных интерлейкинов (IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-27, IL-28A, IL-29, IL-32, IL-34, IL-35). Предполагается участие некоторых из этих молекул в патогенезе СД1 [29]. Хотя мы обнаружили ассоциации некоторых из указанных цитокинов с параметрами ВГ, мы не получили однозначных данных об изменениях их уровней у больных СД1 в сравнении с контролем. Изучение роли «новых» цитокинов в патогенезе СД1, их связи с колебаниями гликемии, а также значимости их определения в контексте оценки воспаления и риска осложнений требуют дальнейших исследований.

#### Клиническая значимость результатов

Результаты исследования в очередной раз свидетельствуют о важности достижения целевых значений TIR у пациентов с СД1. Сокращение времени в гипергликемии (TAR) важно для предупреждения хронического воспаления — патогенетически значимого фактора сосудистых осложнений. Не менее важной задачей является поддержание нормальной массы тела у больных СД1, поскольку ожирение, как и гипергликемия, способствует развитию воспаления.

#### Ограничения исследования

Поскольку исследование одномоментное, мы не можем однозначно судить о причинно-следственных связях между признаками и их динамике. Обследование пациентов проводилось в условиях клиники. Это могло

привести к смещению значений параметров ВГ относительно тех, что наблюдаются в реальной жизни пациентов. Длительность НМГ была относительно короткой, что определялось сроками госпитализации.

#### Направления дальнейших исследований

Изучение влияния различных характеристик динамики уровня глюкозы на продукцию сигнальных и регуляторных молекул *in vitro* и *in vivo* является актуальной задачей для будущих исследований. Представляется перспективным изучение маркеров воспаления и цитокинов как маркеров развития и прогрессирования осложнений СД в проспективных исследованиях.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных СД1, имеющих нецелевые значения TIR (<70%), уровень маркеров воспаления низкой интенсивности (вЧСРБ, фибриногена, ИСИБ) и сывороточных провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6) выше, чем у больных СД1 с TIR>70%. Кроме того, значения TIR отрицательно ассоциированы с уровнем IL-20 и IL-34. Амплитудозависимые параметры ВГ ассоциированы с выраженностью воспаления (величиной ИСИБ), уровнем IL-26, IL28A, IL-29. У больных СД1 с избыточной массой тела и ожирением наблюдаются более высокие уровни вЧСРБ и фибриногена, чем у пациентов с ИМТ $<$ 25 кг/м<sup>2</sup>. Таким образом, гипергликемию, ВГ, избыточную массу тела и ожирение можно рассматривать как детерминанты воспаления низкой интенсивности при СД1.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №20-15-00057-П).

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

**Участие авторов.** Мавлянова К.Р. — сбор клинического материала, формирование базы данных, анализ данных НМГ, статистический анализ, написание текста; Семенова Ю.Ф. — сбор клинического материала, формирование базы данных, анализ данных НМГ; Орлов Н.Б. — исследование уровня цитокинов; Климонтов В.В. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ogle G, Wang F, Gregory GA, Manuam J. Type 1 diabetes estimates in children and adults. *IDF Atlas Reports*. 2022. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/t1d-index-2022/>. Дата обращения: 31 марта 2024
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016;39(5):686-93. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1990>
- Sun B, Luo Z, Zhou J. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01200-7>

5. Hjort A, Iggman D, Rosqvist F. Glycemic variability assessed using continuous glucose monitoring in individuals without diabetes and associations with cardiometabolic risk markers: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2024;43(4):915-925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.02.014>
6. Li F, Zhang L, Shen Y, Liu HH, Zhang ZY, Hu G, Wang RX. Higher glucose fluctuation is associated with a higher risk of cardiovascular disease: Insights from pooled results among patients with diabetes. *J Diabetes.* 2023;15(5):368-381. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13386>
7. Klimontov VV, Saik OV, Korbut AI. Glucose Variability: How Does It Work? *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7783. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22157783>
8. Saik OV, Klimontov VV. Bioinformatic Reconstruction and Analysis of Gene Networks Related to Glucose Variability in Diabetes and Its Complications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8691. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21228691>
9. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med.* 2008;205(10):2409-2417. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20081188>
10. Piconi L, Quagliari L, Assaloni R, et al. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22(3):198-203
11. Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. Vitamin C further improves the protective effect of glucagon-like peptide-1 on acute hypoglycemia-induced oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(12):4104-4108. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0750>
12. Sharif S, Van der Graaf Y, Cramer MJ, et al. SMART study group. Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):220. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01409-0>
13. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes — the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia.* 2005;48(2):370-378
14. Mo Y, Lu J, Zhou J. Glycemic variability: Measurement, target, impact on complications of diabetes and does it really matter? *J Diabetes Investig.* 2024;15(1):5-14. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.14112>
15. Hoffman RP, Dye AS, Huang H, Bauer JA. Glycemic variability predicts inflammation in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(10):1129-1133. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0139>
16. Klimontov VV, Mavlianova KR, Orlov NB, et al. Serum Cytokines and Growth Factors in Subjects with Type 1 Diabetes: Associations with Time in Ranges and Glucose Variability. *Biomedicines.* 2023;11(10):2843. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102843>
17. Klimontov V, Mavlianova K, Semenova J, Orlov N. Circulating peptides of the TNF superfamily and the TNF receptor superfamily in subjects with type 1 diabetes: relationships with clinical and metabolic parameters. *Georgian Med News.* 2023;(340-341):243-248
18. Kietsiriroje N, Pearson SM, O'Mahoney LL, et al. Glucose variability is associated with an adverse vascular profile but only in the presence of insulin resistance in individuals with type 1 diabetes: An observational study. *Diab Vasc Dis Res.* 2022;19(3):14791641221103217. doi: <https://doi.org/10.1177/14791641221103217>
19. Salsa-Castelo M, Neves C, Neves JS, Carvalho D. Association of glycemic variability and time in range with lipid profile in type 1 diabetes. *Endocrine.* 2024;83(1):69-76. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03464-x>
20. Климонтов В.В., Семенова Ю.Ф., Корбут А.И. Факторы, ассоциированные с высокой вариабельностью гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 347-357. [Klimontov VV, Semenova JF, Korbut AI. Factors associated with high glucose variability in patients with type 1 diabetes. *Diabetes mellitus.* 2022;25(4):347-357. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12888>
21. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1631-1640. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
22. Ye Z, Hu T, Wang J, Xiao R, Liao X, Liu M, Sun Z. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:933913. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.933913>
23. Mariaca K, Serés-Noriega T, Viñals C, Perea V, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is independently associated with carotid atherosclerosis burden in individuals with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2024;34(2):395-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.09.017>
24. Ajie M, van Heck JJP, Janssen AWM, et al. Disease Duration and Chronic Complications Associate With Immune Activation in Individuals With Longstanding Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(8):1909-1920. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad087>
25. Karamanakis G, Kokkinos A, Dalamaga M, Liatis S. Highlighting the Role of Obesity and Insulin Resistance in Type 1 Diabetes and Its Associated Cardiometabolic Complications. *Curr Obes Rep.* 2022;11(3):180-202. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-022-00477-x>
26. Климонтов В.В., Тянь Н.В., Фазуллина О.Н., Мякина Н.Е., и др. Клинические и метаболические факторы, ассоциированные с хроническим воспалением низкой интенсивности, у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Сахарный диабет.* — 2016. — Т. 19. — №4. — С. 295–301. [Klimontov VV, Tyann NV, Fazullina ON, Myakina NE, et al. Clinical and metabolic factors associated with chronic low-grade inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetes mellitus* 2016;19 (4):295-302. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM7928>
27. Pérez-Segura P, de Dios O, Herrero L, et al. Children with type 1 diabetes have elevated high-sensitivity C-reactive protein compared with a control group. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001424. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001424>
28. Fawaz L, Elwan A, Kamel Y, et al. Clinical research Value of C-reactive protein and IL-6 measurements in type 1 diabetes mellitus. *Arch Med Sci.* 2009;5(3):383-390
29. Lu J, Liu J, Li L, Lan Y, Liang Y. Cytokines in type 1 diabetes: mechanisms of action and immunotherapeutic targets. *Clin Transl Immunology.* 2020;9(3):e1122. doi: <https://doi.org/10.1002/cti2.1122>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

**Мавлянова Камилла Рустамалиевна**, м.н.с. [Kamilla R. Mavlianova, MD, junior researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3970-7218>; eLibrary SPIN: 7591-8420; e-mail: kamilla.mavlianova@mail.ru

**Семёнова Юлия Федоровна**, м.н.с. [Julia F. Semenova, MD, junior researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3118-0406>; Scopus Author ID: 55522435000; eLibrary SPIN: 9760-8801; e-mail: ekmxtyjr@yandex.ru

**Орлов Николай Борисович**, к.м.н., с.н.с. [Nikolay B. Orlov, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3437-7151>; eLibrary SPIN: 9106-3532; e-mail: nbo700@mail.ru

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Мавлянова К.Р., Семёнова Ю.Ф., Орлов Н.Б., Климонтов В.В. Маркеры воспаления низкой интенсивности и уровни цитокинов в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 1 типа: ассоциации со временем в диапазонах и вариабельностью уровня глюкозы // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 214-223. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13159>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Mavlianova KR, Semenova JF, Orlov NB, Klimontov VV. Markers of chronic low-grade inflammation and serum cytokine levels in patients with type 1 diabetes: associations with time in ranges and glucose variability. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):214-223. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13159>

## TRIGLYCERIDE GLUCOSE INDEX IS ASSOCIATED WITH SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS AND SUBCLINICAL MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES MELLITUS



© Sena H. Ustabaş<sup>1</sup>, Esmâ G. Altunoglu<sup>1</sup>, Turgut Karabag<sup>2\*</sup>

Sağlık Bilimleri University, Istanbul Education and Research Hospital, Departments of Internal Medicine<sup>1</sup> and Cardiology<sup>2</sup> Istanbul, Turkey

**BACKGROUND:** Previous studies have shown that, the triglyceride glucose index (TyG index) is related with the development of cardiovascular disease.

**AIM:** Our novel study aimed to determine whether the TyG index measured at the time of diagnosis conducted on newly diagnosed type 2 diabetic individuals and the relationship between TyG index and carotid intima media thickness, as well as both myocardial functions and epicardial adipose tissue was investigated.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 105 individuals (58 F, 47 M; mean age 50.4±9.8 years) newly diagnosed with T2DM and 51 healthy subjects (30 females, 21 males, mean age 49.8±8.9 years) without any chronic disease as the control group. In addition to laboratory parameters, transthoracic echocardiography carotid intima-media thickness with linear vascular probe were examined in all individuals.

**RESULTS:** TyG index was significantly higher in newly diagnosed type 2 diabetic individuals compared to the controls. There was a positive correlation between the TyG index and carotid intima-media thickness, epicardial fat thickness, HbA1c, Homa-IR, body surface area, waist circumference, hip circumference, body mass index and CRP. When diastolic functions were considered, there was a negative correlation with E/A and a positive correlation with E/e' septal. TyG index was also negatively correlated with EF. Regression analysis revealed that age and TyG index were associated with an increase in carotid IMT thickness.

**CONCLUSION:** TyG index measured at the time of diagnosis in newly diagnosed type 2 diabetic patients is also associated with subclinical atherosclerosis, deterioration in left ventricular systolic and diastolic functions.

**KEYWORDS:** type 2 diabetes; triglyceride glucose index; subclinical atherosclerosis; myocardial functions.

## ИНДЕКС ТРИГЛИЦЕРИДЫ-ГЛЮКОЗА АССОЦИИРОВАН С СУБКЛИНИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

© S.H. Ustabaş, E.G. Altunoglu, T. Karabag\*

Sağlık Bilimleri University, Стамбул, Турция

**ОБОСНОВАНИЕ.** Предыдущие исследования показали, что индекс триглицериды-глюкоза (TyG) связан с развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

**ЦЕЛЬ.** Наше исследование было направлено на определение индекса TyG в дебюте сахарного диабета 2 типа (СД2), а также выявление взаимосвязи между индексом TyG и комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий, а также функциями миокарда и эпикардиальной жировой тканью.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 105 человек (58 женщин, 47 мужчин; средний возраст 50,4±9,8 года) с впервые выявленным СД2 и, в качестве контрольной группы, 51 здоровый человек (30 женщин и 21 мужчина; средний возраст 49,8±8,9 лет) без хронических заболеваний. Помимо лабораторных показателей, у всех пациентов исследовали ТКИМ сонных артерий с помощью трансторакальной эхокардиографии с линейным сосудистым датчиком.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Индекс TyG был значительно выше у пациентов с впервые диагностированным СД2 по сравнению с контрольной группой. Выявлена положительная корреляция между индексом TyG и ТКИМ сонных артерий, толщиной эпикардиального жира, уровнем гликированного гемоглобина, индексом инсулинорезистентности НОМА-IR, площадью поверхности тела, окружностью талии, окружностью бедер, индексом массы тела и уровнем С-реактивного белка. При оценке диастолической функции наблюдалась отрицательная корреляция с показателем E/A и положительная корреляция с показателем E/e'. Индекс TyG также отрицательно коррелировал с фракцией выброса. Регрессионный анализ показал, что возраст и индекс TyG были связаны с увеличением ТКИМ сонных артерий.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Индекс TyG, измеренный у пациентов с впервые выявленным СД2, связан с субклиническим атеросклерозом, ухудшением систолической и диастолической функции левого желудочка.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа; индекс триглицериды-глюкоза; субклинический атеросклероз; функция миокарда.



**EF:** Ejection Fraction,  
**LVESD:** Left Ventricular End Systolic Diameter,  
**LVEDD:** Left Ventricular End Diastolic Diameter,  
**IVS:** Interventricular Septum,  
**PW:** Posterior Wall,  
**EDT:** E Wave Deceleration Time,  
**ET:** Ejection Time,  
**IVRT:** Isovolumetric Relaxation Time,  
**s':** Systolic Myocardial Rate,  
**e':** Early Diastolic Forward Flow Velocity,  
**a':** Late Diastolic Forward Flow Velocity,  
**IMT:** Intima media thickness.

## INTRODUCTION

Diabetes mellitus is a chronic disease with an increasing incidence. The International Diabetes Federation (IDF) reported in 2021, there were 537 million diabetic patients worldwide and this number is expected to increase to 783 million in 2045. Type 2 diabetes is the most common type of diabetes, accounting for 90% of all cases. Long-term uncontrolled hyperglycemia can damage many organs and cause many complications such as cardiovascular disease (CVD), neuropathy, nephropathy, and retinopathy [1].

Chronic complications of diabetes are grouped as microvascular complications due to damage to small vessels and macrovascular complications due to arterial damage. Macrovascular complications may occur in the form of cardiovascular disease resulting in myocardial infarction (MI), peripheral vascular disease, and cerebrovascular disease resulting in stroke [2]. Cardiovascular diseases (CVD) are the most common cause of death in both type 1 and type 2 diabetic patients. Cardiac autonomic neuropathy, microangiopathy, diabetic cardiomyopathy and especially atherosclerosis are pathogenetic factors that play a role in the development of cardiovascular disease in diabetic patients [3]. Diabetes is a major risk factor for the development of atherosclerosis. According to the Framingham heart study, diabetic patients have a 2- to 4-fold increased risk of atherosclerosis and obstructive coronary artery disease [4]. Chronic inflammation, advanced glycation end products, oxidative stress, protein kinase C activation is associated with development of atherosclerosis in diabetic patients as well as dyslipidemia, hyperglycemia [5]. With aggressive risk factor modification in diabetic patients, a significant improvement is achieved in the 10-year risk of coronary artery disease and in the mortality and morbidity of atherosclerotic cardiovascular diseases [6].

Complications are common in type 1 and type 2 diabetes and are known to be an important cause of mortality and morbidity. At least one complication is present at the time of diagnosis in 25% of type 2 diabetic individuals, and early detection of these complications is of high clinical importance. Glycemic control and clinical risk factors alone are not sufficient to predict the development of complications [7, 8].

The triglyceride glucose index (TyG index), calculated via fasting glucose and triglyceride levels. It is known as a reliable predictor of insulin resistance and has been shown to be better than homeostatic model (HOMA-IR) in detecting insulin resistance. Due to its association with insulin resistance, TyG index is one of the predictive markers in the development of type 2 diabetes. It also stands

out with its low cost since it does not require an additional test such as the TyG index plasma insulin level, which is calculated by the fasting glucose and fasting triglyceride level, which are routine tests in the clinic. In many studies, the TyG index was found to be positively correlated with coronary artery disease, carotid atherosclerosis, hypertension, metabolic syndrome, arterial stiffness, and coronary artery calcification [9, 10].

We think that our study is different from previous studies because it was conducted on newly diagnosed type 2 diabetic individuals and the relationship between TyG index and carotid intima media thickness, as well as both myocardial functions and epicardial adipose tissue was investigated.

## MATERIALS AND METHODS

### Patient selection

A total of 156 patients (88 women, 68 men, mean age  $49.8 \pm 8.9$  years) were included in the study, 105 newly diagnosed diabetic and 51 non-diabetic patients with sufficient cooperation and orientation over the age of 18 who applied to the Internal Medicine outpatient clinics, and whose consent was obtained for the study.

Patients with previous use of antidiabetic, lipid-lowering and antihypertensive drugs, with a diagnosis of coronary artery disease, with severe chronic diseases such as liver cirrhosis, end-stage renal disease and malignancy, with pregnancy, additional metabolic disease, morbid obesity and type 1 diabetic were not included in the study. Individuals using drugs that directly or indirectly affect blood pressure, cardiac functions and heart rate were excluded from the study.

Detailed medical history was obtained from all patients who met the inclusion criteria and physical examinations were performed. Demographic data such as body weight (in kg), height (in cm), and hip and waist circumference (in cm) were measured and recorded. Waist and hip circumference was measured while standing and arms open to the sides. Waist circumference was measured at the level of the umbilicus and at the sides of the subcostal region. Hip circumference was measured from the most protruding part of the symphysis pubis anteriorly and the gluteal region posteriorly. Heart rate, systolic-diastolic blood pressures were measured and recorded.

### Laboratory parameters

Blood samples were obtained after at least 8 hours of night fasting and fasting blood glucose, laboratory tests about renal functions (urea-creatinine), liver functions (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase), insulin, HbA1c, uric acid, gamma glutamyl transferase (GGT), lipid panel (total cholesterol, low-density lipoprotein, triglyceride, high-density lipoprotein, C-reactive protein (CRP), hemogram and microalbumin/creatinine levels in spot urine were recorded. One blood sample was collected each into a BD (Becton Dickinson, NJ, US) vacutainer gel plastic yellow capped serum separator tube (SST) and BD vacutainer K2-Ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) purple capped hemogram tube. Spot urine was collected into one BD vacutainer urine tube. The SST was turned upside down

5–6 times for sufficient contact with the clot activator in its content. The samples in the hemogram tubes were turned upside down 8–10 times in order to mix them sufficiently with the anticoagulant. After waiting for at least 20 minutes for coagulation to occur, SSTs were centrifuged at 1000xg for 15 minutes in a Beckman Coulter Allegra X-15R Centrifuge (2–8 °C). The hemogram was studied on the Mindray BC-6800 Plus from the sample in the purple capped tube. HbA1c was also studied on the Arkray ADAMS™ A1c HA-8180V Analyzer using the sample in the same purple capped tube. The insulin level was studied from the sample in the STT with Roche Diagnostics, Cobas 8000 e602. Fasting blood sugar, urea, creatinine, AST, ALT, GGT, LDL, HDL, total cholesterol, triglyceride, uric acid, CRP tests and microalbumin/creatinine levels in spot urine were studied with Roche Diagnostics, Cobas 8000 c702.

Triglyceride glucose index was calculated with the formula  $\ln [\text{Fasting triglyceride (mg/dl)} \times \text{fasting glucose (mg/dl)}] / 2$ . Homa-IR was calculated with the formula  $[\text{Fasting glucose (mg/dl)} \times \text{Fasting insulin (mU/L)}] / 405$ .

#### Echocardiographic examination

Transthoracic echocardiography was performed on the patients in the left lateral decubitus position using a 2.5–3.5 MHz transducer, Philips EPIQ 7 echocardiography device (Philips Healthcare, 3000 Minuteman Road, Andover, MA, USA). M-mode tracings were recorded at a speed of 50 mm/sec and Doppler tracings were recorded at a speed of 100 mm/sec. All measurements were made with electrocardiography. M-mode and 2-D measurements were made from the parasternal long-axis view. Diastolic functions, tissue Doppler parameters measured from the lateral, septal and tricuspid annulus, and ejection fraction with Simpson's method were measured in the patients in addition to conventional echo parameters. Epicardial fat thickness was calculated on parasternal long-axis imaging of the anterior aspect of the right ventricle. Carotid intima-media thickness was measured 2–3 cm above the carotid bifurcation separation with a linear transducer in B mode. The average of three separate measurements was recorded after all measurements. All images were performed by a single processor to avoid differences between observers.

#### Statistical Analysis

Statistical analyzes were performed by using SPSS version 22.0. The conformity of the variables to the normal distribution was examined by histogram graphics and the Kolmogorov-Smirnov test. Mean, standard deviation and median values were used while presenting descriptive analyzes. Comparison of continuous variables between two independent groups was made with the independent t-test when parametric test assumptions were met and the Mann Whitney-U test when parametric test assumptions were not. Spearman correlation tests were used to analyze the measurement data with each other.  $P < 0.05$  was accepted as statistical significance. The independent effects of different predictors on IMT and epicardial fat thickness were examined using a multivariate linear regression model. Model fit was evaluated using the required residual and fit statistics. The predictors included in the model were selected among the variables found to be associated with atherosclerosis in the literature review and the variables with an  $r$  coefficient

above 0.300 in the correlation analysis, and that would not affect each other.

#### Ethics review

The study was initiated after the approval of the local ethics committee (Saglik Bilimleri University, Istanbul Education and Research Hospital ethics committee-ID number: 2913) .

#### RESULTS

For the study, 105 people with newly diagnosed diabetes were included in the case group (58 F, mean age  $50.4 \pm 9.8$  years) and 51 healthy people without diabetes and any chronic disease were included in the control group (30 F, mean age  $48.5 \pm 6.4$  years). 39% of the case group and 47.1% of the control group were smokers. %48.5 of the diabetic group, %9.8 of the controls were obese ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ).

Demographic, anthropometric and biochemical parameters of the study population are shown in Table 1. Heart rate, systolic and diastolic blood pressures were significantly higher in the newly diagnosed type 2 diabetic group compared to the control group (Table 1). Age, gender and smoking rate were similar between the groups. In the comparison of the anthropometric measurements of the patients, body surface area, body mass index, waist circumference and hip circumference were found to be statistically significantly higher in the newly diagnosed type 2 diabetic group compared to the control group (Table 1). In the comparison of the triglyceride glucose indices of the patients, the TyG index was found to be statistically significantly higher in the newly diagnosed type 2 diabetic group (Table 1).

When the transthoracic echocardiographic measurements of the patients were compared, interventricular septum, posterior wall thicknesses, aortic and left atrium diameters were significantly higher in the diabetic group compared to the control group (Table 2). Ejection fraction, E/A ratio and diastolic myocardial velocities were significantly lower in the diabetic group than in the control group (Table 2). Septal E/e' ratio was also significantly higher in the diabetic group compared to the control group (Table 2).

A statistically significant positive correlation between the patients' triglyceride glucose index measurements and HbA1c and Homa-IR was found. There was a significant positive correlation between the TyG index and body surface area, waist circumference, hip circumference, body mass index and CRP (Table 3). In the correlation analysis of diastolic functions, there was a statistically significant negative correlation between triglyceride glucose index and E/A measurements. While there was a statistically significant positive correlation between triglyceride glucose index and E/e' septal, no correlation was found between triglyceride glucose index and E/e' lateral. A significant positive correlation between TyG index and carotid intima-media thickness and epicardial fat thickness was found (Figure 1). There was a statistically significant negative correlation between TyG index and left ventricular ejection fraction (Table 3).

In the regression analysis, it was determined that age and increase in TyG index were associated with an increase in carotid IMT thickness (table 4).

## DISCUSSION

The main result of our study is that, in newly diagnosed type 2 diabetic patients, the TyG index was found to be higher compared to the normal population, and subclinical atherosclerosis was more pronounced than in the normal population even at the stage of newly diagnosed diabetes, and deterioration in myocardial functions was observed at a higher rate than in the normal population. In type 2 diabetic patients, TyG index measurement at the time of diagnosis was associated with subclinical atherosclerosis, deterioration

in diastolic functions and deterioration in myocardial functions. In addition, the TyG index may be a predictor of subclinical atherosclerosis and myocardial functions in newly diagnosed type 2 DM individuals.

There is increasing evidence showing that the TyG index, calculated by measuring fasting triglyceride and fasting blood glucose, is correlated with Homa-IR and hyperinsulinemic euglycemic clamp testing [11]. According to a study by Selvi et al. on diabetic patients, a positive correlation was found between TyG index and HbA<sub>1c</sub>, Homa-IR and BMI [12]. In our study, similar to previous

**Table 1:** Comparison of demographic, anthropometric and biochemical values of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients and control groups

	Newly Diagnosed Type 2 Diabetic (n=105)	Control (n=51)	P
Gender (female, n (%))	58 (55.2)	30 (58.8)	0.673
Smoking n (%)	41 (39.0)	24 (47.1)	0.343
Age (year)	50.4±9.8	48.5±6.4	0.160
Height (cm)	165.2±8.8	167.3±8.6	0.163
Weight (kg)	80.5±15.4	69.2±11.5	<0.001
Body Surface Area (m <sup>2</sup> )	1.91±0.21	1.78±0.17	0.002
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	29.4±5.0	24.8±4.1	<0.001
Waist Circumference (cm)	107.2±10.9	94.5±12.5	<0.001
Hip Circumference (cm)	109.3±9.1	102.4±9.1	<0.001
Obesity (%)	48.5	9.8	<0.001
Systolic Blood Pressure (mm/Hg)	138.2±20.3	126.7±17.7	0.001
Diastolic Blood Pressure (mm/Hg)	82.8±12.8	76.4±14.4	0.006
Heart Rate (/dk)	85.0±13.5	80.4±9.9	0.019
Glucose (mg/dL)	191.1±82	91.4±5.9	<0.001
Urea (mg/dL)	27.3±7.7	27.5±8.5	0.908
Creatinine (mg/dL)	0.71±0.15	0.73±0.17	0.469
eGFR (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	102.5±13.7	103.9±9.6	0.564
AST (U/L)	21.1±13.2	18.5±7.9	0.137
ALT (U/L)	28.7±24.1	17.8±11.2	<0.001
Total Cholesterol (mg/dL)	213.3±72.8	196.2±40.0	0.120
Triglyceride (mg/dL)	209.5±169.4	96.6±43.1	<0.001
LDL (mg/dL)	124.7±40.0	120.8±35.4	0.554
HDL (mg/dL)	44.9±14.3	56.0±14.9	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.17±2.46	5.36±0.25	<0.001
TyG Index	5.16±0.38	4.49±0.23	<0.001
CRP (mg/L)	6.1±6.1	1.7±1.5	<0.001
GGT(U/L)	40.6±35.1	14.9±8.7	<0.001
Uric acid (mg/dL)	4.5±1.3	4.2±1.0	0.297
Insulin (mU/L)	11.04±5.79	9.67±5.15	0.472
Homa-IR	4.74±2.17	2.29±1.3	0.001
WBC ( 10 <sup>9</sup> /L)	8.31±2.45	6.78±2.06	0.001

**Note:** eGFR — estimated Glomerular Filtration Rate; AST — Aspartate Transaminase; ALT — Alanine Transaminase; LDL — Low Density Lipoprotein; HDL — High Density Lipoprotein; TyG Index — Triglyceride Glucose Index; HbA<sub>1c</sub> — Glycated Hemoglobin; CRP — C-Reactive Protein; GGT — Gamma-Glutamyl-transferase; Homa-IR — Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance; WBC — White Blood Cell; IMT — Intima Media Thickness.

**Table 2:** Comparison of conventional echo parameters, diastolic and systolic functions, myocardial velocities, carotid intima-media thickness and epicardial fat thickness in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients and control groups

	<b>Newly Diagnosed Type 2 Diabetic (mean±sd)</b>	<b>Control (mean±sd)</b>	<b>P</b>
EF (%)	62.97±2.27	69.03±1.64	<0.001
LVESD (cm)	2.52±0.38	2.43±0.3	0.193
LVEDD (cm)	4.52 ±0.41	4.5±0.37	0.816
IVS (cm)	1.1±0.18	0.84±0.13	<0.001
PW (cm)	1.05±0.26	0.87 ±0.13	<0.001
Aortic Diameter (cm)	2.7±0.32	2.44±0.31	<0.001
Left Atrium Diameter (cm)	3.49±0.4	3.18±0.41	<0.001
Mitral E (m/sec)	0.641±0.153	0.781±0.103	<0.001
Mitral A (m/sec)	0.787±0.150	0.606±0.088	<0.001
Mitral EDT (ms)	242.01±66.99	193.07±36.19	<0.001
Lateral s' wave (cm/sec)	9.82±2.16	10.45±2.11	0.088
Lateral e' wave (cm/sec)	9.39±2.85	12.49±2.84	<0.001
Lateral a' wave (cm/sec)	10.68±2.82	8.55±1.96	<0.001
Septal s' wave (cm/sec)	7.90±1.39	8.34±1.29	0.063
Septal e' wave (cm/sec)	6.56±1.94	9.56±2.05	<0.001
Septal a' wave (cm/sec)	9.10±1.94	7.43±1.66	<0.001
Tricuspid s' wave (cm/sec)	12.68±2.64	12.02±1.95	0.079
Tricuspid e' wave (cm/sec)	8.82±2.28	12.83±2.21	<0.001
Tricuspid a' wave (cm/sec)	13.94±2.82	9.41±2.11	<0.001
E/A	0.845±0.274	1.311±0.235	<0.001
E/e' lateral	07.2±2.1	6.4 ±1.6	0.026
E/e' septal	10.2±2.6	8.4±1.7	<0.001
Carotid IMT (cm)	0.083±0.022	0.053±0.011	<0.001
Epicardial fat thickness (cm)	0.720±0.198	0.382±0.105	<0.001

**Note:** EF — Ejection Fraction; LVESD — Left Ventricular End Systolic Diameter; LVEDD — Left Ventricular End Diastolic Diameter; IVS — Interventricular Septum; PW — Posterior Wall; EDT — E Wave Deceleration Time; ET — Ejection Time; IVRT — Isovolumetric Relaxation Time; s' — Systolic Myocardial Rate; e' — Early Diastolic Forward Flow Velocity; a' — Late Diastolic Forward Flow Velocity; IMT — Intima media thickness.

**Table 3:** Correlation of TyG index measurements with carotid intima-media thickness and epicardial fat thickness measurements

	<b>Rho</b>	<b>P</b>
Carotid IMT (cm)	0.343	<0.001
Epicardial fat thickness (cm)	0.536	<0.001
EF %	-0.506	<0.001
Waist Circumference (cm)	0.300	0.001
Hip Circumference (cm)	0.223	<0.018
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.260	0.003
CRP	0.346	<0.001
E/A	-0.468	<0.001
E/e' septal	0.278	0.001

**Note:** IMT — Intima-media Thickness; EF — Ejection Fraction; CRP — C-reactive protein. Spearman's correlation test.

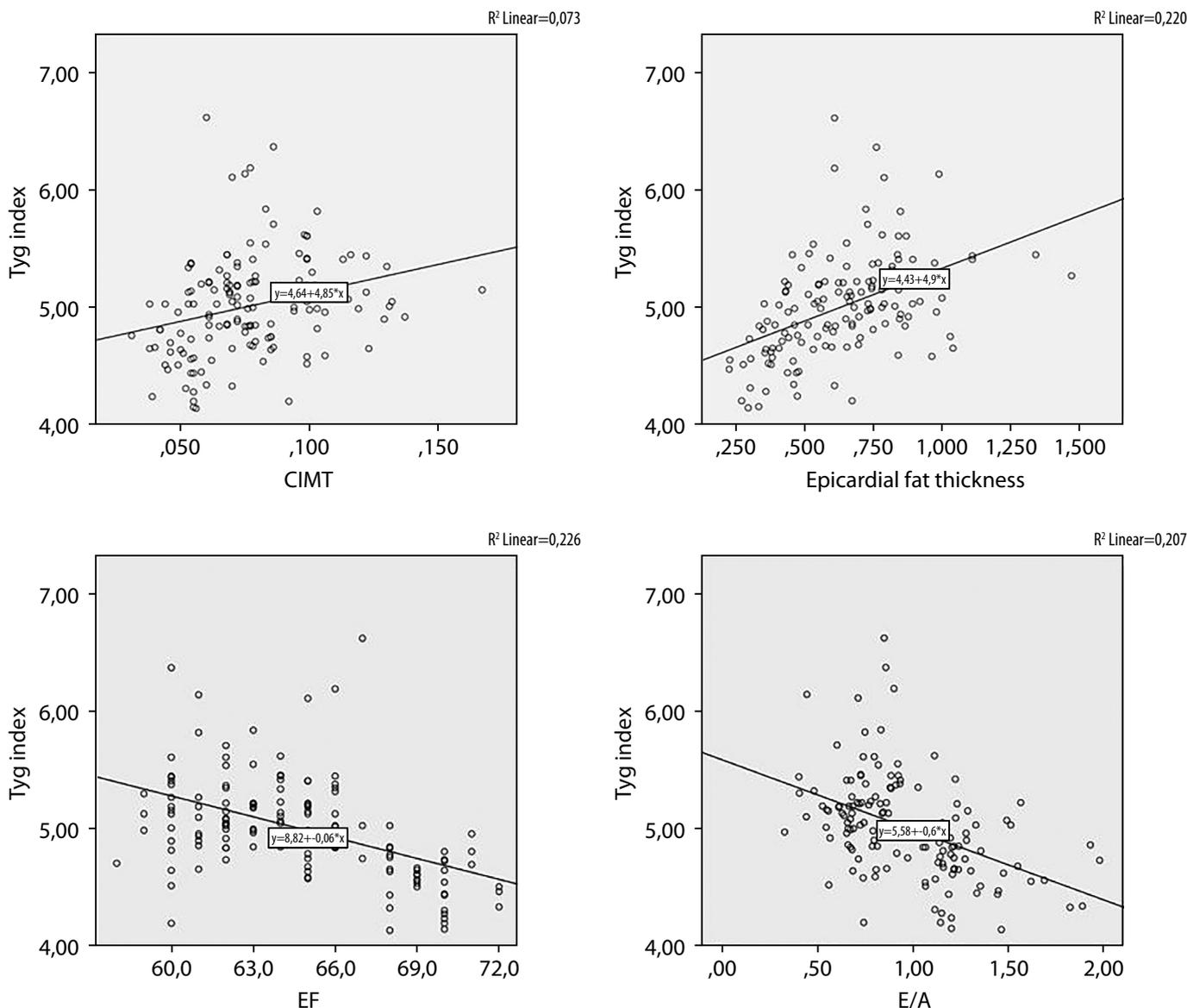


Figure 1: Correlation of Tyg index with carotis intima media thickness, epicardial fat thickness, E/A ratio and ejection fraction.

Table 4: Evaluation of factors affecting Intima-media thickness with regression analysis

	IMT		
	$\beta$	%95 CI	p
Age	0.001	0.000–0.001	0.001
TyG Index	0.010	0.001–0.019	0.035
BSA	0.019	-0.002–0.004	0.077
Gender	-0.005	-0.014–0.004	0.249
Smoking	-0.003	-0.011–0.004	0.378

studies, a significant strong positive correlation was found between TyG index and HbA<sub>1c</sub> and Homa-IR measurement, and a significant moderate positive correlation was found with BMI measurement.

In a meta-analysis that included 5,731,298 patients with no known history of ASCVD to determine the relationship between TyG index and atherosclerotic cardiovascular disease, it was found that higher TyG indices were associated with increased ASCVD, coronary artery disease and stroke.

In atherosclerotic cardiovascular disease subgroups examinations, the relationship between the TyG index and the risk of subsequent ASCVD was not affected by age, gender and the presence of diabetes [13]. According to a study published in 2020, higher TyG indices were found to be associated with an increased risk of atherosclerotic cardiovascular diseases and found to be significant in predicting the development of MI and stroke, independent of the presence and number of cardiovascular risk factors [14]. In another study

in which 5014 patients were followed-up for 10 years, it was determined that high TyG index was associated with increased development of new atherosclerotic cardiovascular disease, and it was stated that the TyG index could make an additional contribution to the Framingham risk score in predicting the development of ASCVD [15]. In another study conducted with 12,326 participants in South Korea, the TyG index was shown to be an independent marker in predicting coronary artery calcification [16].

In another meta-analysis involving 10,535 patients with coronary artery disease, a relationship was found between the TyG index and the carotid plaque presence. Besides, the relationship was found to be higher in women than in men and also higher in middle-aged and advanced-aged patients compared to advanced-aged ones. The relationship between the TyG index and the presence of carotid plaque was also found to be stronger in the presence of diabetes [17]. In the study conducted by Wu et al., it was determined that the TyG index was positively related with carotid plaque incidence in the general population. It was observed that this relationship continued after patients using antidiabetic, antihypertensive and lipid-lowering drugs were excluded from the study [18]. However, there are also different results. In the study performed by Zhao et al. on 2,830 patients aged 65 and over, they found no correlation between the TyG index and the presence of carotid hypertrophy and carotid plaque [19].

In the study conducted by Irace et al. on 330 patients by calculating Homa-IR values, a relationship was found between TyG index and carotid atherosclerosis, but no relationship was found between Homa-IR measurement and carotid atherosclerosis. The predictive value of the TyG index in detecting carotid atherosclerosis was also confirmed in the second group consisting of 1,432 individuals, in which the Homa-IR calculation was not performed [20]. Our study differs from existing studies in that it was conducted at the time of diagnosis of diabetes and included patients who did not use antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering agents that would affect endothelial functions, and a statistically significant relationship was found between the TyG index and the carotid IMT thickness. Epicardial fat thickness which may be other echocardiographic indicators of subclinical myocardial involvement, was also evaluated in our study. We found a significant relationship between the TyG index and epicardial fat thickness. According to the literature review, no study was found examining the relationship between the TyG index and epicardial adipose tissue and anterior aortic wall thickness. In our study, a statistically significant relationship was found between TyG index and epicardial adipose tissue thickness. There is also a strong correlation between the TyG index and the measurement of anterior aortic wall thickness. In the regression analysis performed to examine the independent effects of different predictors on carotid IMT and epicardial fat thickness, which can be used as indicators of subclinical atherosclerosis, an increase in TyG index was related with both carotid IMT and epicardial fat thickness. This suggests that the TyG index measurement, which is measured at the time of diagnosis in diabetic patients, can be used to predict subclinical atherosclerosis.

In a study conducted in Taiwan with 823 patients to determine the relationship between TyG index and left ven-

tricular functions, a decrease in left ventricular EF was found with an increase in TyG index [21]. Similarly, in our study, a strong negative correlation was found between TyG index measurements and left ventricular EF in diabetic patients. For this reason, it is thought that TyG index measurements can be used to predict deterioration in systolic function in diabetic patients.

In a study conducted by Parsaee et al. in 2012, tricuspid annular plane systolic excursion and tricuspid E/A ratios were lower in diabetic patients compared to the controls [22]. In a study by Kosmala et al. investigating right ventricular dysfunction in diabetic patients, E was found to be significantly lower, E/A ratio decreased, and isovolumetric relaxation time (IVRT) duration prolonged in the diabetic group [23]. In patients with a normal E/A ratio on Doppler echocardiography, tissue Doppler measurements can be used to detect diabetes-related diastolic dysfunction and increased left ventricular end-diastolic pressure. E/e' ratio which is an indicator of diastolic dysfunction and increase of left ventricular end-diastolic pressures [24]. In the study of Boyer et al. on diabetic patients, 46% of the patients were diagnosed with diastolic dysfunction by Doppler echocardiography, and this rate was found to be 74% after tissue Doppler measurements [25]. In the study conducted by Zaroufian et al. on 37 people with type 2 diabetes, a decrease in mitral E/A ratio, and an increase in IVRT, mitral EDT and E/e' ratio were found in diabetic patients. An increased grade 1 diastolic dysfunction was found in the diabetic group compared to the normal population [26]. In our study, patients were evaluated in terms of diastolic dysfunction with Doppler echocardiography and tissue Doppler examination. Similar to other studies, in the newly diagnosed type 2 diabetic group, mitral E decreased, mitral A increased, mitral IVRT and EDT durations were prolonged, E/A ratio decreased, and septal and lateral E/e' ratios were found to be increased compared to the control group. A study examining the relationship between TyG index and diastolic functions has not been found in the literature. In our study, a moderately significant decrease in mitral E and E/A ratio, a strongly significant increase in mitral A value, and a moderately significant increase in mitral EDT and septal E/e' ratios were found with increase in TyG index. There was not any correlation between the TyG index and the lateral E/e' ratio. This suggests that there is an increased presence of diastolic dysfunction in the diabetic group compared to the normal population and that the increase in the TyG index can be used to detect the increased risk of diastolic dysfunction.

#### Limitations of the study

Our study is primarily a cross-sectional study and individuals who met the study criteria in a certain time period were included. Therefore, the results of the study may not be reflected to the whole population. Newly diagnosed diabetic patients were included in our study, and the duration of diabetes before diagnosis is unknown. In our study, we used carotid IMT thickness and epicardial adipose tissue which are indirect markers of subclinical atherosclerosis. These markers may not fully reflect atherosclerosis in patients. The main parameter affecting the results of our research may be obesity. Since we included patients who met the criteria within a certain period of time in the study, we

did not distinguish them as obese or non-obese. However, only 48.5% of the diabetic group was obese. Since patients with no known antihypertensive and lipid-lowering drug use and no history of coronary artery disease are included in the newly diagnosed type 2 diabetic and control patient groups, they do not fully represent the diabetic patient population. However, the direct effect of diabetes on atherosclerosis and myocardial functions was determined due to the inclusion of patients who did not use drugs to affect endothelial functions.

## CONCLUSION

According to our study, TyG index is significantly higher in individuals with newly diagnosed type 2 DM compared to the controls. Subclinical atherosclerosis, impairment in systolic and diastolic functions were found in newly diagnosed individuals with type 2 DM. It suggests that there may have been negative changes in systolic and myocardial functions with early atherosclerosis from the early stages of the process leading to type 2 diabetes. TyG index meas-

ured at the time of diagnosis in newly diagnosed type 2 diabetic patients is also associated with subclinical atherosclerosis, deterioration in left ventricular systolic and diastolic functions. An increase in the TyG index may predict subclinical atherosclerosis and deterioration in systolic and diastolic myocardial functions. We think that the results of our study should be supported by other studies to be conducted on a larger scale and in different populations.

## OTHER INFORMATION

**The source of financing.** None

**Conflicts of interests.** None

**Participation of authors.**

Sena Hekimoglu Ustabas, carried out all the experiment and wrote the manuscript. Esmâ Güldal Altunoglu, helped supervise the project. Turgut Karabag and Sena Hekimoglu Ustabas assisted in collecting data. All the authors approved the final version of the article before the publication and expressed their consent to be responsible for all aspects of the work, which implies proper investigation and resolving of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 2021. IDF Diabetes Atlas. (n.d.). Retrieved March 29, 2022, from <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*. 2013;93(1):137–188. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>
- Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(1):51–63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.010>
- Peterson LR, McKenzie CR, Schaffer JE. Diabetic cardiovascular disease: Getting to the heart of the matter. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(4):436–45. doi: <https://doi.org/10.1007/s12265-012-9374-7>
- Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1835. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Suppl. 1):144–174. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-s010>
- Cole JB, Florez J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(7):377–90. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>
- Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, et al. Complications of diabetes 2017. *J Diabetes Res*. 2018;3086167. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3086167>
- Wang L, Cong HL, Zhang JX, et al. Triglyceride–glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):80. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3086167>
- da Silva A, Caldas APS, Rocha DMUP, et al. Triglyceride–glucose index predicts independently type 2 diabetes mellitus risk: A systematic review and meta-analysis of Cohort studies. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(6):584–93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.09.001>
- Hameed EK. TyG index a promising biomarker for glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):560–563. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.030>
- Selvi NMK, Nandhini S, Sakthivadivel V, et al. Association of Triglyceride–Glucose Index (TyG index) with HbA1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Maedica (Bucur)*. 2021;16(3):375–381. doi: <https://doi.org/10.26574/maedica.2021.16.3.375>
- Ding X, Wang X, Wu J, et al. Triglyceride–glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: A meta-analysis of Cohort studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):76. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01268-9>
- Hong S, Han K, Park CY. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: A population-based study. *BMC Med*. 2020;18(1):361. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01824-2>
- Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, et al. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(2):189–197. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12583>
- Won KB, Park EJ, Han D, et al. Triglyceride glucose index is an independent predictor for the progression of coronary artery calcification in the absence of heavy coronary artery calcification at baseline. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1): 34. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01008-5>
- Li Z, He Y, Wang S, et al. Association between triglyceride glucose index and carotid artery plaque in different triglyceride metabolic states in patients with coronary heart disease: A RSCD-TCM study in China. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):38. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01470-3>
- Wu Z, Wang J, Li Z, et al. Triglyceride glucose index and carotid atherosclerosis incidence in the Chinese population: A prospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(7), 2042–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.03.027>
- Zhao S, Yu S, Chi C, et al. Association between macro- and microvascular damage and the triglyceride glucose index in community-dwelling elderly individuals: The Northern Shanghai Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):95. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0898-x>
- Irace C, Carallo C, Scavelli FB, et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and Triglyceride Glucose Index. *Int J Clin Pract*. 2013;67(7):665–672. doi: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12124>
- Chiu TH, Tsai HJ, Chiou HYC, et al. A high triglyceride–glucose index is associated with left ventricular dysfunction and atherosclerosis. *Int J Med Sci*. 2021;18(4):1051–1057. doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.53920>
- Parsaee M, Bahmanziari P, Ardeshiri M, et al. Obvious or Subclinical Right Ventricular Dysfunction in Diabetes Mellitus (Type II): An Echocardiographic Tissue Deformation Study. *J Tehran Heart Cent*. 2012;7(4):177–181
- Kosmala W, Colonna P, Przewlocka-Kosmala M, et al. Right ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2736–2738. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.11.2736>

24. Murtaza G, Virk HU, Khalid M, et al. Diabetic cardiomyopathy - a comprehensive updated review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019;62(4), 315–326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.03.003>
25. Boyer J K, Thanigaraj S, Schechtman KB, et al. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2004; 93(7), 870–875. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.12.026>
26. Zoroufian A, Razmi T, Taghavi-Shavazi M, Lotfi-Tokaldany M, Jalali A. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: Longitudinal strain velocities and left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2013;31(4),456–463. doi: <https://doi.org/10.1111/echo.12389>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Turgut Karabag**, Professor Dr., address: Istanbul Egitim Arastirma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Kat:6 Fatih, Istanbul-TURKEY; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3731-8699>; e-mail: [turgutkarabag@yahoo.com](mailto:turgutkarabag@yahoo.com)

**Sena Hekimoglu Ustabas**, Research Assistant; e-mail: [senahekimoglu@gmail.com](mailto:senahekimoglu@gmail.com)

**Esma Guldal Altunoglu**, Professor Dr., e-mail: [esmaaltunoglu@yahoo.com](mailto:esmaaltunoglu@yahoo.com)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Ustabaş SH, Altunoglu EG, Karabag T. Индекс триглицериды-глюкоза TuG ассоциирован с субклиническим атеросклерозом и субклинической дисфункцией миокарда у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 224-232. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13073>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Ustabaş SH, Altunoglu EG, Karabag T. Triglyceride glucose index is associated with subclinical atherosclerosis and subclinical myocardial dysfunction in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):224-232. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13073>

## СИНДРОМ ВЗАИМНОГО ОТЯГОЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СО СВИЩАМИ ПРЯМОЙ КИШКИ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© Дж.К. Мухаббатов, М.К. Гулов, Б.М. Хамроев, С.Г. Али-Заде, Н.Ф. Ниязова\*

Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

**ОБОСНОВАНИЕ.** Результаты хирургического лечения свищей прямой кишки (СПК) напрямую зависят от точности их диагностики и наличия сопутствующего заболевания, такого как сахарный диабет (СД). Для улучшения результатов хирургического лечения необходимо учитывать взаимное влияние СПК и СД, т.к. это может способствовать усугублению заболеваний.

**ЦЕЛЬ.** Изучение особенностей развития СПК на фоне СД и оценка их взаимоусугубляющего влияния.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 120 пациентов с СПК, которые были распределены на две группы: в основную группу (ОГ) вошли 60 пациентов с СД, в контрольную группу (КГ) — 60 пациентов без СД.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В обеих группах преобладали пациенты с трансфинктерными СПК: 39 (65,0%) в ОГ и 38 (63,3%) — в КГ. Рецидивные СПК преобладали у больных с СД (30,0 против 15,0%), что говорит о более тяжелом течении СПК на фоне СД. Было установлено, что у пациентов с целевыми показателями уровня гликемии после формирования свища с гнойной полостью в параректальной клетчатке отмечалось ухудшение данных показателей, что в свою очередь потребовало перехода на инсулинотерапию в режиме многократных инъекций. Результаты исследования показали наличие прямой корреляционной связи между течением хронического парапроктита и гликемическим профилем ( $r=0,50552$ ,  $p<0,001$ ), что свидетельствует о наличии синдрома взаимного отягощения.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** СД и хронический парапроктит оказывают взаимоусугубляющее влияние. Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии синдрома взаимного отягощения у больных с СПК на фоне СД, ухудшающими течение друг друга, что необходимо учитывать на этапах диагностики и предоперационной подготовки пациентов для улучшения ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения у данной категории больных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** свищ прямой кишки; хронический парапроктит; рецидив; сахарный диабет.

## SYNDROME OF MUTUAL BUFFERING IN PATIENTS WITH RECTAL FISTULAS IN COMBINATION WITH DIABETES MELLITUS

© Dzhiyonkhon K. Mukhabbatov, Makhmadshokh K. Gulov, Bahtiyor M. Khamroev, Sukhrob G. Ali-Zade, Nargis F. Niyazova\*

Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan

**BACKGROUND:** The results of surgical treatment of rectal fistulas (RF) directly depend on the accuracy of their diagnosis and the detection of a concomitant disease, such as diabetes mellitus (DM). To improve the results of surgical treatment, it is necessary to take into account the mutual influence of RF and DM, which can aggravate each other's course.

**AIM:** The study of the features of the course of RF against the background of DM and the assessment of their mutually aggravating influence.

**MATERIALS AND METHODS:** 120 patients with RF were studied, which were divided into two groups: the main group (MG) included 60 patients with DM, the control group (CG) also included 60 patients without DM.

**RESULTS:** In both groups, patients with transsphincteric RF dominated: 39 (65.0%) in the MG and 38 (63.3%) in the CG. Recurrent SPC prevailed in patients with DM (30.0% versus 15.0%), which indicates a more complex course of RF against the background of DM. It was found that in 17 (28.3%) patients, the stage of diabetes compensation after the formation of a fistula with a purulent cavity in the pararectal tissue passed into the stage of subcompensation and, due to an unstable decrease in blood sugar levels, it was necessary to replace tableted antidiabetic drugs with injectable insulin, which says about the deterioration of the course of diabetes against the background of chronic purulent inflammation in the pararectal tissue. The results of the study showed the presence of a direct correlation between the course of chronic paraproctitis and the stage of DM ( $r=0.50552$ ,  $p<0.001$ ), which indicates the presence of a mutual burden syndrome.

**CONCLUSION:** DM and chronic paraproctitis have a mutually aggravating effect on each other. Our results indicate the presence of a syndrome of mutual aggravation in patients with RF fistulas against the background of DM, which worsen the course of each other, which must be taken into account at the stages of diagnosis and preoperative preparation of patients to improve the immediate and long-term results of surgical treatment in this category of patients.

**KEYWORDS:** Keywords: rectal fistula; chronic paraproctitis; relapse; diabetes mellitus.

## ОБОСНОВАНИЕ

Свищи прямой кишки (СПК) относятся к хронической форме парапроктита, который характеризуется наличием хронического воспалительного процесса в мягких тканях перианальной области и параректальной клетчатке, приводящего к образованию свищевого хода. Частота встречаемости прямокишечных свищей достигает 23 случаев на 100 000 населения [1, 2]. Они чаще наблюдаются у мужчин и встречаются в 5% случаев среди проктологических больных [3, 4]. Анальные свищи, анальные трещины и перианальные абсцессы часто требуют хирургического лечения. При этом во время операции часто повреждаются ткани вокруг ануса, что приводит к снижению анальной функции и необходимости частого местного очищения, это причиняет больному большие неудобства [5, 6]. Liu Y. и соавт. отмечают, что проктологические заболевания оказывают негативное влияние на качество жизни больных [7].

Как известно, при сочетании двух или более заболеваний у одного пациента ухудшается течение обеих патологий. Особое значение имеет наличие гнойной хирургической инфекции, присоединяющейся на фоне хронических системных заболеваний [8, 9]. Многие авторы полагают, что наличие такого сопутствующего заболевания, как сахарный диабет (СД), неблагоприятно отражается на течении раневого процесса, значительно ухудшая способность регенерации ран, заживление которых в этом случае происходит длительно и с частыми рецидивами [10].

При СД наблюдается поражение артериальных сосудов. Наличие микроангиопатий зависит от типа и длительности СД. В 30% случаев у таких пациентов возникают гнойно-некротические осложнения [11]. У больных с СД течение раневого процесса отличается некоторыми особенностями: наблюдается уменьшение количества сосудов грануляционной ткани; заметное снижение скорости созревания грануляционной ткани, развитие дистрофических изменений в коллагеновых волокнах; гнойные поражения грануляционной и зрелой соединительной ткани [12].

Исход и эффективность оперативного лечения больных со СПК напрямую зависят от точности диагностики данной патологии и наличия сопутствующего заболевания, такого как СД, влияющего на течение самого заболевания в пред- и послеоперационном периодах. Исходя из этого, на наш взгляд, для предоперационной подготовки и правильного выбора хирургической тактики необходимо учитывать взаимное влияние СПК и СД, что может способствовать утяжелению протекания заболеваний.

Основным методом лечения СПК является хирургическое вмешательство. Операции позволяют улучшить качество жизни больных, так как прямокишечный свищ можно ликвидировать только оперативным путем [13]. Одно из противопоказаний к хирургическому вмешательству — наличие тяжелых соматических патологий в стадии декомпенсации. При достижении компенсации сопутствующей патологии рекомендуется выполнение хирургического вмешательства.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей развития СПК на фоне СД и оценка их взаимоусугубляющего влияния.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения

Нами были обследованы 120 пациентов с СПК, оперированных в отделении ГУ ГКЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева на базе кафедры общей хирургии №1 им. профессора А.Н. Каххарова ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» в период с мая 2017 по апрель 2021 гг.

### Исследуемые популяции

Для изучения наличия синдрома взаимного отягощения при СПК у больных с СД все пациенты были распределены на две группы — основную и контрольную. В основную группу (ОГ) вошли 60 пациентов с СД 2 типа (СД2), в контрольную группу (КГ) — 60 пациентов без СД. Критериями включения больных в основную группу являлись наличие СПК на фоне СД, возраст больных — старше 18 лет. В контрольную группу были включены пациенты аналогичного возраста с СПК без СД. Критериями исключения из исследования стало наличие у больных других тяжелых соматических патологий, возраст — младше 18 лет. Среди всех больных не было хронических курильщиков. Способ формирования выборки — сплошной.

Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

### Дизайн исследования

Проспективное двухвыборочное сравнительное исследование, срок наблюдения — 48 месяцев.

Были изучены возрастно-половые характеристики больных, данные клинико-лабораторных и инструментальных исследований, частота послеоперационных осложнений и общее число рецидивов заболевания. При изучении состояния сфинктерного аппарата прямой кишки у пациентов с СПК в сочетании с СД выполнялась сфинктерометрия и манометрия с помощью портативного аппарата «ГастроСкан-СФ», производимого в Российской Федерации компанией «Исток-Система». Бактериологические исследования выполнялись на момент госпитализации пациентов с СПК. Для этого делали посев содержимого гнойной полости свищевого хода. Также исследовались показатели содержания цитокинов в сывороточной крови: фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), интерферон гамма (ИФН $\gamma$ ), интерлейкины 4, 6 и 10 (ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10). Данные исследования выполнялись методом ИФА с применением наборов фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург). Для оценки микроциркуляторного русла и тканевого обмена в области свища и анального сфинктера выполняли лазерную доплеровскую флоуметрию — ЛДФ аппаратом ЛАКК-01.

### Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft, США). Нормальность распределения выборки оценивали по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные величины представлены в виде медианы и межквартильного интервала, качественные — в виде абсолютных значений и процентов. Парные сравнения между независимыми группами по количественным показателям проводились по U-критерию Манна-Уитни, по качественным показателям — по критерию  $\chi^2$

и по точному критерию Фишера. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Этическая экспертиза

Получено одобрение на проведение исследования от комитета по биомедицинской этике — ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», протокол №02 от 13.02.2017.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациентов в ОГ варьировался от 43 до 74 лет, медиана возраста составила 55 лет. В КГ возраст пациентов варьировался от 37 до 76 лет, медиана возраста составила 46 лет. Среди всех больных отмечалось преобладание мужчин — 88 (73,3%). В обеих группах выявлено преобладание пациентов в возрасте 40–59 лет и не установлено статистически значимое различие между группами. Длительность анамнеза СПК во всех группах находилась в широком временном диапазоне и варьировала от 3 до 180 месяцев. Продолжительность СД2 у наблюдаемых пациентов колебалась от 6 месяцев до 9 лет. У 24 (40,0%) пациентов показатели гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) превышали 6,5%. Индекс массы тела в ОГ больных в среднем составлял  $31,2 \pm 2,4$  кг/м<sup>2</sup>,

в КГ —  $26,5 \pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup>. Распределение больных по классификации СПК, разработанной в НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих МЗ РФ, показало, что во всех группах больных доминировали пациенты с трансфинктерными СПК (табл. 1): 39 (65,0%) — в ОГ и 38 (63,3%) — в КГ. Рецидивные СПК преобладали у больных с СД2 (30,0 против 15,0%), что говорит о более сложном течении СПК на фоне СД2 в отличие от параректальных свищей без сопутствующего СД.

Анализ анамнестических данных показал, что в обеих группах больных с перенесенным острым парапроктитом доля банального парапроктита составляла 78 (65,0%) случаев, общая доля гнилостного парапроктита составила 36 (30,0%) случаев, при этом количество последних преобладало в группе больных с СД2 — 26 (43,3%) случаев против 10 (16,7%) в КГ. Острый анаэробный парапроктит встречался только у больных ОГ, количество которого до формирования свищевого хода составляло 6 (10,0%) случаев (табл. 2). Также частота встречаемости острого гнилостного парапроктита в анамнезе была выше в группе больных со СПК в сочетании с СД2, что говорит о более тяжелом течении у данной категории пациентов. При этом у 19 (31,7%) пациентов показатели  $HbA_{1c}$  были выше целевых значений (табл. 2). Стоит отметить, что в ОГ больных пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) было

Таблица 1. Распределение больных по форме свищей прямой кишки (%)

Формы свищей	Контрольная группа (n=60)	Основная группа (n=60)	p	
ИСПК	14 (23,3%)	11 (18,3%)	>0,05	
ТСПК	Низкий	14 (23,3%)	13 (21,7%)	>0,05
	Средний	17 (28,3%)	18 (30,0%)	>0,05
	Высокий	9 (15,0%)	8 (13,3%)	>0,05
	Всего:	38 (63,3%)	39 (65,0%)	>0,05
ЭСПК	7 (11,7%)	10 (16,7%)	>0,05	
Рецидивные	9 (15,0%)	18 (30,0%)	<0,05	

Примечание: ИСПК — интрасфинктерный свищ прямой кишки; ТСПК — трансфинктерный свищ прямой кишки; ЭСПК — экстрасфинктерный свищ прямой кишки; p — статистическая значимость различия показателей между группами.

Таблица 2. Вид перенесенного острого парапроктита из анамнеза и уровень гликированного гемоглобина (%)

Показатели	Контрольная группа (n=60)		Основная группа (n=60)		p
	Абс	%	Абс	%	
Вид перенесенного ОП:					
банальный	50	83,3	28	46,7	<0,001
анаэробный	0	0,0	6	10,0	
гнилостный	10	16,7	26	43,3	<0,01
Уровень $HbA_{1c}$ до развития свища:					
целевые значения	-	-	41	68,3	-
выше целевых значений	-	-	19	31,7	
Уровень $HbA_{1c}$ на фоне развития свища:					
целевые значения	-	-	33	55,0*	-
выше целевых значений	-	-	27	45,0*	

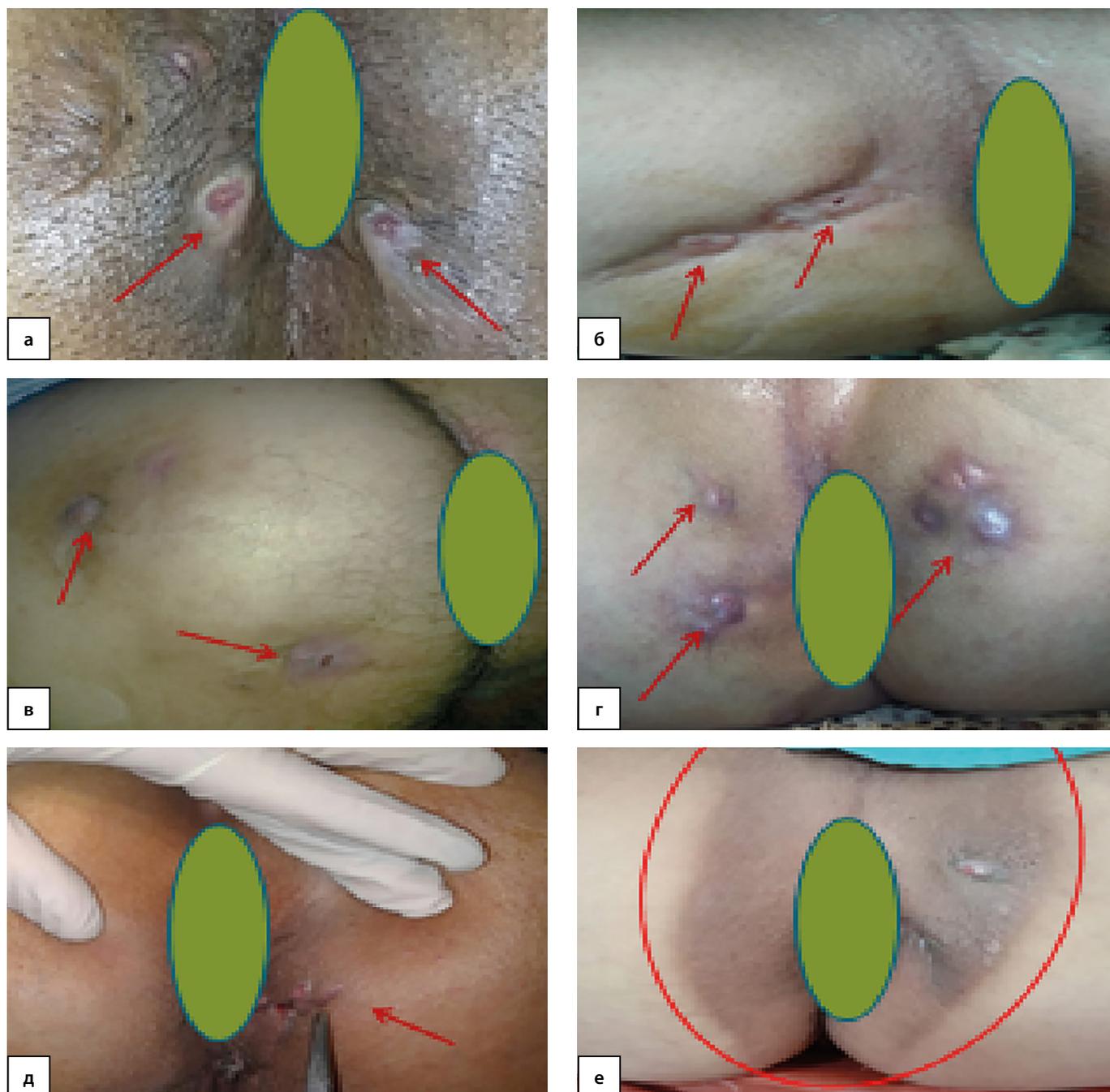
Примечание: ОП — острый парапроктит;  $HbA_{1c}$  — гликированный гемоглобин; p — статистическая значимость различия показателей между группами; \* $p < 0,05$  при сравнении с таковыми показателями до развития свища.

6 (10%) человек, у которых имелись атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, для которых целевые показатели  $HbA_{1c}$  составляли менее 8,0%. В свою очередь, для остальных 54 пациентов этот уровень зависел от наличия микро- и макрососудистых осложнений, согласно утвержденным в 2023 г. Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД [14]. Наличие микро- и макрососудистых осложнений было установлено у 23 (38,3%) пациентов, для которых целевые значения  $HbA_{1c}$  составляли 7,5%, а у остальных 31 (51,7%) пациента этот уровень был ниже 7,0%.

Было установлено, что у 8 (13,3%) пациентов с целевыми уровнями  $HbA_{1c}$  после формирования свища с гнойной полостью в параректальной клетчатке отмечалось ухудшение показателей гликемии (повышение глюкозы плазмы натощак), что потребовало перевода больного на инсулинотерапию в режиме многократных инъекций

инсулина, что говорит об ухудшении течения СД на фоне хронического гнойного воспаления в параректальной клетчатке. Из этих 8 пациентов 2 были из возрастной группы старше 65 лет, а остальные 4 — из возрастной группы до 65 лет, но с наличием микро- и макрососудистых осложнений.

Наличие наружного свищевого отверстия на коже промежности с периодическим выделением гноя отмечалось у 113 (94,2%) пациентов исследуемых групп. Частое выделение гноя из наружных свищевых отверстий наблюдалось у 30 (25,0%) больных. Из них 19 (31,7%) больных в ОГ и 11 (18,3%) — в КГ. Также пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт, зуд и мацерацию кожных покровов промежности в области наружного свищевого отверстия и заднего прохода (рис. 1), что отмечалось у 22 (18,3%) больных: у 14 (23,3%) ОГ и у 8 (13,3%) КГ. Жалобы на недержание газов наблюдались у 19 (15,8%)



**Рисунок 1.** Осмотр промежности у больных со свищами прямой кишки в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (а, б, в, г, д — множественные наружные свищевые отверстия и е — мацерация кожи промежности).

Таблица 3. Анализ клинико-инструментальных показателей (n=120)

Показатели	Контрольная группа (n=60)	Основная группа (n=60)	p
Число обострений заболевания в год, n (%)	1–2 6 (10,0%)	17 (28,3%)	<0,05
	Более 3 2 (3,3%)	5 (8,3%)	>0,05
Длительность обострения заболевания, сутки	До 2 нед., n (%) 7 (11,7%)	14 (23,3%)	>0,05
	Более 2 нед., n (%) 1 (1,7%)	8 (13,3%)	<0,05
Более одной гнойной полости, n (%)	2 (3,3%)	6 (10,0%)	>0,05
Анаэробный ОП в анамнезе, n (%)	4 (6,6%)	8 (13,3%)	>0,05
Гнилостный ОП в анамнезе, n (%)	10 (16,7%)	19 (31,7%)	>0,05
Наличие гнойной полости, n (%)	9 (15,0%)	20 (33,3%)	<0,05
НАС, n (%)	5 (8,3%)	15 (25,0%)	<0,05

Примечание: ОП — острый парапроктит; НАС — недостаточность анального сфинктера; p — статистическая значимость различия показателей между группами.

Таблица 4. Сравнительная оценка некоторых лабораторных показателей крови (n=120)

Показатель	Контрольная группа (n=60)	Основная группа (n=60)	p
Анемия, n (%)	2 (3,3%)	7 (11,7%)	>0,05*
Лейкопения, n (%)	-	8 (13,3%)	-
Лейкоцитоз, n (%)	38 (63,3%)	13 (21,7%)	<0,001
СОЭ (>15,0 мм/ч), n (%)	14 (23,3%)	27 (45,0%)	<0,05
СРБ (>5,0 мг/л), n (%)	29 (48,3%)	44 (73,3%)	<0,01
Цитокины (изменение), n (%)	13 (21,7%)	22 (36,7%)	>0,05

Примечание: p — статистическая значимость различия показателей между группами.

пациентов: у 15 (25,0%) в ОГ и у 4 (6,7%) в КГ. Среди всех больных недержание жидкого кишечного содержимого отмечали в 3 (2,5%) случаях: 2 (3,3%) случая в ОГ и 1 (1,7%) случай в КГ. Недержание плотного кишечного содержимого у исследуемых больных не наблюдалось. Таким образом, количество пациентов с недостаточностью анального сфинктера (НАС) составляло 24 (20,0%) случая: 28,3% наблюдений в ОГ и 8,3% — в КГ. Стоит отметить, что большая доля НАС (62,5%) отмечалась среди больных с высоким уровнем гликемии (15 случаев).

При осмотре кожи промежности больных со СПК в отличие от пациентов без СД (рис. 1) наличие послеоперационных рубцов наблюдалось в 81 (67,5%) случае. Также при осмотре мацерация с индурацией кожи промежности отмечалась у 11 (18,3%) пациентов в ОГ и у 1 (1,7%) в КГ. Деформация промежности была выявлена у 5 (8,3%) больных в ОГ и у 1 (1,7%) больного в КГ.

Анализ клинических данных показал, что частота обострений параректального свища (1–2 в год) и их длительность (более 2-х недель), а также количество гнойных полостей и частота НАС прямой кишки были выше в группе больных СПК с СД, чем без СД (p<0,05). Кроме того, в ОГ чаще в анамнезе отмечались перенесенные анаэробные и гнилостные формы острого парапроктита (табл. 3).

Таким образом, количество и длительность обострения СПК и число гнойных полостей преобладали в группе больных СПК с СД2, что может свидетельствовать об усугубляющем влиянии СД на течение СПК.

В лабораторных показателях крови у больных со СПК и СД2 в 8 (13,3%) случаях наблюдалось снижение количества лейкоцитов менее  $4,0 \times 10^9/\text{л}$  (табл. 4).

Надо отметить, что в 5 (8,3%) случаях лейкопения наблюдалась у пациентов, не достигших целевых значений гликемии. В контрольной группе больных без сопутствующего СД уровень лейкоцитов менее  $4,0 \times 10^9$  нами не наблюдался. Наоборот, лейкоцитоз у больных КГ был отмечен в 38 (63,3%) случаях, тогда как в группе пациентов со СПК и СД повышение количества лейкоцитов отмечалось только в 13 (21,7%) случаях (p<0,001). Увеличение показателей СРБ крови в КГ наблюдалось в 29 (48,3%) случаях, а в ОГ в 44 (73,3%) случаях (p<0,01). Стоит отметить, что увеличение уровня СРБ наблюдалось у всех 24 больных с повышенными показателями гликемии. Также повышение уровня СОЭ наблюдалось у пациентов с СД2 ( $19,8 \pm 1,5$  мм/ч в ОГ) в отличие от СПК без СД ( $8,7 \pm 0,8$  мм/ч в КГ). Среди наблюдаемых больных анемия выявлена в 9 (7,5%) случаях: 2 (3,3%) случая в КГ и 7 (11,7%) — в ОГ. Из них сопутствующая хроническая трещина анального канала с кровотечением были отмечены в 5 (4,2%) случаях.

Для изучения состояния иммунного статуса и мониторинга терапевтического эффекта у больных СПК с СД2 проводилось исследование уровней цитокинов в крови. Результаты данного исследования показали снижение уровней провоспалительного цитокина (ИФН $\gamma$ ) и увеличение показателей интерлейкинов 6 и 10. При поступлении уровень ИЛ-4 у больных с СПК и СД2 был

выше на 33,8%. Также выявлено повышение уровней содержания в периферической крови ИЛ-10 — на 29,6% и ФНО- $\alpha$  — на 36,7%. В то же время отмечено снижение уровня ИФН $\gamma$  в периферической крови на 21,5% у больных со СПК и СД2. Таким образом, у больных со СПК с СД2 более выражена диспропорция между изменением количества иммунокомпетентных клеток и тенденцией к активации неспецифического гуморального иммунитета по сравнению с пациентами со СПК без СД. Результаты исследования свидетельствуют о том, что на фоне хронического гнойного воспаления наблюдается угнетение клеточного звена иммунной системы и усиление активности неспецифического гуморального иммунитета.

Во время проведения УЗИ наличие гнойной полости (ГП) было обнаружено у 30 (25,0%) больных в обеих группах. Частота встречаемости ГП в параректальной клетчатке преобладала у пациентов со СПК в сочетании с СД2: 20 (33,3%) случаев в ОГ против 9 (15,0%) случаев в КГ ( $p < 0,05$ ). При этом у больных с сопутствующим СД2 и целевым уровнем гликемии наличие ГП наблюдалось в 4 (6,7%) случаях, а у больных с СД2 с повышенным уровнем гликемии — в 16 (26,7%) случаях.

По данным фистулографии, больные со СПК на фоне СД2 и наличием ГП в параректальной клетчатке более чем в два раза превалировали (33,3%) над количеством таковых в группе без сопутствующего СД2 (15,0%). Также у больных со СПК и СД с повышенным уровнем гликемии при фистулографии были выявлены дополнительные свищевые ходы.

Анализ результатов бактериологического исследования содержимого свищевого хода выявил, что грамотрицательные микроорганизмы из группы энтеробактерий (*e.scherichia coli*, *citobacter*, *enterobacter*) высевались

чаще всего — в 63,3% случаев в ОГ и в 55,0% случаев в КГ. Значительная часть этих бактерий (71,4%) была обнаружена у пациентов с СД2 в стадии субкомпенсации.

По данным сфинктерометрии, снижение показателей тонуса и силы анального сфинктера выявлено больше у пациентов со СПК на фоне СД2: 17 (28,3%) случаев в ОГ и 5 (8,3%) случаев в КГ. Среди пациентов со СПК большую часть снижения указанных выше параметров сфинктерометрии составили больные с высоким уровнем гликемии — 82,3% (14 из 17 случаев). По данным аноректальной манометрии, установлено нарушение функциональных изменений мышц анального сфинктера, но эти изменения отличаются тем, что в 48,3% случаев проявляются в виде смешанной формы НАС.

Изучение особенностей микроциркуляции в области свищевого хода у больных со СПК проводилось методом ЛДФ. Результаты исследования микроциркуляции перианальной кожи у больных со СПК с помощью аппарата ЛАКК-01 показали (табл. 5), что медианные показатели микроциркуляции в группе больных без сопутствующего СД составили 10,2 (9,4–11,1), а в группе больных с сопутствующим СД2 — 7,9 (7,2–8,6) ( $p < 0,01$ ). Медианное значение ИЭМ (индекс эффективности микроциркуляции) в ОГ больных составило 1,21 (1,15–1,27), а в КГ — 1,37 (1,26–1,48) ( $p > 0,05$ ). В целом, значительное снижение показателя микроциркуляции среди всех больных обеих групп было отмечено в 16 (13,3%) случаях: в 14 (23,3%) — в ОГ и в 2 (3,3%) случаях в КГ. Наибольшая частота снижения показателя микроциркуляции в группе больных с сопутствующим СД2 — 12 (12/16, 75,0%) случаев.

Сравнительная оценка количества местных осложнений СПК у пациентов обеих групп показала, что наименьшее их количество наблюдалось у пациентов без сопутствующего СД (табл. 6). Средняя длительность

Таблица 5. Средние показатели лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у больных со свищами прямой кишки с сахарным диабетом 2 типа и без него (Me [Q1; Q3] (1q-3q))

ЛДФ	Норма	Контрольная группа (n=60)	Основная группа (n=60)	p
ПМ — показатель микроциркуляции	9,4 (8,1–10,6)	10,2 (9,4–11,1)	7,9 (7,2–8,6)	<0,01
СТ — сосудистый тонус	0,22 (0,14–0,31)	0,24 (0,15–0,33)	0,49** (0,38–0,59)	<0,001
ИЭМ — индекс эффективности микроциркуляции	1,47 (1,12–1,69)	1,37 (1,26–1,48)	1,21* (1,15–1,27)	>0,05

Примечание: p — статистическая значимость различия показателей между группами, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$  — при сравнении с нормой.

Таблица 6. Частота встречаемости местных осложнений свищей прямой кишки у больных с сахарным диабетом 2 типа и без него (%)

Местные осложнения	Контрольная группа (n=60)	Основная группа (n=60)	p
Анусит	1 (1,7%)	4 (6,7%)	>0,05*
Проктит	-	2 (3,3%)	>0,05*
Мацерация перианальной кожи	2 (3,3%)	11 (18,3%)	<0,001*
Деформация промежности	1 (1,7%)	5 (8,3%)	>0,05*
Формирование гнойной полости	9 (15,0%)	21 (35,0%)	>0,05*
Недостаточность анального сфинктера	5 (8,3%)	17 (28,3%)	<0,001

Примечание: p — статистическая значимость различия показателей между группами.

Scatterplot: Течение хронического парапроктита vs степень компенсации сахарного диабета  
Correlation:  $r = ,50552$ ,  $p = 0,00004$

Степень компенсации

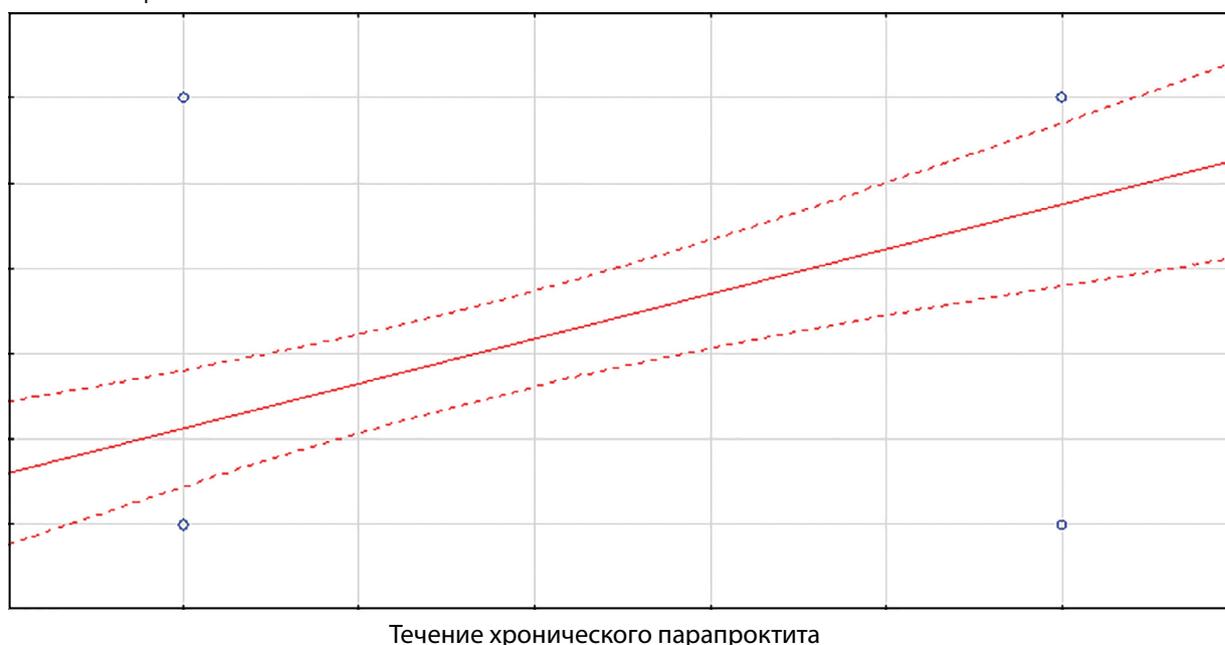


Рисунок 2. График корреляционной связи между течением хронического парапроктита и степенью компенсации сахарного диабета.

пребывания в стационаре у больных без СД составляла  $6,1 \pm 1,8$  суток, а в группе пациентов с сопутствующим СД2 —  $9,2 \pm 1,6$  ( $p < 0,05$ ).

Для определения характера взаимного влияния течения хронического парапроктита и степени компенсации СД2 мы провели корреляционный анализ (рис. 2).

Результаты исследования показали наличие прямой корреляционной связи между течением хронического парапроктита и степенью компенсации СД2 ( $r = 0,50552$ ,  $p < 0,001$ ), что указывает на наличие синдрома взаимного отягощения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Стоит отметить, что при изучении литературных данных мы не встретили исследований, изучающих влияние СД на течение СПК и наоборот. В своих исследованиях Fugita FR и соавт. отмечают отсутствие данных в мировой литературе о прямой связи между СД и прямокишечными свищами. При этом авторы полагают, что у больных СД может наблюдаться усугубление течения анального абсцесса, не переходящего в хроническую стадию патологии [15]. Только в работе Тао Y. и соавт. [16] было указано, что у больных с параректальными свищами и послеоперационным снижением анальной функции наблюдался более высокий уровень глюкозы в крови натощак, но при этом авторы не отмечают наличие связи между данной патологией и СД.

Данное исследование выявило доминирование местных осложнений и нарушений степени эндотоксикоза у пациентов со СПК на фоне СД2 по сравнению с больными без последнего. Полученные данные научной работы указывают, что взаимосвязь между структурой и местными осложнениями параректальных свищей у пациентов зависит от длительности развития

свища, количества обострений и степени компенсации СД. Изучение функционального состояния анального сфинктера у больных СПК в сочетании с СД2 показало преобладание смешанной формы недостаточности сфинктера прямой кишки, тогда как у больных без СД доминировал органический характер недостаточности. При этом, по полученным выше данным, можно сделать вывод, что на степень и характер функциональных изменений анального сфинктера влияют длительность, степень сложности свища и степень компенсации СД. Необходимо указать, что аноректальная дисфункция наиболее характерна для больных СД с нейропатией, однако надо помнить, что симптомы аноректальной дисфункции могут быть результатом диарейного синдрома и не служат признаком автономной нейропатии [17]. Наличие диарейного синдрома было исключено нами среди исследуемых больных. Острые колебания гликемии приводят к подавлению функции ректального сфинктера и ректального сокращения. Исходя из этого, при субкомпенсации или декомпенсации СД у больных со СПК увеличивается частота НАС, преимущественно смешанного характера.

Знание особенностей клинического течения, изменения лабораторных показателей крови и местных осложнений СПК при СД2 дает возможность практикующим врачам своевременно провести профилактику формирования и развития сложных форм хронического парапроктита и предупредить взаимное усугубляющее влияние СПК и СД.

Микробный пейзаж у больных со СПК на фоне СД2 показал превалирование доли грамотрицательных микроорганизмов в отличие от пациентов без СД, что можно связывать с изменением кислотности и синдромом избыточного бактериального роста кишечника [17].

Выявленные изменения, симптомы эндотоксикоза и нарушения микроциркуляторного капиллярного кровотока в области свищевого хода и анального сфинктера позволяют колопроктологам обоснованно назначать медикаментозные препараты с целью коррекции этих нарушений у больных со СПК в сочетании с СД.

Преобладание недостаточности мышц запирающей аппаратуры прямой кишки у пациентов с параректальными фистулами на фоне СД является определяющим фактором для выбора способа хирургического лечения с пластическим восстановлением волокон анального сфинктера, чтобы предупредить дальнейшее усугубление или развитие недостаточности анального сфинктера прямой кишки.

Значительную часть местных осложнений, микроциркуляторных нарушений и изменений некоторых лабораторных показателей в виде лейкопении определялись у пациентов с декомпенсацией СД и со сложными формами СПК, что говорит о взаимном усугубляющем влиянии заболеваний.

В нашем исследовании было установлено наличие прямой корреляционной связи между течением хронического парапроктита и наличием или отсутствием компенсации СД.

#### Возможные ограничения исследования

Необходимо отметить, что набор пациентов в данное исследование осуществлялся только в условиях одного клинического учреждения, что может оказаться недостаточным для общей репрезентативности наших выборок. Для проведения более глубокого анализа рекомендуется проведение исследования в нескольких клинических учреждениях. Планируется дальнейшее наблюдение за нашими больными (в срок до 5 лет) с целью изучения отдаленных результатов их лечения и уровня безрецидивной выживаемости.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД2 и хронический парапроктит оказывают взаимноусугубляющее влияние ( $r=0,50552$ ,  $p<0,001$ ). Установлено, что у 8 (13,3%) пациентов с целевыми уровнями  $HbA_{1c}$  после формирования свища с ГП в параректаль-

ной клетчатке отмечалось ухудшение гликемического профиля. Необходимо отметить, что эти пациенты изначально находились на комбинированной терапии с применением пероральных сахароснижающих препаратов с инсулином, а после развития свища и ухудшения гликемического профиля были переведены на инсулинотерапию в режиме многократных инъекций. Кроме того, наиболее выраженные изменения в показателях клинического и лабораторного исследований крови, а также наибольшее количество местных осложнений отмечались в группе больных СД2 с повышенным уровнем гликемии. Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии синдрома взаимного отягощения у больных с СПК на фоне СД2, ухудшающего течение обоих заболеваний. Необходимо учитывать наличие синдрома взаимного отягощения у больных с СПК в сочетании с СД2 на этапах диагностики и предоперационной подготовки пациентов для улучшения ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения у данной категории больных.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнялось без привлечения финансирования с использованием данных и ресурсов Государственного учреждения «Городской медицинский центр №2 им. академика К.Т. Таджикива», являющегося клинической базой кафедры общей хирургии №1 им. профессора А.Н. Каххарова ГОУ «ТМУ им. Абуали ибни Сино».

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

**Участие авторов.** Мухаббатов Д.К. — подготовка текста, анализ полученных данных; Гулов М.К. — общая ответственность, разработка концепции и дизайна исследования; Хамроев Б.М. — сбор материала, анализ полученных данных; Али-Заде С.Г. — редактирование, статистическая обработка данных, подготовка текста; Ниязова Н.Ф. — редактирование, 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.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Шельгин Ю.А. Клинические рекомендации. Колопроктология / Под ред. Ю.А. Шельгина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 528 с.
2. Gordon PH, Nivatvongs S. Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus (3rd ed.). CRC Press. 2007:203-33. doi: <https://doi.org/10.3109/9781420017991>
3. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. — М.: МИА, 2006. — 432 с.
4. Felt-Bersma RJ, Bartelsman JF. Haemorrhoids, rectal prolapse, anal fissure, peri-anal fistulae and sexually transmitted diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2009;23(4):575-592. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.04.010>
5. Jain M, Bajjal R, Srinivas M, Venkataraman J. Fecal evacuation disorders in anal fissure, hemorrhoids, and solitary rectal ulcer syndrome. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38:173-177. doi: <https://doi.org/10.1007/s12664-018-0927-9>
6. Ofshteyn A, Terry M, Bingmer K, Stein SL, Steinhagen E. General surgery resident experience with anorectal surgery. *Am J Surg*. 2020;219:993-997. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.08.010>
7. Liu Y, Wang L, Liu J, Geng F, Li Y, Zheng L. The relationship between anal disease and quality of life: a bibliometric study. *Ann Transl Med*. 2022;10(8):484. doi: <https://doi.org/10.21037/atm-22-1372>
8. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2011. — №4. — С.51-59. [Blatun LA. Mestnoe medikamentoznoe lechenie ran. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2011;(4):51-59 (In Russ.)]
9. Хамитова Ф.А., Ядгарова Г.С. Особенности диагностики хирургических инфекций мягких тканей при сахарном диабете // *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*. — 2021. — Т.1. — №11. — С. 94-100. [Khamitova FA, Yadgarova GS. Osobennosti diagnostiki khirurgicheskikh infektsii myagkikh tkanei pri sakharnom diabete. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*. 2021;1(11):94-100 (In Russ.)]
10. Wang D, Yang G, Qiu J, Song Y, Wang L, Gao J, Wang C. Risk factors for anal fistula: a case-control study. *Tech Coloproctol*. 2014;18(7):635-639. doi: <https://doi.org/10.1007/s10151-013-1111-y>

11. Ловпаче З.Н., Теувов А.А. Иммунокоррекция в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений сахарного диабета // *Клиническая медицина*. — 2020. — С.8. — С. 183-186. [Lovpache ZN, Teuvov AA. Immunokorreksiya v kompleksnom lechenii gnoino-nekroticheskikh oslozhnenii sakharnogo diabeta. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;8:183-186 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2020.08.20>
12. Максимов Д.И., Басырева Е.Ю., Гусев А.А. и др. Циркулирующие нейтрофильные внеклеточные ловушки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с гнойно-некротическими осложнениями // *Медицинский академический журнал*. — 2018. — Т.18. — №2. — С.72-77 [Maksimov DI, Basyreva EYu, Gusev AA, et al. Tsirkuliruyushchie neitrofil'nye vnekletochnye lovushki u patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa s gnoino-nekroticheskimi oslozhneniyami. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2018;18(2):72-77 (In Russ.)]
13. Криворучко И.А., Фирсик Т.Н. Современные малоинвазивные сфинктеросберегающие методики хирургического лечения анальных свищей // *Новости хирургии*. — 2020. — Т. 28. — №5. — С. 565-576. [Krivoruchko IA, Firsik TN. Sovremennye maloinvazivnye sfinkterosberegayushchie metodiki khirurgicheskogo lecheniya anal'nykh svishchei. *Novosti khirurgii*. 2020;28(5):565-576 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.5.565>
14. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й вып. — М.; 2023. — 231 с. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
15. Fugita FR, Santos CHMD, Ribeiro CODS. Epidemiological profile of patients with fistula in ano. *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)*. 2020;40:01-07. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2019.09.009>
16. Tao Y, Han JG, Wang ZJ et al. Long-term effect of anal fistula plug treatment on postoperative anal function in patients with trans-sphincteric perianal fistula and risk factors associated with anal function. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020;23(8):774-779. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn.441530-20190424-00184>
17. Дедов И.И. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М: МИА, 2011. — 480 с.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Ниязова Наргис Фазлихудоевна**, к.м.н., доцент [**Nargis F. Niyazova**, MD, PhD, Associate Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4344-8318>; SPIN-код: 9749-5620; e-mail: [nargis\\_7373@mail.ru](mailto:nargis_7373@mail.ru)

**Мухаббатов Джиёнхон Курбонович**, д.м.н., профессор [Dzhiyonkhon K. Mukhabbatov, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2100-310X>; SPIN-код: 8407-5820; e-mail: [mukhabbatov67@mail.ru](mailto:mukhabbatov67@mail.ru)

**Гулов Махмадшоҳ Курбоналиевич**, д.м.н., профессор [Makhmadshokh K. Gulov, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5151-937X>; SPIN-код: 5463-6781; e-mail: [info@tajmedun.tj](mailto:info@tajmedun.tj)

**Хамроев Бахтиёр Муродуллоевич**, ассистент [Bahtiyor M. Khamroev, MD, PhD, Assistant];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2337>; Researcher ID: D-7997-2018; SPIN-код: 9107-4315;  
e-mail: [khamroev-2015@mail.ru](mailto:khamroev-2015@mail.ru)

**Али-Заде Сухроб Гаффарович**, к.м.н., доцент [Sukhrob G. Ali-Zade, MD, PhD, Associate Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-7509>; Researcher ID: B-6807-2019; SPIN-код: 6854-5343;  
e-mail: [suhrob\\_a@mail.ru](mailto:suhrob_a@mail.ru)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Мухаббатов Д.К., Гулов М.К., Хамроев Б.М., Али-Заде С.Г., Ниязова Н.Ф. Синдром взаимного отягощения у больных со свищами прямой кишки в сочетании с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 233-241. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12959>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Mukhabbatov DK, Gulov MK, Khamroev BM, Ali-Zade SG, Niyazova NF. Syndrome of mutual buffering in patients with rectal fistulas in combination with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):233-241. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12959>

## СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПАРАМЕТРОВ ИНСУЛИНОВОЙ ПОМПЫ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© Д.Ю. Сорокин<sup>1\*</sup>, Е.С. Труфанова<sup>1</sup>, О.Ю. Реброва<sup>1,2</sup>, О.Б. Безлепкина<sup>1</sup>, Д.Н. Лаптев<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Широкодоступные диабетологические устройства (системы мониторинга глюкозы, инсулиновая помпа (ИП) и т.д.) генерируют большие объемы данных, и разработка системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), способной автоматически оценивать и оптимизировать инсулинотерапию, является актуальной.

**ЦЕЛЬ.** Разработка математической модели и СППВР на ее основе для оптимизации инсулинотерапии у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и оценка согласованности рекомендаций СППВР и врача по параметрам ИП: базальный профиль (БП), углеводный коэффициент (УК), чувствительность к инсулину (ЧИ).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проанализированы данные о 504 детях с СД1 за 7875 дней. Данные включали глюкозу, инсулин, употребляемые углеводы, пол, возраст, рост, вес, длительность диабета и уровень HbA<sub>1c</sub>. Строили рекуррентную искусственную нейронную сеть для прогнозирования концентрации глюкозы на 30–120 минут, алгоритм оптимизации настроек ИП, использующий результаты моделирования. Далее разрабатывался программный продукт — СППВР.

Для оценки согласованности рекомендаций СППВР и врачей использованы ретроспективные данные 40 дистанционных телемедицинских консультаций 40 пациентов с СД1 (медиана возраста 11,6 года [7; 15]) и проанализировано 960 точек возможных корректировок. Введены три степени согласия: полная согласованность, частичная согласованность, полная несогласованность. Анализировалась также величина корректировок.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Точность прогнозирования концентрации глюкозы была лучше, чем у моделей, известных из литературы. Оценка согласованности для БП, УК и ЧИ по индексу Каппа показала незначительное и слабое согласие. Частота полной согласованности рекомендаций по корректировке проводимой помповой инсулинотерапии СППВР и врачей составляет 37,5–53,8%, а полной несогласованности — 4,5–17,4%. С клинической точки зрения более важна согласованность по частоте встречаемости показателя. Не обнаружено различий в медианных настройках ИП между СППВР и врачами.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** СППВР имеет приемлемую точность прогнозирования концентрации глюкозы. СППВР и врачи предоставляют сопоставимые рекомендации относительно параметров ИП.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; дети; искусственный интеллект; помповая инсулинотерапия; система поддержки принятия врачебных решений.

## CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM BASED ON ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR ADJUSTING INSULIN PUMP PARAMETERS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Daniil Yu. Sorokin<sup>1\*</sup>, Evgeniya S. Trufanova<sup>1</sup>, Olga Yu. Rebrova<sup>1,2</sup>, Olga B. Bezlepkina<sup>1</sup>, Dmitry N. Laptev<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Widely available diabetes devices (continuous glucose monitoring, insulin pump etc.) generate large amount of data and development of an advanced clinical decision support system (CDSS), able to automatically evaluate and optimize insulin therapy, is relevant.

**AIM:** Development of a mathematical model and an CDSS based on it to optimize insulin therapy in children with type 1 diabetes (T1D) and assessment of the agreement between the recommendations of the CDSS and the physician on insulin pump (IP) parameters: basal profile (BP), carbohydrate ratio (CR), correction factor (CF).

**MATERIALS AND METHODS:** Data from 504 children with T1DM were analyzed over the period of 7875 days. The data included glucose, insulin, food, sex, age, height, weight, diabetes duration and HbA<sub>1c</sub>. We constructed recurrent neural network (RNN) to predict glucose concentration for 30–120 minutes, an algorithm for optimizing IP settings using prediction results. Next, a software product was developed — a CDSS.

To assess the agreement of the recommendations of the CDSS and physicians, retrospective data from 40 remote telemedicine consultations of 40 patients with T1D (median age 11.6 years [7; 15]) were used and 960 points of possible adjustments were analyzed. Three degrees of agreement have been introduced: complete agreement, partial agreement, and complete disagreement. The magnitude of the adjustments was also analyzed.

**RESULTS:** The accuracy of glycemic predictions was better or comparable with other similar models.

The assessment of agreement for BP, CR and CF, according to the Kappa index, showed slight and weak agreement. The frequency of complete agreement between recommendations for adjusting the ongoing IP therapy between the CDSS and physicians is 37.5–53.8%, and complete inconsistency is 4.5–17.4%. From a clinical point of view, consistency in the frequency of occurrence of the indicator is more important. There were no differences in median IP settings between the CDSS and physicians.

**CONCLUSION:** The CDSS has an acceptable accuracy of glycemic predictions. The CDSS and physicians provide comparable recommendations regarding CSII parameters.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; children; artificial intelligence; insulin pump therapy; clinical decision support system.

## ОБОСНОВАНИЕ

Инсулинотерапия при сахарном диабете 1 типа (СД1) является основным компонентом лечения данного заболевания. Основным режимом для введения инсулина является интенсифицированная схема (базис-болюсная), а одним из способов — непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ) за счет инсулиновых помп (ИП). Самоконтроль глюкозы при этом осуществляется при помощи глюкометров самостоятельный мониторинг глюкозы крови (СМГК), непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) или флеш-мониторинга глюкозы (ФМГ). Интенсифицированная инсулинотерапия определяет снижение риска связанных с диабетом осложнений [1, 2], при этом наиболее эффективным является сочетание ИП с НМГ/ФМГ.

Несмотря на все более широкое распространение ИП и появление высокоточных и доступных НМГ и ФМГ, только ~21% всех детей, 16% подростков [3] и 35% взрослых [4] с СД1 достигают компенсации гликемического контроля (уровень целевого гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) <7%). Это связано с большим количеством причин, одной из которых является необходимость в регулярной ежемесячной корректировке дозировок инсулина. Широкое использование диабетологических электронных устройств (НПИИ, НМГ, ФМГ) приводит к накоплению большого массива электронных данных, анализ которых может вызывать трудности. Проведенные ранее исследования показали эффективность регулярной и частой корректировки дозы инсулина в виде улучшения гликемического контроля [5, 6]. Несмотря на более чем 30-летний опыт использования интенсифицированной схемы инсулинотерапии, нет единых рекомендаций для врачей и пациентов по способам оптимизации параметров инсулинотерапии [7, 8]. Отсутствие конкретных рекомендаций приводит к тому, что медицинские работники субъективно корректируют дозы, которые в основном базируются на их индивидуальном опыте и, следовательно, сильно различаются. С учетом этих проблем актуальным является разработка алгоритма по коррекции настроек ИП и оценка степени согласованности генерируемых им рекомендаций с экспертным мнением врачей. Одним из подходов к разработке такого алгоритма и системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) на его основе может являться использование технологий искусственного интеллекта (ИИ), в т.ч. машинного обучения. ИИ может расширить

возможности полноценного, индивидуализированного и интеллектуального ведения пациентов с СД1.

В настоящее время имеется ограниченное количество исследований по использованию методов машинного обучения в коррекции инсулинотерапии у пациентов с СД1 [9, 10]. В исследовании Nimri R. и соавт. [9] оценивалась клиническая эффективность автоматизированного алгоритма Advisor Pro (DreaMed Diabetes Ltd, Петах-Тиква, Израиль) в многоцентровом рандомизированном исследовании. Ограничениями данной работы являются возраст и степень компенсации основного заболевания пациентов на момент начала исследования — возраст составил  $15,6 \pm 3,0$  года,  $HbA_{1c}$   $8,4 \pm 0,8\%$ . В данной возрастной группе у пациентов подходят к концу гормональные скачки, связанные с ростом и развитием организма, которые сильно влияют на течение СД1 в сторону ухудшения; начинает формироваться ответственное отношение к своему заболеванию, что приводит к улучшению компенсации СД1. В исследовании Tyler N. и соавт. [10] оценивалась согласованность рекомендаций алгоритма и врачей. Ограничениями данной работы является использование электронных шприц-ручек, которые не зарегистрированы на территории РФ.

Таким образом, продолжает оставаться актуальной разработка СППВР для оптимизации инсулинотерапии СД1.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка математической модели и СППВР на ее основе для оптимизации инсулинотерапии у детей с СД1 и оценка согласованности рекомендаций СППВР и врача по параметрам помповой инсулинотерапии (ПИ): БП — базальный профиль, УК — углеводный коэффициент, ЧИ — чувствительность к инсулину.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Последовательно проведены два исследования.

### I. Разработка математической модели прогнозирования профиля глюкозы

**Место и время проведения исследования** — детское отделение сахарного диабета ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, сбор данных проводился с 2020 г. по июнь 2022 г.

**Изучаемая популяция** — дети с СД1.*Критерии включения*

1. Дети обоих полов.
2. Возраст от 1 года до 18 лет.
3. СД1 (E10 по МКБ-10).
4. Длительность заболевания 1 год и более.
5. Инсулинотерапия посредством НПИИ длительностью от 3-х месяцев.
6. Контроль уровня глюкозы путем НМГ/ФМГ длительностью от 3-х месяцев.

*Критерии исключения*

1. Клинически значимые, острые заболевания сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови.
2. Инсулинотерапия путем множественных инъекций инсулина в течение более 14 дней за последний месяц.
3. Системная терапия препаратами глюкокортикоидов.
4. Клинически диабетическая ретинопатия или макулопатия.
5. Наличие в анамнезе эмоциональных, поведенческих или других расстройств, которые могут помешать контролю СД и участию в исследовании.

**Способ формирования выборки из изучаемой популяции** — сплошной.

**Дизайн исследования** — проспективное.

**Материалы**

Анализировались следующие данные о пациентах: пол, возраст (годы), масса тела (кг), рост (см), длительность диабета (годы),  $HbA_{1c}$  (%), данные, полученные с электронных устройств Medtronic Paradigm MMT-715, Paradigm Real Time MMT-722, Paradigm VEO MMT-754, MiniMed 640G (дата начала периода анализа, дата окончания периода анализа, настройки ИП (вводимый базальный и болюсный инсулин, употребляемые углеводы, глюкоза крови), данные мониторинга глюкозы (профиль глюкозы)).

В данных, полученных с ИП фирмы Medtronic, отсутствует информация о настройках параметров ИП на момент скачивания данных, поэтому выполнялся расчет усредненных за 3 часа ежедневных значениях БП, УК и ЧИ за выбранный промежуток времени.

**Методы**

Учитывая возможность наличия ошибок в данных, полученных с НМГ/ФМГ, была проведена предварительная их обработка:

1. удаление выбросов — если скорость изменения уровня глюкозы превышала 0,7 ммоль/л в минуту, то текущее и соседние (20 минут) измерения удалялись, а на их месте появлялись линейно-интерполированные значения;
2. сглаживание — усреднение измерений методом скользящего среднего с периодом 20 минут (4 измерения).

Пациенты были разделены случайным образом на две части: 80% пациентов включено в обучающую выборку ( $n=403$ ), 20% — в тестовую ( $n=101$ ). При разработке исходной версии модели данные каждого пациента обучающей выборки были в свою очередь разделены на две части — первые 80% записи каждого пациента отнесены в обучающую выборку, 20% последующих — в тестовую.

Для разработки математической модели по предсказанию уровня глюкозы использовался метод построения рекуррентной искусственной нейронной сети (ИНС) на высокоуровневом языке Python 3 с использованием открытой среды машинного обучения PyTorch [12]. Финальные рекомендации параметров ИП предоставляются в интервалах по 3 часа. Болюсные и базальные дозировки корректируются независимо. Интервал оценивается как базальный в случае отсутствия введения болюса в течение трех часов.

Точность прогнозирования модели на тестовых данных оценивалось среднеквадратической ошибкой (root mean squared error, RMSE) и средней абсолютной ошибкой (mean absolute error, MAE).

Для программной реализации модели и оптимизатора настроек ИП на ее основе использовался язык программирования Python 3.9 и открытая библиотека Dash Open Source 2.4.1.

**II. Оценка согласованности рекомендаций СППВР с экспертным мнением врачей**

**Место и время проведения исследования** — детское отделение сахарного диабета ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, август–декабрь 2022 г.

**Популяция:** та же.

**Способ формирования выборки из изучаемой популяции** — сплошной.

**Дизайн исследования** — одномоментное.

**Материалы**

Анализировались данные с ИП, НМГ/ФМГ, персонализированные метаданные пациента, данные по коррекции инсулинотерапии врачами детского отделения сахарного диабета ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России при проведении дистанционной телемедицинской консультации по документам в отложенном режиме за последние 28 суток на момент проведения консультации. Коррекция параметров ИП проводилась на основании последних суток и включала 24 почасовые настройки трех параметров ИП: БП, УК и ЧИ (всего 72 настройки).

Дистанционные консультации были проведены 6 высококвалифицированными детскими эндокринологами детского отделения сахарного диабета ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Данные каждого пациента по профилю глюкозы и настройкам ИП (без корректировок настроек, осуществленных ранее врачом) были поданы на вход СППВР, после чего на выходе были получены 24 почасовые настройки тех же трех параметров.

**Методы**

Осуществлялась оценка согласованности почасовых настроек ИП между рекомендациями СППВР и врачебными заключениями по отношению к 24 значениям трех параметров (БП, УК и ЧИ) — по 72 точки анализа для каждого из пациентов.

Согласованность оценивалась в двух аспектах:

- 1) направления корректировок;
- 2) величина корректировок.

*Согласованность корректировок по направлению* оценивалась с использованием квадратично

взвешенного индекса Каппа (<https://www.medcalc.org/calc/kappa.php>) и путем оценки степеней согласованности направлений корректировок СППВР и врача:

- полная согласованность, когда направления корректировок врача и СППВР относительно исходных значений совпали, например, оба решили увеличить параметр;
- частичная согласованность, когда кто-то один решил изменить параметр, а другой оставить его прежним. Например, врач решил увеличить параметр, а СППВР оставить его без изменений;
- полная несогласованность, когда направления коррекции врача и СППВР относительно исходных значений были противоположными. Например, врач решил увеличить параметр, а СППВР — уменьшить данный параметр.

Согласованность корректировок по величине оценивалась с использованием:

- среднечасовых значений параметров ИП (независимо от согласованности по направлению корректировки) — оценивались как среднее значение рекомендаций СППВР либо врачебных заключений за 24 часа для БП, УК и ЧИ по формуле:

$$M = \frac{\text{Знач}_1 + \text{Знач}_2 + \text{Знач}_3 + \dots + \text{Знач}_{24}}{24}$$

где M — среднечасовое значение параметра ИП, Знач<sub>i</sub> — значение параметра ИП за соответствующий час настройки;

- отклонения значений рекомендаций СППВР по отношению к врачебным заключениям при полной согласованности направления корректировки, которая оценивалась с помощью средней абсолютной относительной разницы (mean absolute relative difference, MARD, %):

$$\text{MARD} = \frac{1}{n} * \sum \frac{|R_{\text{СППВР}} - R_{\text{врач}}|}{R_{\text{врач}}} * 100\%$$

где R<sub>врач</sub> — врачебные рекомендации,

R<sub>СППВР</sub> — рекомендации СППВР,

n — количество периодов.

Отклонения до 10% считаются клинически допустимыми [11].

- количества интервалов коррекции параметров ИП (БП, УК, ЧИ), предложенных СППВР и врачом (независимо от согласованности по направлению).

### Статистический анализ

Анализ данных проводился в программах Statistica v. 13 (TIBCO Inc., США), MS Excel 2019 (Microsoft, США), Python 3.10.2 с использованием открытых библиотек: statsmodels 0.13.2, SciPy 1.9.1. Распределения количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Различия между количественными признаками в зависимых выборках оценивалось с помощью критерия Вилкоксона (W-тест), в независимых выборках — с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Описательная статистика качественных данных представлена в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Доверительный интервал (ДИ) для долей рассчитывался методом Агрести-Коулла, для медиан — методом бутстрэп (bootstrap). Для оценки согласия корректировок ИП рассчитывался квадратично взвешенный индекс Каппа и его 95% ДИ (<https://www.medcalc.org/calc/kappa.php>). Пороговым уровнем значимости (P<sub>0</sub>) считался 0,05. В случае множественной проверки гипотез применялась поправка Бонферрони.

### Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, согласно протоколу №17 заседания комитета от 28.10.2020, постановлено, что планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе Института детской эндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Законные представители пациентов дали информированное согласие на анонимное использование медицинских данных.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### I. Разработка математической модели прогнозирования профиля глюкозы

Исходная версия модели (ИНС v.1) и оптимизатор параметров ИП на ее основе были разработаны на данных 167 пациентов (44 376 пациент-часов) [12]. Далее нами был продолжен сбор данных ИП и НМГ/ФМГ; в общей сложности было получено 189 000 пациент-часов (7875 дней) данных от 504 детей с СД1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика 504 пациентов, чьи данные использовались в разработке итоговой (ИНС v.2) версии математической модели

Показатели	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]
Возраст, лет	11,1 [7,8; 14], 95% ДИ для Me (10,6–11,4)
Рост, см	146,2 [129; 161,1]
Вес, кг	37 [25,4; 54,5]
Длительность СД1, лет	3,1 [1,6; 6]
СДИ, Ед/кг/сут	0,9 [0,7; 1]
СДИ, Ед/сут	31,9 [18,4; 49]
HbA <sub>1c</sub> , %	7,5 [6,7; 8,3], 95% ДИ для Me (7,4; 8,0)

**Примечание:** HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; СД1 — сахарный диабет 1 типа; СДИ — суточная доза инсулина; ДИ — доверительный интервал.

Выборка пациентов является репрезентативной — медианы возраста и  $HbA_{1c}$  в исследованиях [12, 13, 14] входят в 95% ДИ медиан этих показателей нашей выборки (табл. 2).

После получения дополнительных данных и их аналитического препроцессинга разработана следующая (итоговая) версия модели (ИНС v.2), оптимизатор параметров ИП также был обновлен. Произведена оценка прогнозирования профиля глюкозы на горизонтах 30, 60, 90 и 120 мин. для исходной и итоговой версий модели (табл. 3). Точность прогнозирования профиля глюкозы итоговой версией модели по критерию MAE арифметически лучше, чем исходной версией и зарубежных аналогов.

Математическая модель ИНС v.2 и оптимизатор дозирования инсулина были реализованы в виде программы для ЭВМ в качестве СППВР по оптимизации параметров ИП, размещенной в сети Интернет, — веб-приложения (в настоящее время не находится в свободном доступе). Примеры интерфейсов представлены на рис. 1, 2.

## II. Оценка согласованности рекомендаций СППВР с экспертным мнением врачей

В исследование включено 40 пациентов, их клинико-лабораторная характеристика представлена в табл. 4. Общее количество точек анализа составило 2880 для 40 пациентов, по 960 точек для БП, УК и ЧИ.

Таблица 2. Характеристики пациентов в ранее проведенных исследованиях

Клиническое исследование	Возраст, лет	$HbA_{1c}$ , %
Романенкова Е.М. и соавт., n=703 [12]	11,3 [7,3; 14,6]	7,4% [6,5; 8,6]
Лаптев Д.Н. и соавт., n=469 [13]	11,3 [8,4; 14,6]	7,4% [6,6; 8,4]
Лаптев Д.Н. и соавт., n=228 [14]	11,2 [8,6; 14,7]	7,6% [6,8; 8,9]

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>].

Таблица 3. Точность прогнозирования концентрации глюкозы разными моделями [15] и ИНС v.2 на горизонтах 30, 60, 90 и 120 минут

		Тестовые данные пациентов обучающей выборки				Данные пациентов тестовой выборки			
		Горизонт прогнозирования (мин)							
		30	60	90	120	30	60	90	120
ZOH [16]	RMSE	1,62	2,43	2,85	3,6	1,49	2,30	2,76	3,02
	MAE	1,17	1,78	2,12	2,32	1,08	1,70	2,07	2,29
ARIX [16]	RMSE	2,15	2,49	2,63	2,75				
	MAE	1,50	1,73	1,88	2,13				
LGBM [17]	RMSE	1,36	2,04	2,34	2,50	1,22	1,96	2,32	2,49
	MAE	0,95	1,49	1,75	1,91	0,87	1,43	1,74	1,91
ИНС v.1	RMSE	1,31	1,95	2,25	2,40	1,21	1,90	2,26	2,44
	MAE	0,93	1,43	1,70	1,85	0,86	1,41	1,72	1,89
ИНС v.2	MAE		–			0,80	1,30	1,50	1,70

Примечание. ZOH — простая базовая модель, которая выводит текущее значение уровня глюкозы в качестве прогноза для каждого горизонта прогнозирования; ARIX — авторегрессия, интегрированная с экзогенными входными данными, подбирается для каждого пациента отдельно; LGBM — реализация повышения градиента; ИНС — искусственная нейронная сеть; RMSE — среднеквадратическая ошибка (root mean squared error); MAE — средняя абсолютная ошибка (mean absolute error).

Таблица 4. Клинико-лабораторная характеристика 40 пациентов исследования по оценке согласованности рекомендаций системы поддержки принятия врачебных решений и врачебных заключений

Параметры	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]
Возраст, лет	11,6 [7; 15], 95% ДИ для Me (10,0; 12,6)
Рост, см	155,5 [126; 166]
Вес, кг	46,5 [26; 57]
Длительность СД1, лет	3,3 [2; 6,7]
СДИ, Ед/кг/сут	0,8 [0,6; 0,9]
СДИ, Ед/сут	35,3 [20,8; 54,7]
$HbA_{1c}$ , %	7,6 [6,9; 8,2], 95% ДИ для Me (7,4; 8,0)

Примечание. Выборка репрезентативна — Me возраста и  $HbA_{1c}$  других исследований (табл. 2) входят в 95% ДИ медиан тех же показателей нашей выборки.  $HbA_{1c}$  — гликированный гемоглобин; СД1 — сахарный диабет 1 типа; СДИ — суточная доза инсулина; ДИ — доверительный интервал.

**Таблица 5.** Согласованность рекомендаций системы поддержки принятия врачебных решений и врачей в отношении корректировки базального профиля, углеводного коэффициента, чувствительности к инсулину на выборке 40 пациентов (960 точек корректировки каждого параметра)

		Врач		
		Уменьшить	Без изменений	Увеличить
<b>БП:</b> индекс Каппа (квадратично взвешенный): 0,17, 95% ДИ (0,11; 0,23)				
СППВР	Уменьшить	193	170	63
	Без изменений	38	128	56
	Увеличить	81	162	69
<b>УК:</b> индекс Каппа (квадратично взвешенный): 0,16, 95% ДИ (0,10; 0,22)				
СППВР	Уменьшить	8	86	33
	Без изменений	115	315	33
	Увеличить	24	222	124
<b>ЧИ:</b> индекс Каппа (квадратично взвешенный): 0,03, 95% ДИ (-0,04; 0,09)				
СППВР	Уменьшить	35	123	44
	Без изменений	49	417	167
	Увеличить	26	65	34

**Примечание.** СППВР — система поддержки принятия врачебных решений, ДИ — доверительный интервал, БП — базальный профиль, УК — углеводный коэффициент, ЧИ — чувствительность к инсулину.

Выборка репрезентативна — Ме возраста и  $HbA_{1c}$  других исследований (табл. 2) входят в 95% ДИ медиан тех же показателей нашей выборки.

Оценка согласованности корректировок БП, УК и ЧИ (табл. 5) по индексу Каппа (квадратично взвешенный) показала слабую степень согласованности. При оценке степеней согласованности получено, что полная согласованность направлений корректировок параметров ИП находится в диапазоне 37,5–53,8%, полная несогласованность — 4,5–17,4% (табл. 6, рис. 3).

С клинической точки зрения более важным является степень согласованности, и из сравнения ДИ следует, что:

- полная несогласованность направлений корректировок встречается статистически значимо реже, чем полная или частичная согласованность;
- для БП и УК частоты полной и частичной согласованности не различаются;
- для ЧИ полная согласованность встречается чаще, чем частичная.



Детское отделение  
Сахарного диабета

Система поддержки принятия врачебных решений по оптимизации настроек инсулиновой помпы пациентов с сахарным диабетом 1-го типа «DiaOptimum»



ФИО пациента:

Укажите персонализированную информацию пациента:

Пол:

мужской  женский

Возраст (года):

Рост (см):

Вес (кг):

HbA<sub>1c</sub> (%):

Длительность СД1:

Выберите диапазон оптимизации (американский формат даты «месяц-день-год»):

Дата начала анализа

Дата конца анализа

Загрузите электронные данные с инсулиновой помпы и, при необходимости, мониторинга глюкозы:

Выбрать файл

Выбрать файл

Выбрать файл

Выбрать файл

Результат оптимизации:



**Рисунок 1.** Интерфейс системы поддержки принятия врачебных решений по оптимизации параметров инсулиновых помп у детей с сахарным диабетом 1 типа до оптимизации данных.

Из табл. 7 видно, что СППВР чаще корректировала БП (уменьшала, увеличивала), чем оставляла без изменений, а врач — наоборот. И СППВР, и врач чаще уменьшали значения БП, чем увеличивали. СППВР чаще увеличивала УК, чем уменьшала его; у врача увеличение и уменьшение значений УК встречались одинаково часто. В большин-

стве случаев и СППВР, и врач оставляли значения ЧИ без коррекции, но в случае изменений СППВР чаще уменьшала значения, а врач — увеличивал.

Далее оценивалась согласованность корректировок по величине. Из табл. 8 видно, что статистически значимых различий в медианах часовых показателей

**Таблица 6.** Частоты степеней согласованности по направлению корректировки между рекомендациями системы поддержки принятия врачебных решений и врачебным заключением (относительно исходных значений) в коррекции параметров инсулиновых помп на выборке 40 пациентов (960 точек коррекции каждого параметра)

	<b>БП, % (n=960)</b>	<b>УК, % (n=960)</b>	<b>ЧИ, % (n=960)</b>
Полная согласованность	40,6 (37,5–43,8)	46,6 (43,4–49,8)	50,6 (47,4–53,8)
Частичная согласованность	44,4 (41,2–47,6)	47,5 (44,3–50,7)	42,1 (38,9–45,3)
Полная несогласованность	15,0 (12,8–17,4)	5,9 (4,5–7,6)	7,3 (5,7–9,1)

**Примечание.** Результаты представлены в виде частоты встречаемости показателя и его 95% ДИ. БП — базальный профиль; УК — углеводный коэффициент; ЧИ — чувствительность к инсулину.

**Таблица 7.** Частоты направлений корректировок параметров инсулиновых помп системой поддержки принятия врачебных решений и врачом (относительно исходных значений) параметров помповой инсулинотерапии на выборке 40 пациентов (960 точек коррекции каждого параметра)

<b>Направление коррекции параметра</b>	<b>СППВР, % (n=960)</b>	<b>Врач, % (n=960)</b>
БП, без изменений	23,1 (20,4–25,8)	47,9 (44,7–51,1)
БП, увеличение	32,5 (29,5–35,5)	19,6 (17,1–22,1)
БП, уменьшение	44,4 (41,3–47,5)	32,5 (29,5–35,5)
УК, без изменений	48,2 (45,0–51,4)	64,9 (61,9–67,9)
УК, увеличение	38,5 (35,4–41,6)	19,8 (17,3–22,3)
УК, уменьшение	13,2 (11,1–15,3)	15,3 (13,0–17,6)
ЧИ, без изменений	65,9 (62,9–68,9)	63,0 (60,0–66,1)
ЧИ, увеличение	13,0 (10,9–15,1)	25,5 (22,7–28,3)
ЧИ, уменьшение	21,0 (18,4–23,6)	11,5 (9,5–13,5)

**Примечание.** Результаты представлены в виде относительной частоты встречаемости показателя и ее 95% ДИ. СППВР — система поддержки принятия врачебных решений; БП — базальный профиль; УК — углеводный коэффициент; ЧИ — чувствительность к инсулину.

**Таблица 8.** Среднечасовые параметры инсулиновых помп перед консультацией и предлагаемые системой поддержки принятия врачебных решений и врачами на выборке 40 пациентов

	<b>Исходная настройка (n=40)</b>	<b>СППВР (n=40)</b>	<b>Врач (n=40)</b>	<b>P, U-тест</b>		
				<b>Исходно — СППВР</b>	<b>Исходно — врач</b>	<b>СППВР — врач</b>
БП, Ед/час	0,6 [0,3; 1,2]	0,7 [0,3; 1,2]	0,7 [0,3; 1,2]	0,875	0,935	0,943
УК, Ед/ХЕ	1,1 [0,8; 1,4]	1,2 [0,8; 1,4]	1,2 [0,8; 1,6]	0,543	0,720	0,785
ЧИ, ммоль/л	4,6 [3,0; 8,8]	4,4 [3,0; 8,8]	4,4 [3,0; 6,8]	0,912	0,609	0,720

**Примечание.** Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. СППВР — система поддержки принятия врачебных решений; БП — базальный профиль; УК — углеводный коэффициент; ЧИ — чувствительность к инсулину; ХЕ — хлебная единица.



Система поддержки принятия врачебных решений по оптимизации настроек инсулиновой помпы пациентов с сахарным диабетом 1-ого типа «DiaOptimum»



ФИО пациента:

Укажите персонализированную информацию пациента:

Пол:  мужской  женский

Возраст (года):

Рост (см):

Вес (кг):

HbA1c (%):

Длительность СД1:

[Сбросить](#)

Выберите диапазон оптимизации (американский формат даты «месяц-день-год»):

Дата начала анализа:

Дата конца анализа:

Загрузите электронные данные с инсулиновой помпы и, при необходимости, мониторинга глюкозы:

Выбрать файл

Выбрать файл

Выбрать файл

Выбрать файл



Загруженные файлы:

✓ Medtronic: Помпа+монитор май.csv

[Оптимизировать](#) [Печатать/Скачать](#)

Результат оптимизации:

Базальный профиль			
Настройки помпы	Время	Новое	Примечания
	0-3	0.6	
	3-6	0.85	
	6-9	0.6	
	9-12	0.25	
	12-15	0.25	
	15-18	0.3	
	18-21	0.4	
	21-24	0.4	

Углеводные коэффициенты			
Настройки помпы	Время	Новое	Примечания
	0-3	0.7	
	3-6	0.6	
	6-9	1.5	
	9-12	1.2	
	12-15	1.2	
	15-18	1.2	
	18-21	1.1	
	21-24	1	

Чувствительность к инсулину			
Настройки помпы	Время	Новое	Примечания
	0-3	3	
	3-6	3	
	6-9	3	
	9-12	3	
	12-15	3	
	15-18	3	
	18-21	4	
	21-24	4	

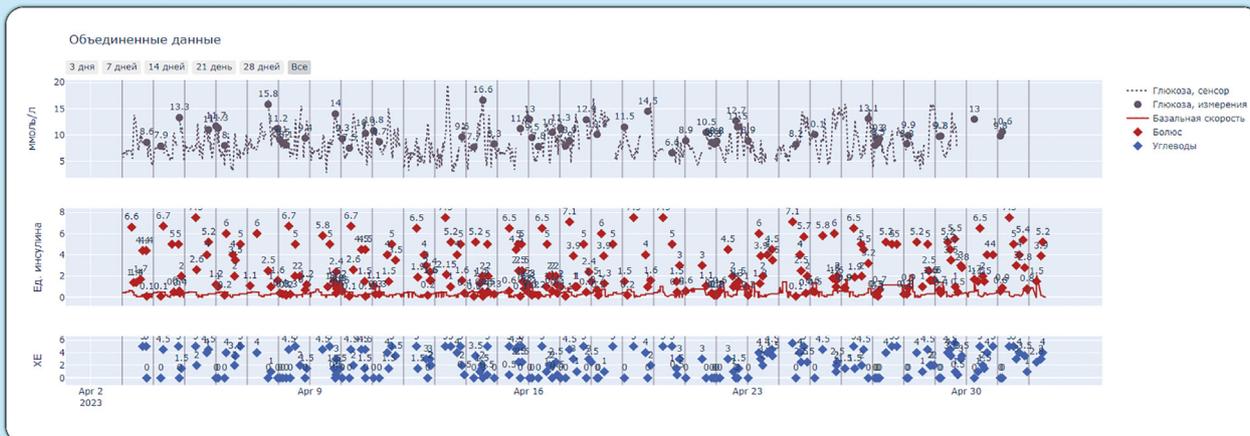
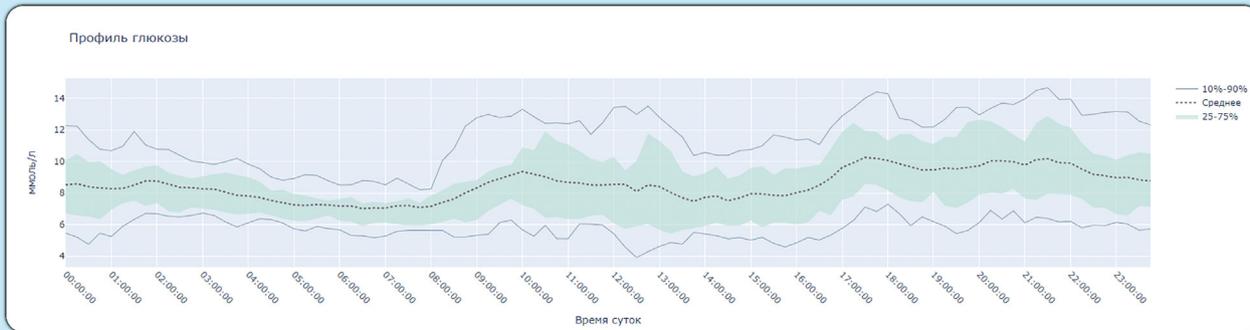


Рисунок 2. Интерфейс системы поддержки принятия врачебных решений по оптимизации параметров инсулиновых помп у детей с сахарным диабетом 1 типа после оптимизации данных.

**Таблица 9.** Отклонения величин корректировок системы поддержки принятия врачебных решений по отношению к корректировкам врачами (MARD) при полной согласованности по направлению корректировки

	БП (n=390)	УК (n=447)	ЧИ (n=486)
MARD, %	2,3 (1,0–5,4)	0 (0–1,7)	0 (0–0)

**Примечание.** Результаты представлены в виде медианы и ее 95% ДИ. MARD — средняя абсолютная относительная разница (mean absolute relative difference); БП — базальный профиль; УК — углеводный коэффициент; ЧИ — чувствительность к инсулину.

**Таблица 10.** Количество рекомендуемых интервалов в сутки корректировки параметров инсулиновых помп перед консультацией и предлагаемые системой поддержки принятия врачебных решений и врачами на выборке из 40 пациентов

	Исходная настройка	СППВР	Врач	P, U-тест		
				Исходно — СППВР	Исходно — Врач	СППВР — Врач
БП, шт.	6 [4; 7]	7 [5; 7]	5 [4; 6]	0,143	0,187	0,013
УК, шт.	4 [3; 5]	5 [4; 6]	4 [3; 5]	<b>0,003</b>	0,943	<b>0,004</b>
ЧИ, шт.	1,5 [1; 3]	1 [1; 3]	1 [1; 3]	0,928	0,482	0,563

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Поправка Бонферрони: P<sub>0</sub>=0,05/9≈0,0055. СППВР — система поддержки принятия врачебных решений; БП — базальный профиль; УК — углеводный коэффициент; ЧИ — чувствительность к инсулину.

параметров ИП между СППВР и врачами нет. Также нет статистически значимых различий между рекомендациями СППВР и врачебными заключениями при сравнении с исходными настройками ИП.

В табл. 9 приведены описательные статистики и ДИ MARD. Расхождения в величинах рекомендаций СППВР и врача до 10% являются клинически незначимыми, в связи с чем мы считаем согласованность рекомендаций СППВР и врача по коррекции УК и ЧИ по критерию MARD удовлетворительными. Для БП MARD превышала 10% в 14% случаях (55 из 390 случаев), 95% ДИ (11%; 18%).

СППВР стремилась увеличить количество интервалов для корректировки УК по сравнению с исходными настройками и врачебными рекомендациями (табл. 10). Для БП и ЧИ статистически значимых различий между рекомендациями СППВР и врачебными заключениями не обнаружено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### I. Разработка математической модели прогнозирования профиля глюкозы

#### Репрезентативность выборок

Полученная выборка по возрасту и степени компенсации углеводного обмена является репрезентативной по отношению к целевой популяции детей с СД1 (табл. 1, 2).

#### Сопоставление с другими публикациями

Предсказание профиля глюкозы является важным компонентом СППВР. Согласно Oviedo S. и соавт. [18], модели по предсказанию уровня глюкозы можно разделить на 3 группы: физиологические модели — используют математические формулы, описывающие модель всасывания еды, действия инсулина (модель Далла Мана [19], модель Ховорки [20]); модели, управляемые данными, — используют машинные методы обучения (на массиве электронных данных); гибридные — используют машинные методы обучения, дополненные физиологическими моделями. Разработанная нами математическая модель

по предсказанию уровня глюкозы относится к группе управляемых данными моделей, так как в обучении ИНС использовались только входные и выходные данные (электронные данные с ИП и НМГ, метаданные пациента), между которыми выявлялись закономерности. Проведенная оценка эффективности разработанной итоговой модели с другими моделями из группы управляемых данными [16, 17] показала снижение ошибки прогноза профиля глюкозы примерно в полтора раза.

### II. Оценка согласованности рекомендаций СППВР с экспертным мнением врачей

#### Репрезентативность выборок

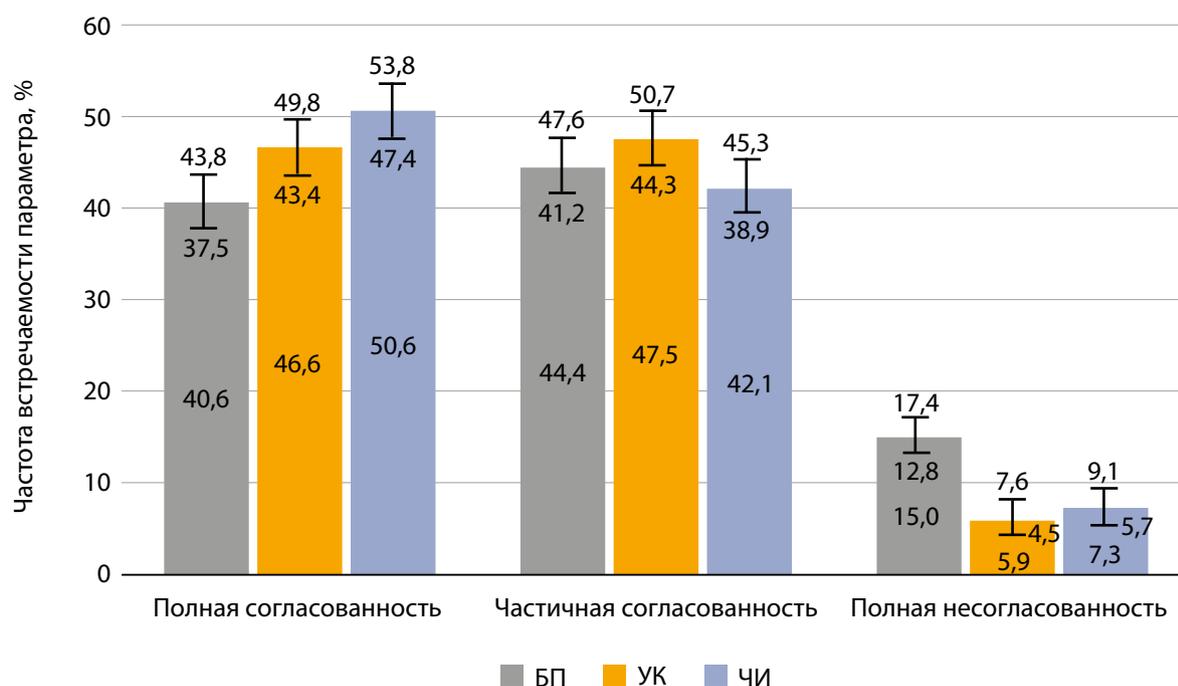
Полученная выборка по возрасту и степени компенсации углеводного обмена является репрезентативной по отношению к целевой популяции детей с СД1 (табл. 2, 4).

#### Сопоставление с другими публикациями

Для оценки возможности клинического использования СППВР нами проведена оценка согласованности рекомендаций СППВР с рекомендациями врачей при коррекции настроек ИП, дополненной НМГ/ФМГ, у детей с СД1. Частота полной согласованности по всем трем параметрам ИП (БП, УК, ЧИ) находилась в диапазоне 37,5–53,8%, а частичной согласованности — 38,9–50,7%, что клинически является удовлетворительным и соответствует ранее проведенным исследованиям (рис. 3) [21].

При полном согласии по направлению корректировки более выраженные расхождения величин настроек (по MARD) между врачом и СППВР получены для БП, чем для УК и ЧИ. Выраженность расхождений до 10% является клинически незначимой [11], в связи с чем мы считаем согласованность рекомендаций СППВР и врача по величине удовлетворительными.

СППВР увеличивает количество интервалов настроек УК по сравнению с врачами. Ранее проведенные исследования показали, что потребность в инсулине в течение дня разная, и это зависит в основном от возраста и стадии полового созревания [22]. Эугликемическое клэмп-



**Рисунок 3.** Частоты степеней согласованности (%) по направлению корректировки параметров инсулиновых помп между врачом и системой поддержки принятия врачебных решений (относительно исходных значений) (относительные частоты и 95% ДИ). Оценено по 960 точек настройки для каждого параметра. БП — базальный профиль, УК — углеводный коэффициент, ЧИ — чувствительность к инсулину.

исследование показало, что требуется от 2,5 до 4 часов до тех пор, пока значительное изменение базальной инфузии приведет к новому стабильному уровню [23], поэтому до 10 интервалов являются эффективными с существующими аналогами инсулина. СППВР имеет лимитированное количество интервалов для всех параметров ИП — максимум 8.

СППВР имела тенденцию рекомендовать увеличивать значения УК и снижать БП; таким образом, больше инсулина можно вводить болюсно и меньше — в виде базальных доз. Вывод о том, что больше инсулина следует вводить в виде болюсов, чем базальных доз, наблюдался в исследованиях с помпой [24] и замкнутым циклом [25], и было установлено, что он связан с лучшим гликемическим контролем и уровнем  $HbA_{1c}$ .

В исследовании Nimri R. и соавт. [21] оценивалась согласованность между врачами (26 специалистов из 16 стран), а также между врачами и автоматизированным алгоритмом Advisor Pro (DreaMed Diabetes Ltd, Петах-Тиква, Израиль) в коррекции ИП у 15 пациентов с СД1 (средний возраст 16,2 года  $\pm 4,3$ , из которых 4 пациента старше 20 лет, средний уровень  $HbA_{1c}$  8,3%  $\pm 0,9$ ). Полное согласие между врачами, а также между врачами и программой по направлению принятия решения по всем трем параметрам ИП было одинаковым  $\sim 45\%$  (среднее значение). Было обнаружено, что уровень полной несогласованности направления принятия решения несколько выше БП, чем для УК и ЧИ. Это также было обнаружено в нашем исследовании.

Отличительными особенностями нашей работы от исследования согласованности Advisor Pro являются возрастной диапазон и степень компенсации углеводного обмена. В зарубежном исследовании основной объем составляли пациенты более взрослой возрастной группы, чем у нас. Это привело к стабильному течению СД1 у пациентов зарубежного исследования за счет окончания полового развития (отсутствия резких гормональных измене-

ний, связанных с ростом и развитием организма), общей стабилизацией образа жизни (образ жизни взрослых носит более закономерный характер), а также с приобретением ответственности и большей самостоятельности пациентами в управлении СД1. Наше исследование включало в себя пациентов всех возрастных групп, со всеми особенностями течения СД1 в каждый период формирования организма. В зарубежном исследовании компенсация углеводного обмена была хуже, чем у нас. Компенсация пациентов с высокими значениями  $HbA_{1c}$  чаще заключается в коррекции инсулинотерапии, в то время как средние значения  $HbA_{1c}$  могут подразумевать больше решение дополнительных вопросов, чем коррекцию инсулинотерапии. Результаты согласованности рекомендаций по коррекции ПИ между врачом и программой в нашем и зарубежном исследованиях совпадают. Но можно предположить, что в случае полного соответствия нашего исследования по возрастному диапазону и степени компенсации углеводного обмена зарубежному исследованию, степень согласованности рекомендаций нашей программы с врачебными заключениями могла бы быть выше.

В исследовании, проведенном в Нидерландах, оценивались факторы, которые повлияли на решение 190 медицинских работников о титровании базального инсулина для пациентов с СД 2 типа (СД2). Было обнаружено, что даже для СД2, для которого существуют руководящие принципы и официальные рекомендации, а корректировка проще, поскольку корректируется только базальный инсулин, величина титрования инсулина значительно различается у специалистов [26]. Таким образом, среди врачей, даже при наличии стандартизированных рекомендаций по терапии заболевания, наблюдается значительная несогласованность в подходах к коррекции терапии, что, вероятно, связано с различным опытом и мотивацией на достижение определенных целевых параметров,

а также иными, субъективными причинами. Следовательно, сравнение согласованности СППВР с экспертным мнением врачей может давать также значительные отклонения, что и продемонстрировано в нашем исследовании.

#### Клиническая значимость результатов

Применение в клинической практике СППВР может оказать помощь в регулярном и частом наблюдении детей с СД1, стандартизировать подход к коррекции параметров ИП, дополненной НМГ/ФМГ. Это позволит более эффективно распределить ресурсы здравоохранения, осуществлять персонализированное лечение и наблюдение пациента.

#### Ограничения исследования

Потенциальными ограничениями применения СППВР являются необходимость использования электронных диабетологических приборов (ИП, НМГ/ФМГ) определенных фирм (Medtronic, FreeStyle Libre), минимальный объем данных для анализа, а также возможные потери данных, необходимость ручной загрузки.

#### Направления дальнейших исследований

Представляется перспективным продолжение сбора данных и использование их для разработки новых версий модели. С целью более точного прогнозирования профиля глюкозы возможно использование в качестве предикторов модели данных с электронных устройств, одобренных к использованию в медицинской практике, отражающих влияние внешних факторов на паттерны глюкозы, например, пульсоксиметра, трекера физической активности и т.п. Сбор данных был бы упрощен в случае создания облачного хранилища, автоматически принимающего данные с устройств в реальном времени.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На большой выборке пациентов разработан программный продукт — СППВР — для прогнозирования

профиля глюкозы и коррекции параметров помповой инсулинотерапии, дополненной НМГ/ФМГ. Точность прогноза разработанной модели выше зарубежных аналогов. Согласованность рекомендаций СППВР и экспертных мнений врачей является приемлемой.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке «Альфа-Групп» и благотворительного фонда «Культура благотворительности» в рамках национальной благотворительной программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альф-Эндо».

**Участие авторов.** Сорокин Д.Ю. — дизайн исследования, создание базы данных для обучения искусственной нейронной сети, разработка программного модуля (модуля интерфейса программы), проведение исследования, статистический анализ полученных данных исследования, написание текста публикации; Труфанова Е.С. — разработка математических моделей, проектирование программного продукта, написание программного кода; Реброва О.Ю. — научное консультирование при выполнении анализа данных, представлении результатов исследования, научное редактирование рукописи; Безлепкина О.Б. — системный анализ и обоснование необходимости разработки, формирование требований; Лаптев Д.Н. — системный анализ и обоснование необходимости разработки, формирование требований, разработка программного модуля (модуля графического предоставления данных), организация исследования.

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

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сотрудникам детского отделения сахарного диабета ГНЦ ФГБУ «НИИЦ эндокринологии» МЗ РФ: Андриановой Екатерине Андреевне, Емельянову Андрею Олеговичу, Ереминой Ирине Александровне, Кураевой Тамаре Леонидовне, Светловой Галине Николаевне, Сечко Елене Александровне, Титович Елене Витальевне — за участие в исследовании согласованности рекомендации между СППВР и экспертным мнением врача в коррекции параметров инсулиновой помпы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42:1-193
- Лаптев Д.Н., Переверзева С.В., Емельянов А.О., Петеркова В.А. Мониторинг применения помповой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №2. — С. 85-92. [Laptev DN, Pereverzeva SV, Emelyanov AO, Peterkova VA. Monitoring of insulin pump therapy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(2):85-92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl8756>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 392-402. [Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, et al. Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal diabetes registry in the Russian Federation: dynamics of major epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):392-402. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9460>
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — №10. — С. 4-13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Dedov II. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? // *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(10):4-13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
- The DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. *Diabetes Care*. 1987;10(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.10.1.1>
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
- Pettus J, Edelman SV. Recommendations for using real-time continuous glucose monitoring (rtCGM) data for insulin adjustments in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(1):138-147. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296816663747>
- Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ, et al. A practical approach to using trend arrows on the dexcom G5 CGM system for the management of adults with diabetes. *J Endocr Soc*. 2017;1(12):1445-1460. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00388>

9. Nimri R, Battelino T, Laffel LM, et al. Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. *Nature Medicine*. 2020;26:1380-1384. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1045-7>
10. Tyler NS, Mosquera-Lopez CM, Wilson LM, et al. An artificial intelligence decision support system for the management of type 1 diabetes. *Nat Metab*. 2020;2:612-619. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0212-y>
11. ISPAD [Internet]. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022 [cited 2024 May 8]. Available from: <https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>
12. Романенкова Е.М., Еремина И.А., Титович Е.В. и др. Уровень С-пептида и распространенность панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 155-165. [Romanenkova EM, Eremina IA, Titovich EV, et al. C-peptide levels and the prevalence of islets autoantibodies in children with type 1 diabetes mellitus with different duration of the disease. *Diabetes mellitus*. 2022;25(2):155-165. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12843>
13. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Демина Е.С., и др. Результаты клинической апробации системы freestyle libre у детей с сахарным диабетом 1 типа: улучшение гликемического контроля в сочетании со снижением риска тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 86-92. [Laptev DN, Bezlepkina OB, Demina ES, et al. Evaluation of FreeStyle Libre in pediatric t1dm: improved glycemic control, reduction in diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):86-92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12877>
14. Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Андрианова Е.А. и др. Применение Flash –мониторинга глюкозы у детей с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. 504-510. [Laptev DN, Emelyanov AO, Andrianova EA, et al. The use of Flash glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus in real clinical practice. *Diabetes mellitus*. 2021;24(6):504-510. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12817>
15. Trufanova ES, Rebrova OY. *Decision Support System for Type 1 Diabetes Management*. Bachelor's Thesis. 2021. Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education National Research University Higher School of Economics.
16. Finan DA, Doyle FJ, Palerm CC, et al. Experimental Evaluation of a Recursive Model Identification Technique for Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2009;3(5):1192-1202. doi: <https://doi.org/10.1177/193229680900300526>
17. Fazle R, Yazhou T, Imran H, et al. Stacked LSTM Based Deep Recurrent Neural Network with Kalman Smoothing for Blood Glucose Prediction. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021;21:101. doi: <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01462-5>
18. Oviedo S, Vehí J, Calm R, Armengol J. A review of personalized blood glucose prediction strategies for T1DM patients. *Int J Numer Meth Biomed Engng*. 2017;33:2833. doi: <https://doi.org/10.1002/cnm.2833>
19. Dalla Man C, Rizza R, Cobelli C. Meal simulation model of the glucoseinsulin system. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2007;54(10):1740-1749. doi: <https://doi.org/10.1109/TBME.2007.893506>
20. Hovorka R, Canonico V, Chassin LJ, et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas*. 2004;25(4):905-920. doi: <https://doi.org/10.1088/0967-3334/25/4/010>
21. Nimri R, Dassau E, Segall T, et al. Adjusting insulin doses in patients with type 1 diabetes who use insulin pump and continuous glucose monitoring: Variations among countries and physicians. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(10):2458-2466. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13408>
22. Bachran R, Beyer P, Klinkert C, et al. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00777.x>
23. Heinemann L, Nosek L, Kapitza C, et al. Changes in basal insulin infusion rates with subcutaneous insulin infusion: time until a change in metabolic effect is induced in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1437-1439. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-0595>
24. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*. 2008;51(9):1594-1601. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1072-2>
25. Nimri R, Muller I, Atlas E, et al. MD-Logic Overnight Control for 6 Weeks of Home Use in Patients With Type 1 Diabetes: Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3025-3032. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0835>
26. Simon AC, Schopman JE, Hoekstra JB, et al. Factors that drive insulin-dosing decisions of diabetes care providers: a vignette-based study in the Netherlands. *Diabet Med*. 2015;32(1):69-77. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12586>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Сорокин Даниил Юрьевич [Daniil Yu. Sorokin]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9815-2309>; Researcher ID: HJY-5714-2023; eLibrary SPIN: 4552-1613; e-mail: [daniisorokin007@gmail.com](mailto:daniisorokin007@gmail.com)

**Труфанова Евгения Станиславовна [Evgeniya S. Trufanova]**; e-mail: [foggyjandjane@gmail.com](mailto:foggyjandjane@gmail.com)

**Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н. [Olga Yu. Rebrova, PhD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; ResearcherID: A-9071-2010; Scopus Author ID: 6601986825; eLibrary SPIN: 7360-3254; e-mail: [o.yu.rebrova@gmail.com](mailto:o.yu.rebrova@gmail.com)

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

**Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н., профессор [Dmitry N. Laptev, MD, PhD, Professor]**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: [laptevdn@ya.ru](mailto:laptevdn@ya.ru)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Сорокин Д.Ю., Труфанова Е.С., Реброва О.Ю., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н. Система поддержки принятия врачебных решений на основе искусственного интеллекта для коррекции параметров инсулиновой помпы у детей с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 242-253. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13167>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Sorokin DY, Trufanova ES, Rebrova OY, Bezlepkina OB, Laptev DN. Clinical decision support system based on artificial intelligence for adjusting insulin pump parameters in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):242-253. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13167>

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

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

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

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

Принцип максимальной органопротекции / максимально  
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

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

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

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

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

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

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

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



**Действуем**

# ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием  
высокотехнологичных методов медицинской  
помощи

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



## Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

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



## Отделение диабетической стопы

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



## Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

**на опережение!**

117036, Москва,  
ул. Дмитрия Ульянова, 11  
м. Академическая  
+7495 500-00-90  
[www.endocrincentr.ru](http://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<sub>1c</sub>);
- **коррекция таблетированной сахароснижающей терапии** и инсулинотерапии;
- **лечение трофических язв** различной природы, в том числе при развитии синдрома диабетической стопы;
- терапия **диабетической остеоартропатии** (стопы Шарко) с наложением индивидуальной разгрузочной гипсовой повязки;
- **диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы**, включая ультразвуковое и гормональные исследования;
- **консультирование** по всему спектру **эндокринной патологии** (заболеваний гипопифиза, надпочечников, половых желез) и др.

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

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

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

# РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИСПЫТАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПАРАМЕТРОВ ИНСУЛИНОВОЙ ПОМПЫ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© Д.Н. Лаптев<sup>1</sup>, Д.Ю. Сорокин<sup>1\*</sup>, Е.С. Труфанова<sup>1</sup>, О.Ю. Реброва<sup>1,2</sup>, О.Б. Безлепкина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Ранее нами был представлен процесс разработки системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) по коррекции параметров инсулиновой помпы (ИП) у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и оценка согласованности генерируемых ею рекомендаций с экспертным мнением врачей. Полученные результаты показали удовлетворительные параметры точности прогнозирования профиля глюкозы и частоту согласованности рекомендаций между СППВР и врачами-экспертами.

**ЦЕЛЬ.** Оценить эффективность и безопасность применения СППВР на основе искусственного интеллекта у детей с СД1, проверив гипотезу не меньшей (с пределом -5%) эффективности по критерию относительного прироста времени глюкозы в целевом диапазоне (ВЦД) за 6 месяцев.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В испытание было включено 80 детей с СД1, разделенных на две сопоставимые группы по 40 детей методом минимизации. Пациенты основной группы получали рекомендации по коррекции настроек ИП от врача, который использует СППВР, пациенты контрольной группы получали рекомендации от врача (группа контроля). Пациенты наблюдались в течение 6 месяцев с проведением дистанционных консультаций 1 раз в месяц (всего 7 консультаций) и контролем гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на 1, 4 и 7 консультациях. Первичный исход — разность групповых средних относительного изменения ВЦД (%), дополнительные исходы, — ВЦД (%), концентрация HbA<sub>1c</sub>.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Испытание окончили 63 пациента: 32 в основной группе, 31 в группе контроля. Разность средних относительного прироста ВЦД на 7 консультации в группах составила 3,02%, односторонний 95% ДИ (-4,55%; inf). Таким образом, нижняя граница этого ДИ больше предела наименьшей эффективности -5%, и гипотеза наименьшей эффективности может быть принята. Статистически значимых различий между группами ни по одному изучаемому исходу не было установлено. Динамика показателей была положительной в основной группе, имела статистическую тенденцию к положительным изменениям в группе контроля.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение СППВР имело меньшую эффективность в отношении показателя ВЦД, чем ведение пациента врачом. Применение в клинической практике СППВР может оказать помощь в регулярном и частом наблюдении детей с СД1, стандартизировать на высоком уровне подход к коррекции параметров ИП, дополненной системами мониторинга глюкозы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; дети; искусственный интеллект; помповая инсулинотерапия; система поддержки принятия врачебных решений.

## EFFECTIVENESS AND SAFETY OF AN ARTIFICIAL INTELLIGENCE-BASED MEDICAL DECISION SUPPORT SYSTEM FOR ADJUSTING INSULIN PUMP SETTINGS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS: RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

© Dmitry N. Laptev<sup>1</sup>, Daniil Yu. Sorokin<sup>1\*</sup>, Evgeniya S. Trufanova<sup>1</sup>, Olga Yu. Rebrova<sup>1,3</sup>, Olga B. Bezlepkina<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Previously, we presented the process of developing a clinical decision support system (CDSS) for adjusting insulin pump (IP) settings in children with type 1 diabetes mellitus (T1D) and assessing the agreement of the recommendations it generates with the expert opinion. The CDSS demonstrated satisfactory forecasting of glucose profile and agreement rates between recommendations CDSS and experts.

**AIM:** To evaluate the effectiveness and safety of using CDSS in children with T1D, testing the hypothesis of non-inferiority (with a limit of -5%) of relative increase of glucose time in range (TIR) over 6 months.

**MATERIALS AND METHODS:** The trial included 80 children with T1D, divided into two comparable groups of 40 children using the minimization method. Patients in the main group received recommendations for adjusting the IP settings from a physician who uses the CDSS; patients in the control group received recommendations from a physician (control group). Patients were observed for 6 months with remote consultations once a month (7 consultations in total) and monitoring of glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) at 1, 4 and 7 consultations. The primary outcome is the difference in group mean relative changes in TIR (%), secondary outcomes are TIR (%), HbA<sub>1c</sub> concentration.



**RESULTS:** The trial was completed by 63 patients - 32 in the main group, 31 in the control group. The difference in the mean relative increase in TIR at the 7th consultation in the groups was 3.02%, one-sided 95% CI (-4.55%; inf). Thus, the lower bound of this CI is greater than the noninferiority limit of -5%, and the noninferiority hypothesis can be accepted. There were no statistically significant differences between groups for all outcomes. The dynamics of the indicators were positive in the main group and had a statistical tendency towards positive changes in the control group.

**CONCLUSION:** The use of CDSS was no less effective in terms of the TIR than the management of the patient by a physician. The use of CDSS in clinical practice can help in regular and frequent monitoring of children with T1D, and standardize at a high level the approach to correction of IP parameters, supplemented with CGM.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; children; artificial intelligence; insulin pump therapy; clinical decision support system.

## ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире продолжает расти, и прогнозируется, что к 2030 г. он займет 7 место по значимости летальных исходов [1]. Опасность представляют не только острые осложнения СД (диабетический кетоацидоз, тяжелая гипогликемия), но и хронические — воздействие стабильной гипергликемии на органы и системы с нарушением их функционирования. Ежегодно на его лечение в мире тратится более 600 миллиардов долларов США [2].

Терапия сахарного диабета 1 типа (СД1) включает в себя современные достижения медицины: инсулиновые помпы (ИП), системы мониторинга глюкозы (непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ), флеш-мониторинг глюкозы (ФМГ)), аналоги человеческого инсулина и др. Но несмотря на это, процесс достижения компенсации обменных процессов у детей остается затруднительным [3]. За более чем 30-летний опыт использования интенсифицированной схемы инсулинотерапии у пациентов с СД1 существует ограниченное количество данных и нет единых рекомендаций для врачей и пациентов по способам оптимизации параметров инсулинотерапии [4, 5]. Отсутствие конкретных рекомендаций приводит к субъективной коррекции доз инсулинотерапии медицинскими работниками, которые основываются на их индивидуальном опыте и, следовательно, сильно различаются.

Искусственный интеллект (ИИ) широко внедряется в медицинскую практику. Его потенциальными преимуществами являются: широкий охват пациентов, высокая эффективность и низкая стоимость. ИИ может расширить возможности полноценного, индивидуализированного и интеллектуального ведения СД [6, 7, 8].

Ранее нами был представлен процесс разработки системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) — математической модели по коррекции параметров помповой инсулинотерапии (ПИ) у детей с СД1, использующих ИП и НМГ/ФМГ, и оценка согласованности рекомендаций СППВР с экспертным мнением врачей [9]. В своей основе математическая модель имеет рекуррентную нейронную сеть, которая предсказывает концентрацию глюкозы на горизонте 30-60-90-120 минут. Сравнение точности предсказаний концентрации глюкозы разработанной модели с аналогичными моделями показало уменьшение риска развития системной ошибки и более точные показатели прогнозирования профиля глюкозы нашей модели на всех четырех точках. На базе модели по прогнози-

рованию концентрации глюкозы был разработан оптимизатор настроек ИП. Коррекция проводится по трем параметрам: базальный профиль (БП), углеводный коэффициент (УК), чувствительность к инсулину (ЧИ). Модель по прогнозированию профиля глюкозы и оптимизатор параметров ПИ реализованы в виде СППВР по коррекции ПИ у детей с СД1. Для оценки возможности клинического использования модели была проведена оценка сопоставимости рекомендаций СППВР с рекомендациями врачей при коррекции ПИ, дополненной НМГ/ФМГ, у детей с СД1. Согласно индексу Каппа, (взвешенная) согласованность рекомендаций СППВ и врачебных рекомендаций по всем трем параметрам ПИ находилась в диапазоне 0,063–0,149, что соответствует незначительной согласованности. Однако частота встречаемости полной согласованности по всем трем параметрам ПИ (БП, УК, ЧИ) находилась в диапазоне 37,5–53,8%, а частичной согласованности — 38,9–50,7%, что клинически является удовлетворительным и соответствует ранее проведенным исследованиям [10]. Различий среднечасовых настроек параметров ИП между СППВР и врачами-экспертами не обнаружено.

Таким образом, получив приемлемую точность прогнозирования концентрации глюкозы и сопоставимые рекомендации СППВР и врачей относительно параметров ИП, актуальным является провести клиническое исследование с оценкой эффективности и безопасности СППВР у детей с СД1.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность применения СППВР на основе ИИ у детей с СД1, проверив гипотезу наименьшей (с пределом 5%) эффективности по критерию относительного прироста времени глюкозы в целевом диапазоне (ВЦД) за 6 месяцев.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Место и время проведения исследования** — детское отделение сахарного диабета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, исследование проводилось с февраля по декабрь 2023 г.

**Исследуемая популяция** — дети с СД1.

### Критерии включения

1. Дети обоих полов.
2. Возраст от 1 до 18 лет.
3. СД1 (E10 по МКБ-10).
4. Длительность заболевания 1 год и более.

- Инсулинотерапия посредством непрерывной подкожной инфузии инсулина длительностью от трех месяцев.
- Контроль уровня глюкозы путем НМГ/ФМГ длительностью от трех месяцев.
- Недостижение целевого гликемического контроля, оцениваемое по одному из следующих показателей:  $HbA_{1c} \geq 7\%$ , ВЦД (3,9–10,0) ммоль/л менее 70% или время ниже целевого диапазона (ВНД) (<3,9 ммоль/л) более 4%.

#### Критерии исключения

- Клинически значимые, острые заболевания сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови.
- Инсулинотерапия путем множественных инъекций инсулина в течение более 14 дней за последний месяц.
- Системная терапия препаратами глюкокортикоидов.
- Клинически нестабильная или требующая лечения препролиферативная, пролиферативная ретинопатия или макулопатия.
- Наличие в анамнезе эмоциональных, поведенческих или других расстройств, которые могут помешать контролю СД и участию в исследовании.

#### Критерии выбывания

- Нежелание пациента продолжать участвовать и проводить дистанционные консультации.
- Технические проблемы в работе ИП, в результате которых пациент вынужден вернуться к использованию множественных инъекций инсулина.

**Способ формирования выборки из изучаемой популяции** — сплошной.

**Дизайн исследования:** рандомизированное контролируемое испытание с односторонним ослеплением. Пациенты были разделены на 2 группы — основную и контрольную; до окончания исследования пациенты не знали, в какой группе находились. Способ формирования групп: минимизация (адаптивная рандомизация) с использованием программного инструмента MinimPy v.2.0 (<https://minimpy.sourceforge.net/>). Применялись следующие критерии для достижения сопоставимости групп: возраст до 12 и старше, уровень  $HbA_{1c}$  — до 7%, 7–9% и более 9%, длительность СД1 — до двух и более лет.

Ведение пациентов осуществлялось в течение 6 месяцев с проведением дистанционных телемедицинских консультаций исходно и 1 раз в месяц (всего 7 консультаций).

#### Описание медицинского вмешательства

Вмешательства:

- основная группа: пациенты получали рекомендации по коррекции настроек ИП от врача, который использует СППВР по коррекции параметров ИП. Сначала проводилась загрузка электронных данных пациента в СППВР (данные с ИП (вводимый базальный и болюсный инсулин, употребляемые углеводы), НМГ/ФМГ (профиль глюкозы), персонализированные метаданные пациента (пол, возраст, рост, вес, длительность СД1,  $HbA_{1c}$ ) с генерацией рекомендаций по коррекции параметров ИП). Затем рекомен-

дации СППВР отправлялись врачу на экспертную оценку. Врач был вправе полностью или частично согласиться с рекомендациями СППВР, полностью не согласиться с ними, после чего формировался окончательный вариант рекомендаций, который передавался пациенту. Врачам было рекомендовано следовать указаниям системы, однако в случае необходимости (значительное несоответствие этих указаний, по мнению врача) они могли их скорректировать;

- контрольная группа: пациенты получали рекомендации по коррекции настроек ИП от врача, который не использует СППВР, по коррекции параметров ИП.

#### Материалы

Дистанционное предоставление данных осуществлялось с помощью официальных облачных хранилищ компаний Medtronic (Medtronic CareLink Personal) и Abbott (Libre View). Анализировались данные с используемых пациентами ИП Medtronic 640G, дополненных НМГ Guardian 2 Link или ФМГ FreeStyle Libre. Осуществлялся контроль  $HbA_{1c}$  в начале (1 консультация), в середине (4 консультация) и в конце (7 консультация) исследования, всего 3 измерения. Между консультациями пациентам не запрещалось вносить самостоятельные корректировки в параметры ИП.

В исследовании приняли участие 6 высококвалифицированных врачей детского отделения сахарного диабета ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, каждый из которых имеет большой опыт работы и коррекции параметров ПИ:

- стаж работы более 10 лет,
- соавторство в написании учебной литературы для детей, родителей и специалистов по СД и ПИ,
- обучение детей, родителей и специалистов первичным основам работы с ИП (при первичной установке ИП) и более углубленное обучение опытных пользователей,
- все 6 специалистов наблюдали как пациентов основной группы, так и пациентов контрольной группы (распределение пациентов между врачами было произвольным).

#### Методы

Основной исход для оценки эффективности: разность групповых средних относительного прироста ВЦД (между 7 и 1 консультациями) (%).

Относительный прирост ВЦД оценивался по формуле:

$$ВЦД_{\text{прирост}} = \frac{|ВЦД_7 - ВЦД_1|}{ВЦД_1} * 100\%$$

где ВЦД7 — ВЦД на 7 консультации (отчет с системы мониторинга глюкозы создается за 3 месяца), ВЦД1 — ВЦД на 1 консультации (отчет с системы мониторинга глюкозы создается за 3 месяца).

Разность групповых средних вычисляется как  $ВЦД_{\text{прирост в осн. гр.}} - ВЦД_{\text{прирост в контр. гр.}}$ .

Гипотеза исследования: ведение пациента с СД1 врачом с использованием СППВР не хуже ведения пациента

врачом по критерию относительного прироста ВЦД за 6 месяцев (предел наименьшей эффективности 5%).

Дополнительные критерии эффективности:

- 1) % ВЦД (глюкоза в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л) в конце исследования (отчет с системы мониторинга глюкозы создается за 3 месяца);
- 2) уровень HbA<sub>1c</sub> в конце исследования (%);
- 3) изменение параметра — оценивалась как разность между значениями показателя в начале, середине и конце клинического исследования за 3 или 6 месяцев. Оценивалась по формуле:

$$\text{Изменение} = \text{Знач.} - \text{Знач. пред.},$$

где Знач. — значение параметра,

Знач. пред. — предыдущее значение соответствующего параметра (3 или 6 месяцев назад).

Положительные значения изменения свидетельствовали об увеличении значения параметра за сравниваемый период, отрицательные — об уменьшении.

Показатели:

- a) время нахождения глюкозы в целевом и смежных диапазонах (%),
- b) HbA<sub>1c</sub> (%).

*Критерии безопасности:*

- 1) % ВВД (глюкоза >10,0 ммоль/л) в конце исследования (отчет с системы мониторинга глюкозы создается за 3 месяца);
- 2) % ВНД (глюкоза <3,9 ммоль/л) в конце исследования (отчет с системы мониторинга глюкозы создается за 3 месяца);
- 3) количество случаев острых осложнений СД (тяжелая гипогликемия, диабетический кетоацидоз).

#### Статистический анализ

Расчет объема выборки выполнялся с использованием онлайн-инструмента <https://sealedenvelope.com/power/continuous-noninferior/>. Для расчета объема выборки использовались следующие параметры: стандартное отклонение относительного прироста ВЦД 8,5, мощность (1-бета) 80%, уровень значимости (альфа) 5%, предел наименьшей эффективности (non-inferiority limit) — 5%. Расчет необходимого объема выборки дал минимальный размер каждой группы в 36 пациентов (всего 72 пациента в обеих группах). С учетом возможного выбывания пациентов нами было решено увеличить объем каждой группы на 10% — итоговый размер составил по 40 пациентов в каждой.

Анализ данных проводился в программах Statistica v. 13 (TIBCO Inc., США), MS Excel 2019 (Microsoft, США). Распределения количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Различия между количественными признаками в зависимых выборках оценивались с помощью критерия Вилкоксона (W-тест), в независимых выборках — с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Описательная статистика качественных данных представлена в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Доверительный интервал (ДИ) для медиан рассчитывался методом бутстрэп (bootstrap) в Python 3.10.2 с использованием открытых библиотек: statsmodels 0.13.2 (Seabold,

Skipper, and Josef Perktold. "statsmodels: Econometric and statistical modeling with python." Proceedings of the 9th Python in Science Conference. 2010), SciPy 1.9.1 (<https://scipy.org/>).

Пороговым уровнем значимости (P<sub>0</sub>) считался 0,05. В случае множественной проверки гипотез применялась поправка Бонферрони.

#### Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ГНЦ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, согласно протоколу №17 заседания Комитета от 28.10.2020, постановлено, что планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе Института детской эндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Законные представители пациентов дали информированное согласие на участие в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В РКИ включено 80 человек, набор пациентов проводился с февраля по май 2023 г., клиническое исследование — с февраля по декабрь 2023 г. Исходная клинико-лабораторная характеристика и сравнение групп представлены в табл. 1. Сформированные группы статистически не различаются по всем проанализированным показателям. Окончили клиническое исследование 63 пациента из 80 — 32 в основной группе и 31 в группе контроля. Таким образом, выбывание было равномерным и составило 20% в основной группе и 22,5% в группе контроля.

Основными причинами выбывания пациентов из клинического исследования были:

1. Нежелание пациента продолжать участвовать и проводить дистанционные консультации (10 из 17 пациентов, 4 в основной группе, 6 в группе контроля), особенно во вторую половину клинического исследования; в первую половину по собственному желанию прервали участие 4 пациента, во вторую — 6 пациентов.
2. Технические проблемы в работе ИП (7 из 17 пациентов, 4 в основной группе, 3 в группе контроля), в результате которых пациент был вынужден вернуться к использованию множественных инъекций инсулина.

Клинико-лабораторная характеристика и сравнение групп пациентов, окончивших исследование, в начале исследования представлены в табл. 2. После выбывания пациентов группы остались исходно сопоставимыми. В дальнейший анализ включены только пациенты, закончившие исследование (набор данных Per Protocol).

Группы пациентов репрезентативны: Me возраста и HbA<sub>1c</sub> других исследований (табл. 3) входят в 95% ДИ медиан тех же показателей групп пациентов.

Группы пациентов, закончивших исследование, также репрезентативны — Me возраста и HbA<sub>1c</sub> других исследований (табл. 3) входят в 95% ДИ медиан тех же показателей изучаемых групп.

**Таблица 1.** Исходная клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в рандомизированное контролируемое исследование (80 пациентов)

	Основная группа (n=40)	Группа контроля (n=40)	P, U-тест
Возраст, лет	12,6 [10,5; 14,8], 95% ДИ для Ме (11,1–13,1)	12,6 [9,6; 14,9], 95% ДИ для Ме (11,2–13,3)	0,569
Рост, см	158,5 [144,5; 167,0]	158,0 [135,0; 165,0]	0,355
Вес, кг	50,0 [37,0; 61,5]	44,5 [30,0; 60,5]	0,244
Длительность СД1, лет	4,2 [2,2; 7,7]	3,1 [2,2; 6,9]	0,518
СДИ, Ед/кг/сут	0,9 [0,8; 1,1]	0,9 [0,7; 1,1]	0,418
СДИ, Ед/сут	43,0 [30,0; 59,0]	38,0 [23,0; 64,0]	0,232
HbA <sub>1c</sub> , %	7,6 [6,9; 8,2], 95% ДИ для Ме (7,3–8,1)	7,4 [6,7; 7,9], 95% ДИ для Ме (7,2–7,9)	0,407
ВЦД (3,9–10,0 ммоль/л), %	62,7±14,5 (Psw=0,771)	63,6±15,5 (Psw=0,229)	0,677
ВНД (3,9 ммоль/л), %	3,2±3,0 (Psw=0,111)	2,7±2,4 (Psw=0,110)	0,636
ВВД (10,0 ммоль/л), %	34,3±16,8 (Psw=0,255)	34,0±17,1 (Psw=0,143)	0,699
Коэффициент вариации, %	35,3 [33,5; 39,2]	37,0 [33,3; 40,1]	0,506

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, среднего значения и СКО: Ме [Q1; Q3], M±SD; данные с систем мониторинга глюкозы получены за последние 3 месяца использования. Psw — результат применения теста Шапиро-Уилка. СД1 — сахарный диабет 1 типа; СДИ — суточная доза инсулина; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; ВЦД — время в целевом диапазоне; ВНД — время ниже целевого диапазона; ВВД — время выше целевого диапазона.

**Таблица 2.** Исходная клинико-лабораторная характеристика пациентов, окончивших 6-месячное исследование (63 пациента)

	Основная группа (n=32)	Группа контроля (n=31)	P, U-тест
Возраст, лет	13,5 [11,0; 15,2], 95% ДИ для Ме (11,0–13,0)	12,7 [10,0; 15,2], 95% ДИ для Ме (11,3–13,7)	0,660
Рост, см	159,5 [151,0; 169,0]	160,0 [138,0; 167,0]	0,578
Вес, кг	50,0 [41,5; 64,0]	49,0 [32,0; 64,0]	0,406
Длительность СД1, лет	4,3 [2,2; 7,9]	3,7 [2,1; 7,8]	0,695
СДИ, Ед/кг/сут	0,9 [0,8; 1,1]	0,9 [0,8; 1,1]	0,820
СДИ, Ед/сут	46,5 [32,5; 62,5]	48,0 [23,0; 68,0]	0,518
HbA <sub>1c</sub> , %	7,7 [7,2; 8,2], 95% ДИ для Ме (7,4–8,4)	7,3 [6,5; 7,9], 95% ДИ для Ме (7,0–7,9)	0,114
ВЦД (3,9–10,0 ммоль/л), %	61,1±14,8 (Psw=0,931)	64,8±17,2 (Psw=0,106)	0,236
ВНД (3,9 ммоль/л), %	2,8±2,5 (Psw=0,084)	2,9±2,5 (Psw=0,101)	0,667
ВВД (10,0 ммоль/л), %	36,2±16,6 (Psw=0,707)	32,5±18,9 (Psw=0,088)	0,247
Коэффициент вариации, %	35,1 [32,5; 39,2]	37,2 [33,4; 39,9]	0,393

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала, среднего значения и СКО: Ме [Q1; Q3], M±SD; данные с систем мониторинга глюкозы получены за последние 3 месяца использования; Psw — результат применения теста Шапиро-Уилка; СД1 — сахарный диабет 1 типа; СДИ — суточная доза инсулина; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; ВЦД — время в целевом диапазоне; ВНД — время ниже целевого диапазона; ВВД — время выше целевого диапазона.

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов целевой популяции по результатам ранее проведенных исследований

Клиническое исследование	Возраст, лет	HbA <sub>1c</sub> , %
Романенкова Е.М. и соавт., n=703 [11]	11,3 [7,3; 14,6]	7,4% [6,5; 8,6]
Лаптев Д.Н. и соавт., n=469 [12]	11,3 [8,4; 14,6]	7,4% [6,6; 8,4]
Лаптев Д.Н. и соавт., n=228 [13]	11,2 [8,6; 14,7]	7,6% [6,8; 8,9]

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

Таблица 4. Прирост времени в целевом диапазоне, по данным систем мониторинга глюкозы, пациентов, окончивших клиническое исследование (6 мес.), в основной группе и группе контроля (%)

	Основная группа (n=32)	Группа контроля (n=31)
Относительный прирост ВЦД (%)	8,82±17,70 (Psw=0,199)	5,80±18,29 (Psw=0,082)
Разность средних относительного прироста ВЦД (%)	3,02, односторонний 95% ДИ (-4,55; inf)	

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и СКО: M±SD; данные с систем мониторинга глюкозы получены за последние 3 месяца использования. ВЦД — время в целевом диапазоне.

В табл. 4 приведены значения по основному исходу РКИ — относительному приросту ВЦД (%). Нижняя граница одностороннего 95% ДИ разности средних относительного прироста ВЦД на 7 консультации больше предустановленного предела наименьшей эффективности -5%, следовательно, проверяемая гипотеза наименьшей эффективности ведения пациентов с использованием СППВР может быть принята.

По данным систем мониторинга глюкозы (отчеты созданы за последние 3 месяца использования системы мониторинга глюкозы), видно, что к четвертой консультации в основной группе отмечается статистически значимое увеличение ВЦД и снижение ВВД (табл. 5 и рис. 1). С 3 по 6 месяцы (с 4 по 7 консультации) в основной группе дальнейшего улучшения не происходит, в то время как в группе контроля статистически значимых изменений

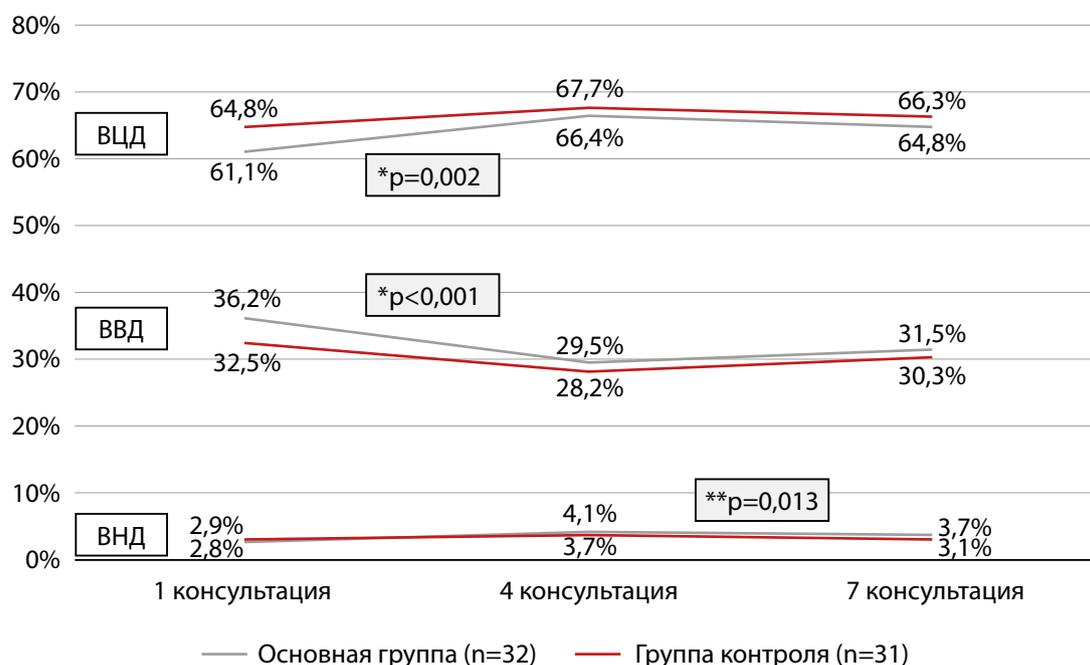


Рисунок 1. Время в целевом и смежных диапазонах по данным систем мониторинга глюкозы пациентов, окончивших клиническое исследование (6 мес.), в основной группе (n=32) и группе контроля (n=31) (средние значения показателя); данные с систем мониторинга глюкозы получены за последние 3 месяца использования.

ВЦД — время в целевом диапазоне; ВНД — время ниже целевого диапазона; ВВД — время выше целевого диапазона. \* сравнение 1 и 4 консультаций (W-тест). \*\* сравнение 1 и 7 консультаций (W-тест).

Таблица 5. Время в целевом и смежных диапазонах, по данным систем мониторинга глюкозы пациентов, окончивших клиническое исследование (6 мес., 63 пациента)

	Основная группа (n=32)	Группа контроля (n=31)	P, U-тест
<b>ВЦД (3,9–10,0 ммоль/л), %</b>			
1 консультация	61,1±14,8 (Psw=0,931)	64,8±17,2 (Psw=0,106)	0,236
4 консультации	66,4±10,3 (Psw=0,872)	67,7±12,5 (Psw=0,104)	0,490
7 консультации	64,8±11,8 (Psw=0,259)	66,3±13,3 (Psw=0,344)	0,628
P, W-тест 1–4 консультации	<b>0,002</b>	0,045	
P, W-тест 4–7 консультации	0,202	0,265	
P, W-тест 1–7 консультации	0,045	0,381	
<b>ВНД (&lt;3,9 ммоль/л), %</b>			
1 консультация	2,8±2,5 (Psw=0,084)	2,9±2,5 (Psw=0,101)	0,667
4 консультации	4,1±3,9 (Psw=0,093)	3,7±2,9 (Psw=0,112)	0,886
7 консультации	3,7±3,2 (Psw=0,090)	3,1±2,4 (Psw=0,081)	0,534
P, W-тест 1–4 консультации	0,018	0,112	
P, W-тест 4–7 консультации	0,443	0,050	
P, W-тест 1–7 консультации	0,013	0,690	
<b>ВВД (&gt;10,0 ммоль/л), %</b>			
1 консультация	36,2±16,6 (Psw=0,707)	32,5±18,9 (Psw=0,088)	0,247
4 консультации	29,5±11,8 (Psw=0,914)	28,2±13,8 (Psw=0,134)	0,393
7 консультации	31,5±13,3 (Psw=0,405)	30,3±15,1 (Psw=0,401)	0,628
P, W-тест 1–4 консультации	<b>&lt;0,001</b>	0,021	
P, W-тест 4–7 консультации	0,081	0,168	
P, W-тест 1–7 консультации	0,027	0,165	

**Примечание.** Данные представлены в виде среднего значения и СКО: M±SD; данные с систем мониторинга глюкозы получены за последние 3 месяца использования. Psw — результат применения теста Шапиро-Уилка. Поправка Бонферрони: P0=0,05/3=0,017. ВЦД — время в целевом диапазоне; ВНД — время ниже целевого диапазона; ВВД — время выше целевого диапазона.

между началом и окончанием исследования не установлено. Между группами за время клинического исследования статистически значимых различий по диапазонам не установлено.

В обеих группах отмечалось статистически значимое более выраженное изменение дельты ВВД в первую половину исследования, чем во вторую; для ВЦД аналогичные результаты наблюдались в основной группе, и статистическая тенденция к ним в группе контроля (табл. 6). Статистически значимых различий между группами нет.

В результате шестимесячного наблюдения отмечалось статистически значимое снижение уровня HbA<sub>1c</sub> в основной группе (табл. 7, рис. 2), при этом статистически значимых различий между основной группой и группой контроля на протяжении всего клинического исследования нет. Наиболее выраженное улучшение уровня HbA<sub>1c</sub> отмечалось в основной группе за первые три месяца наблюдения, при этом статистически значимой динамики за вторые три месяца наблюдения нет. В группе контроля наблюдалась статистическая

**Таблица 6.** Изменения времени нахождения значений глюкозы в целевом и смежных диапазонах, по данным систем мониторинга глюкозы, между началом, серединой и окончанием клинического исследования

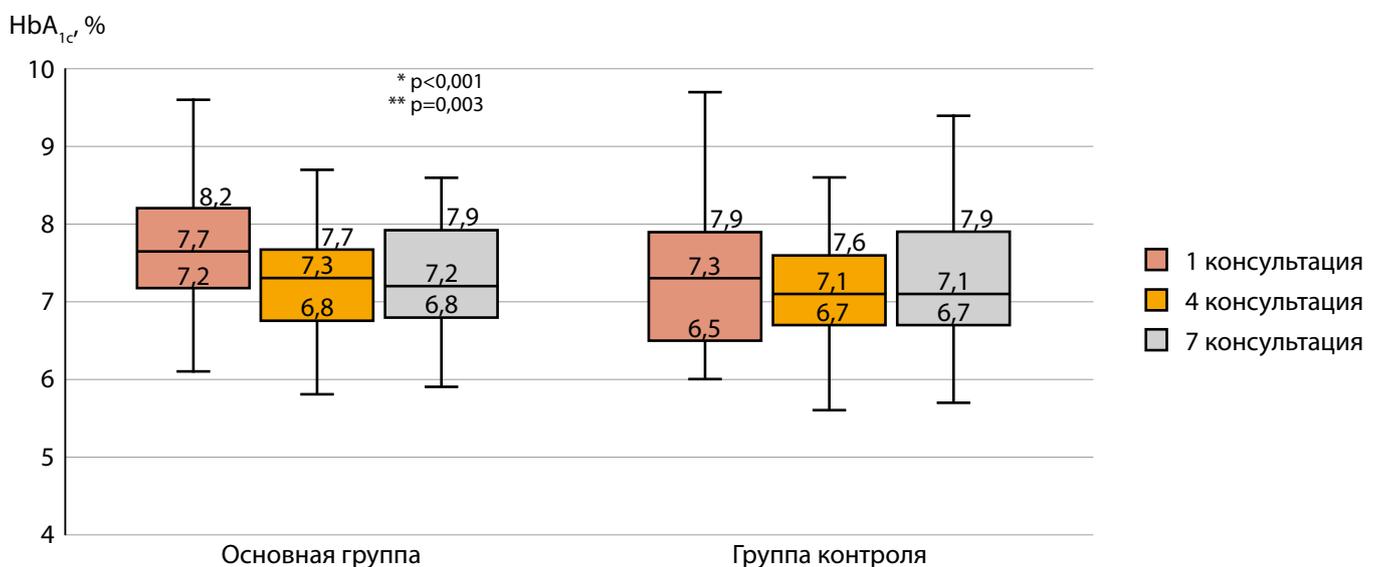
	Основная группа (n=32)	Группа контроля (n=31)	P, U-тест
<b>Изменение ВЦД (3,9–10,0 ммоль/л), %</b>			
4–1 консультация	6,5 [0,0; 10,0]	2,0 [-2,0; 7,0]	0,152
7–4 консультация	-2,0 [-4,0; 2,5]	0 [-4,0; 3,0]	0,811
7–1 консультация	3,5 [-5; 11,5]	2,0 [-4,0; 8,0]	0,378
P, W-тест 4–1 и 7–4 консультации	<b>0,002</b>	0,024	
<b>Изменение ВНД (&lt;3,9 ммоль/л), %</b>			
4–1 консультация	0 [-1,0; 3,0]	0 [-1,0; 3,0]	0,543
7–4 консультация	0 [-1,5; 1,0]	0 [-2,0; 1,0]	0,456
7–1 консультация	1,0 [0; 2,0]	0 [-1,0; 2,0]	0,152
P, W-тест 4–1 и 7–4 консультации	0,080	0,077	
<b>Изменение ВВД (&gt;10,0 ммоль/л), %</b>			
4–1 консультация	-7,5 [-11,5; -1,0]	-4,0 [-9,0; 3,0]	0,231
7–4 консультация	2,0 [-2,5; 4,5]	1,0 [-3,0; 5,0]	0,991
7–1 консультация	-3,5 [-12,5; 3,0]	-1,0 [-9,0; 3,0]	0,432
P, W-тест 4–1 и 7–4 консультации	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,007</b>	

**Примечание.** Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Ме [Q1; Q3]. Поправка Бонферрони: P0=0,05/3=0,017. ВЦД — время в целевом диапазоне; ВНД — время ниже целевого диапазона; ВВД — время выше целевого диапазона.

**Таблица 7.** Гликированный гемоглобин HbA<sub>1c</sub> на протяжении 6 месяцев клинического исследования

	HbA <sub>1c</sub> , %		P, U-тест
	Основная группа (n=32)	Группа контроля (n=31)	
1 консультация	7,7 [7,3; 8,2]	7,3 [6,5; 7,9]	0,114
4 консультации	7,3 [6,8; 7,7]	7,1 [6,7; 7,6]	0,611
7 консультации	7,2 [6,8; 7,9]	7,1 [6,7; 7,9]	0,880
P, W-тест 1–4 консультации	<b>&lt;0,001</b>	0,047	
P, W-тест 4–7 консультации	0,552	0,147	
P, W-тест 1–7 консультации	<b>0,003</b>	0,411	

**Примечание.** Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Ме [Q1; Q3]. Поправка Бонферрони: P0=0,05/3=0,017.



**Рисунок 2.** Уровни гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> за время клинического исследования в основной группе и группе контроля (Ме, Q1–Q3, min, max). HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин. \* сравнение 1 и 4 консультаций (W-тест). \*\* сравнение 1 и 7 консультаций (W-тест).

Таблица 8. Изменения гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub> между началом, серединой и окончанием клинического исследования

	Изменение HbA <sub>1c</sub> , %		P, U-тест
	Основная группа (n=32)	группа контроля (n=31)	
4–1 консультация	-0,4 [-0,8; -0,2]	-0,2 [-0,6; 0,1]	0,077
7–4 консультация	0,1 [-0,2; 0,3]	0,1 [-0,2; 0,3]	0,977
7–1 консультация	-0,3 [-0,9; 0,1]	0 [-0,5; 0,3]	0,126
P, W-тест 4–1 и 7–4 консультации	<0,001	0,017	

**Примечание.** Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Me [Q1; Q3]. Поправка Бонферрони: P0=0,05/3=0,017. HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

тенденция к снижению показателя в первые три месяца исследования.

Согласно табл. 8, изменение HbA<sub>1c</sub> имело статистически значимое выраженное снижение в основной группе в первую половину исследования, чем во вторую. Статистически значимых различий между группами нет.

Пациенты основной группы и группы контроля не сообщали об острых осложнениях СД (тяжелая гипогликемия, диабетический кетоацидоз) за время проведения клинического исследования.

Процент отказа врача от рекомендаций СППВР за время клинического исследования составил 6,4% (2 пациента из 32). Причиной отказа врачом от рекомендаций СППВР стало грубое нарушение пациентом рекомендаций по самоконтролю и режиму инсулинотерапии — пропуски болюсного введения инсулина, неправильный подсчет ХЕ. Данным пациентам не проводилась коррекция параметров ИП, а проводились образовательные беседы, даны рекомендации по соблюдению самоконтроля, диеты и режиму инсулинотерапии. К концу исследования у обоих пациентов были те же параметры состояния углеводного обмена, что и в начале исследования: у первого пациента ВЦД 27,0–31,0% и HbA<sub>1c</sub> 13,7–13,0%, у второго — 43,0–40,0% и 9,6–9,7% соответственно. Поэтому мы считаем, что данные пациенты не оказали существенного влияния на итоговые результаты основной группы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

Исследуемые группы пациентов являются репрезентативными по отношению к целевой популяции детей с СД1 (табл. 1–3).

### Сопоставление с другими публикациями

В основной группе к концу исследования отмечалось статистически значимое увеличение показателей ВНД относительно исходного уровня при отсутствии статистически значимых различий между группами. Данная тенденция может быть связана с улучшением гликемического контроля в основной группе, так как улучшение гликемического контроля сопряжено с увеличением частоты эпизодов гипогликемий.

Полученные статистически значимые различия по уровню HbA<sub>1c</sub> между 1 и 7 консультациями в основной группе и их отсутствие в группе контроля могут быть связаны с особенностями выборки: первоначально в обе группы были рандомизированы путем минимизации

по 40 пациентов. За время клинического исследования из группы исследования выбыло 8 человек (их медиана HbA<sub>1c</sub> составила 7,0% [6,2; 7,6]), из группы контроля — 9 (их медиана HbA<sub>1c</sub> составила 7,7% [7,3; 7,9]). Таким образом, из основной группы выбыло больше пациентов с компенсированным СД1, а из группы контроля — с некомпенсированным СД1.

Учитывая отсутствие статистически значимых различий между группами по данным HbA<sub>1c</sub> и временным диапазонам систем мониторинга глюкозы, положительную и статистически значимую динамику в снижении HbA<sub>1c</sub> и увеличении ВЦД в основной группе можно сделать вывод о сопоставимой с врачами-экспертами клинической эффективности и безопасности разработанной СППВР. Учитывая отсутствие острых осложнений в обеих группах на протяжении 6 месяцев исследования, а также положительные изменения ВЦД и ВНД, можно сделать вывод о безопасности разработанной математической модели [14].

Имеется ограниченное количество исследований в мировой практике по клинической оценке алгоритмов, корректирующих параметры ИП. В исследовании Nimri R. и соавт. [15] оценивалась клиническая эффективность автоматизированного алгоритма Advisor Pro (DreaMed Diabetes Ltd, Петах-Тиква, Израиль) в многоцентровом рандомизированном исследовании с гипотезой не меньшей эффективности, с одиночным ослеплением в течение 6 месяцев. Пациенты были разделены на 2 группы — основная группа (AI-DSS) и группа контроля (врача), по 54 в каждой группе (всего 108 участников). Группы были сопоставимы между собой; возраст составил 15,6±3,0, HbA<sub>1c</sub> 8,4±0,8. Через 3 месяца отмечалось статистически значимое снижение уровня HbA<sub>1c</sub> в обеих группах без статистически значимых различий между группами. К концу исследования (6 месяцев) среднее изменение HbA<sub>1c</sub> в группе AI-DSS составило 0,32%, в группе врача — 0,19%. Процент ВЦД в группе AI-DSS был статистически не ниже, чем в группе врача (50,2±11,1% против 51,6±11,3% соответственно). Процент ВНЦ был статистически наименьшим для AI-DSS и группы врача (1,3±1,4% и 1,0±0,9% соответственно). Таким образом, была показана эффективность и безопасность автоматизированного алгоритма Advisor Pro в коррекции параметров ИП, дополненной НМГ/ФМГ.

Отличием нашего исследования от клинической оценки Advisor Pro является возрастной диапазон и степень компенсации основного заболевания. В зарубежном исследовании основной объем составляли пациенты более взрослой возрастной группы и менее компенсированные,

чем у нас. Как было уже упомянуто при оценке степени согласованности врачебных рекомендаций и рекомендаций СППВР [9], после окончания полового развития течение СД1 становится более стабильным. Наше исследование включает в себя пациентов всех возрастных групп, со всеми особенностями течения СД1 в каждый период формирования организма. Учитывая данное обстоятельство, мы считаем, что результаты нашего исследования не отличаются от результатов зарубежного.

Таким образом, сравнение результатов нашего исследования с зарубежными исследованиями позволяет сделать вывод об эффективности и безопасности разработанной СППВР.

#### Клиническая значимость результатов

Применение в клинической практике СППВР может оказать помощь в регулярном и частом наблюдении детей с СД1, стандартизировать на высоком уровне подход к коррекции параметров ИП, дополненной НМГ/ФМГ. Это позволит эффективно распределить ресурсы здравоохранения, осуществлять персонализированное лечение и наблюдение пациента.

#### Ограничения исследования

Ограничениями проведенного нами РКИ, согласно адаптированному Кокрановскому опроснику [16], являются отсутствие ослепления со стороны врача, высокий процент выбывания пациентов (20% в основной группе и 22,5% в группе контроля). Одной из причин выбывания пациентов, помимо личного нежелания, стали технические проблемы ИП, потребовавшие возвращения пациента к использованию множественных инъекций инсулина. Проспективная регистрация протокола исследования не была проведена. Имеется конфликт интересов — клиническое испытание проводилось группой лиц, принимавших участие в разработке СППВР.

#### Направления дальнейших исследований

Представляется перспективным продолжение сбора данных и использование их для разработки новых версий модели, обладающих большей точностью прогнозирования профиля глюкозы. С этой целью было бы целесообразно использовать дополнительные данные с электронных устройств, например, пульсоксиметра, трекера физической активности и т.п.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение СППВР имело не меньшую эффективность в отношении показателя ВЦД, чем ведение пациента врачом. Статистически значимых различий между основной группой и группой контроля нет ни по одному из изученных исходов.

Применение в клинической практике СППВР может оказать помощь в регулярном и частом наблюдении детей с СД1, стандартизировать на высоком уровне подход к коррекции параметров ИП, дополненной НМГ/ФМГ. Это позволит эффективно распределить ресурсы здравоохранения, осуществлять персонализированное лечение и наблюдение пациента.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке «Альфа-Групп» и благотворительного фонда «Культура благотворительности» в рамках национальной благотворительной программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альф-Эндо».

**Участие авторов.** Сорокин Д.Ю. — концепция и дизайн исследования, набор пациентов, проведение клинического исследования, написание текста публикации, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Труфанова Е.С. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Реброва О.Ю. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Безлепкина О.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Лаптев Д.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, анализ, статистическая обработка и интерпретация 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 сотрудникам детского отделения сахарного диабета ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ: Андриановой Екатерине Андреевне, Емельянову Андрею Олеговичу, Ереминой Ирине Александровне, Кураевой Тамаре Леонидовне, Светловой Галине Николаевне, Сечко Елене Александровне, Титович Елене Витальевне — в оценке согласованности рекомендации между СППВР и экспертным мнением врача в коррекции параметров инсулиновой помпы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Mansourypoor F, Asadi S. Development of a reinforcement learning-based evolutionary fuzzy rule-based system for diabetes diagnosis. *Comput. Biol. Med.* 2017;91:337-352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2017.10.024>
- Zarkogianni K, Litsa E, Mitsis K, et al. A review of emerging technologies for the management of diabetes mellitus. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2015;62(12):2735-2749. doi: <https://doi.org/10.1109/TBME.2015.2470521>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 392–402. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A., et al. Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal diabetes registry in the Russian Federation: dynamics of major epidemiological characteristics for 2013–2016. *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):392-402. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9460>
- Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ, et al. A practical approach to using trend arrows on the dexcom G5 CGM system for the management of adults with diabetes. *J Endocr Soc.* 2017;1(12):1445-1460. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-00388>
- Pettus J, Edelman SV. Recommendations for using real-time continuous glucose monitoring (rtCGM) data for insulin adjustments in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(1):138-147. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296816663747>
- Prahalad P, Tanenbaum M, Hood K, Maahs DM. Diabetes technology: improving care, improving patient-reported outcomes and preventing complications in young people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2018;35(4):419-429. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13588>

7. Greenwood DA, Gee PM, Fatkin KJ, Peeples M. A systematic review of reviews evaluating technology-enabled diabetes self-management education and support. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(5):1015-1027. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296817713506>
8. Hou C, Carter B, Hewitt J, et al. Do mobile phone applications improve glycemic control (HbA1c) in the self-management of diabetes? A systematic review, meta-analysis, and GRADE of 14 randomized trials. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2089-2095. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0346>
9. Trufanova E.S., Sorokin D.Yu., Rebrova O.Yu., Laptev D.N., Peterkova V.A. Clinical decision support system for personalized therapy children with type 1 diabetes mellitus. ATTD 2021 ABSTRACTS. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2021;23:A-104. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2021.2525.abstracts>
10. Nimri R, Dassau E, Segall T, et al. Adjusting insulin doses in patients with type 1 diabetes who use insulin pump and continuous glucose monitoring: Variations among countries and physicians. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(10):2458-2466. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13408>
11. Романенкова Е.М., Еремина И.А., Титович Е.В. и др. Уровень С-пептида и распространенность панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 155-165. [Romanenkova E.M., Eremina I.A., Titovich E.V., et al. C-peptide levels and the prevalence of islets autoantibodies in children with type 1 diabetes mellitus with different duration of the disease. *Diabetes mellitus*. 2022;25(2):155-165. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12843>
12. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Демина Е.С. и др. Результаты клинической апробации системы freestyle libre у детей с сахарным диабетом 1 типа: улучшение гликемического контроля в сочетании со снижением риска тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 86-92. [Laptev D.N., Bezlepkina O.B., Demina E.S., et al. Evaluation of FreeStyle Libre in pediatric t1dm: improved glycemic control, reduction in diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):86-92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12877>
13. Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Андрианова Е.А. и др. Применение Flash —мониторинга глюкозы у детей с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. 504-510. [Laptev D.N., Emelyanov A.O., Andrianova E.A., et al. The use of Flash glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus in real clinical practice. *Diabetes mellitus*. 2021;24(6):504-510. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12817>
14. 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. — №2. — С. 1-157. [Dedov I., Shestakova M., Mayorov A., et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1-157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
15. Nimri R, Battelino T, Laffel LM, et al. Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. *Nature Medicine*. 2020;26:1380-1384. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1045-7>
16. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2015. — 19. — №1. — С. 9-17. [Rebrova OY, Fedyayeva VK, Khachatryan GR. Adaptation and Validation of the Cochrane Questionnaire to Assess Risks of Bias in Randomized Controlled Trials. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2015;1:9-17. (In Russ.)]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Сорокин Даниил Юрьевич [Daniil Yu. Sorokin]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9815-2309>; Researcher ID: HJY-5714-2023; eLibrary SPIN: 4552-1613; e-mail: [daniisorokin007@gmail.com](mailto:daniisorokin007@gmail.com)

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

**Труфанова Евгения Станиславовна** [Evgeniya S. Trufanova]; e-mail: [foggyjandjane@gmail.com](mailto:foggyjandjane@gmail.com)

**Реброва Ольга Юрьевна**, д.м.н. [Olga Yu. Rebrova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; ResearcherID: A-9071-2010; Scopus Author ID: 6601986825; eLibrary SPIN: 7360-3254; e-mail [o.yu.rebrova@gmail.com](mailto:o.yu.rebrova@gmail.com)

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

## ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Сорокин Д.Ю., Труфанова Е.С., Реброва О.Ю., Безлепкина О.Б. Рандомизированное контролируемое испытание эффективности и безопасности системы поддержки принятия врачебных решений на основе искусственного интеллекта для коррекции параметров инсулиновой помпы у детей с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 254-264. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13171>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Sorokin DY, Trufanova ES, Rebrova OY, Bezlepkina OB. Effectiveness and safety of an artificial intelligence-based medical decision support system for adjusting insulin pump settings in children with type 1 diabetes mellitus: randomized controlled trial. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):254-264. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13171>

# КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДАПАГЛИФЛОЗИН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© М.В. Журавлева<sup>1,2</sup>, Ю.В. Гагарина<sup>1\*</sup>, Т.В. Марин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва

<sup>2</sup>Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва

**ЦЕЛЬ.** Клинико-экономическая оценка применения препарата дапаглифлозин дополнительно к стандартной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД2).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В качестве целевой популяции рассматривались все взрослые российские пациенты с подтвержденным диагнозом ХСН и сопутствующим СД2. Была проведена оценка применения дапаглифлозина дополнительно к стандартной терапии у коморбидных пациентов с ХСН и СД2 на показатели сердечно-сосудистой (СС) смертности, смертности от любых причин, госпитализации по причине ХСН, экстренного обращения по причине ХСН, а также была рассчитана величина затрат на один сохраненный год жизни и сохраненный год жизни с поправкой на качество как при применении только стандартной терапии, так и в комбинации с дапаглифлозином.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии для лечения коморбидных пациентов с ХСН и СД2 в расчете на когорту в 1000 человек позволило за 1,3 года и 10 лет дополнительно предотвратить число:

- госпитализаций по причине ХСН: 40, 99, 195 соответственно;
- экстренных обращений по причине ХСН: 15, 38, 73 соответственно;
- СС смертей: 9, 19, 25 соответственно;
- смертей от любой причины: 10, 21, 19 соответственно.

При этом затраты на один год сохраненной жизни с поправкой на качество составили 1 923 509 руб. в течение первого года, 1 102 680 руб. в течение первых трех лет, и 560 841 руб. за 10 лет, что не превышало расчетное значение порога готовности платить — 3,14 млн руб., и позволило сделать вывод о клинико-экономической целесообразности применения дапаглифлозина в изучаемой популяции пациентов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии для лечения коморбидных пациентов с ХСН и СД2 клинико-экономически целесообразно, учитывая затраты на год сохраненной жизни с поправкой на качество жизни.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дапаглифлозин; сердечная недостаточность; сердечно-сосудистая смерть; смерть от любой причины; госпитализации по причине хронической сердечной недостаточности; экстренное обращение по причине хронической сердечной недостаточности; порог готовности платить.

## CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF THE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT DAPAGLIFLOZIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Marina V. Zhuravleva<sup>1,2</sup>, Julia V. Gagarina<sup>1\*</sup>, Tatiana V. Marin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

**OBJECTIVE:** Clinical and economic evaluation of using the dapagliflozin in addition to standard therapy for patients with CHF (Chronic Heart Failure) and concomitant type 2 DM (Diabetes mellitus).

**MATERIALS AND METHODS:** All adult Russian patients with confirmed diagnosis of CVD and concomitant type 2 DM were considered as the target population. We evaluated the use of dapagliflozin in addition to standard therapy in comorbid patients with CHF and DM type 2 on the indicators of CC death, death from any cause of hospitalization due to CHF, emergency treatment due to CHF, as well as calculated the cost per life year saved and quality-adjusted life year (QALY) saved both when using standard therapy alone and in combination with dapagliflozin.

**RESULTS:** The use of dapagliflozin in addition to standard therapy for the treatment of comorbid patients with CHF and DM 2 per cohort of 1,000 people will prevent an additional 1,3 and 10 years:

- CHD-related hospitalizations: 40, 99, 195, respectively;
- Emergency admissions due to CVD: 15, 38, 73 respectively;
- CC deaths: 9, 19, 25 respectively;
- Deaths from any cause: 10, 21, 19 respectively.



At the same time, the costs per one year of quality-adjusted life saved were 1,923,509 rubles during the first year, 1,102,680 rubles during the first 3 years, and 560,841 rubles for 10 years, which did not exceed the calculated value of the willingness-to-pay threshold — 3.14 million rubles, and allowed us to conclude that dapagliflozin is clinico-economically feasible in the studied patient population.

**CONCLUSION:** The use of dapagliflozin in addition to standard therapy for the treatment of comorbid patients with CHF and type 2 diabetes is clinically and economically feasible, considering the cost per year of life saved, adjusted for quality of life.

**KEYWORDS:** *dapagliflozin; heart failure; cardiovascular death; death from any cause; hospitalizations due to chronic heart failure; emergency treatment due to chronic heart failure; willingness-to-pay threshold.*

## ОБОСНОВАНИЕ

Устойчивый рост частоты нарушений углеводного обмена с возрастом отмечается в многочисленных работах российских и зарубежных исследователей. Поскольку Российская Федерация относится к когорте стран со стареющим населением, и доля лиц пожилого возраста в структуре населения растет, в ближайшие годы среди россиян будет увеличиваться число людей с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1–4].

СД2 считается независимым фактором риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5], повышая вероятность ее развития на 40% [6]. По данным международного регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), включавшего 45 227 пациентов с установленным атеросклерозом или факторами риска его развития, СД в течение 4 лет наблюдения повышал риск госпитализации по поводу ХСН на 33% (9,4 против 5,9% у больных без СД,  $p < 0,001$ ) [7]. По данным 10 регистров больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), охватывающим 6 регионов Российской Федерации, было выявлено, что в реальной клинической практике доля лиц с сопутствующим СД2 составила в среднем 19% [8]. Для данной подгруппы мультиморбидных пациентов риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений наиболее высок, и они имеют наибольшее число показаний для назначения лекарственных препаратов, влияющих на прогноз за счет воздействия как на ССЗ, так и на СД.

В последнее десятилетие был радикально изменен подход к терапии СД2, акцент был смещен с интенсивного контроля гликемии на сердечно-сосудистую безопасность и улучшение сердечно-сосудистых и почечных исходов. Это связано в том числе и с тем, что на лидирующие позиции в качестве раннего и частого осложнения СД2 вышла ХСН [9–11,12]. Данные о кардиопротективных эффектах были получены для двух классов «сахароснижающих» препаратов: агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2), однако только последние продемонстрировали способность влиять на прогрессирование ХСН у пациентов с СД2 и сопутствующими ССЗ либо факторами их риска. Поэтому последние международные и отечественные клинические рекомендации по лечению ХСН отражают новый подход — «квадротерапию» для пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ): иНГЛТ2, бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Для пациентов с ХСН с несколько сниженной ФВ иНГЛТ2 имеют класс рекомендаций IIa, все остальные вышеперечисленные препараты — IIb с максимально ранним назначением иНГЛТ2 [2, 3, 11, 12].

Отметим, что иНГЛТ2 прочно занимают свое место в лечении пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ (менее 40%), поскольку уменьшают риск госпитализации в связи с ХСН и смерти от всех причин. Однако при рассмотрении результатов влияния исследуемой терапии на отдельные компоненты первичной конечной точки в крупных международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ) видны различия между представителями класса иНГЛТ2: в EMPEROR-<sup>1</sup>reduced в группе эмпаглифлозина показано количественное снижение риска смерти от сердечно-сосудистых (ССС) причин по сравнению с плацебо на 8% при отсутствии статистической значимости (HR=0,92; 95% ДИ 0,75–1,12 [13], в то время как в исследовании DAPA-HF в группе дапаглифлозина показано снижение риска ССС на 18% по сравнению с плацебо (HR=0,782; 95% ДИ 0,69–0,98) [14]. Согласно результатам РКИ иНГЛТ2 эмпаглифлозина и дапаглифлозина с участием пациентов с сохранной ФВЛЖ или ее начальным снижением EMPEROR-preserved и DELIVER, риск событий комбинированной первичной конечной точки (госпитализация или обращение за неотложной помощью по поводу ХСН или ССС) был ниже в группе иНГЛТ2, чем в группе плацебо. Однако у эмпаглифлозина большая эффективность отмечалась у пациентов с более низкими значениями ФВЛЖ, в то время как у дапаглифлозина эффект препарата сохранялся во всех основных подгруппах, в том числе у пациентов с ФВЛЖ выше и ниже 60% [13, 14].

Таким образом, представляется целесообразным оценивать с позиций фармакоэкономики применение терапии, эффективной для более широкого круга пациентов.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящего исследования — оценить экономическую целесообразность применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии коморбидных пациентов с ХСН и СД2.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов

В качестве целевой популяции рассматривались все взрослые российские пациенты с ХСН и сопутствующим СД2, которым терапия дапаглифлозином могла бы принести пользу и показана в соответствии с показаниями к медицинскому применению и клиническими рекомендациями. Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, пациентам с ХСН

Таблица 1. Расчет целевой популяции пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим СД2

Показатель	Значение	Источник
Население РФ	146 447 424	[16]
Доля пациентов с ХСН	7,0%	[17]
Число пациентов с ХСН в РФ	10 251 320	
Доля пациентов с СД2	24,0%	[8]
Число пациентов с ХСН и СД2	2 460 317	[20]
Доля пациентов с ХСН ФК NYHA I (исключены из расчета)	22,8%	[20]
Доля пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (исключены из расчета)	12,0%	[22]
Доля пациентов с СД1 (исключены из расчета)	2,0%	[22]
Число пациентов с ХСН с ФК NYHA II-IV	1 554 920	

**Примечание.** ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СД1 — сахарный диабет 1 типа; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ФК NYHA — функциональный класс по классификации Нью-йоркской кардиологической ассоциации.

и сопутствующим СД2 и сохраняющимися симптомами СН — несмотря на терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторами и АМКР — рекомендован дапаглифлозин для снижения риска ССС и госпитализаций по поводу ХСН [3]. Поэтому в рамках данного исследования рассматривается применение лекарственного препарата дапаглифлозин в дополнение к стандартной терапии в соответствии с инструкциями по медицинскому применению (10 мг 1 раз в сутки) [15].

На основании данных о численности населения на 1 января 2023 г. [16] и распространенности ХСН, составляющей в РФ 7%, согласно данным исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН [17], была рассчитана популяция пациентов с ХСН в РФ, составляющая 10,25 млн пациентов. В свою очередь согласно проанализированным данным 10 регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН, среди пациентов с ХСН средняя доля пациентов с сопутствующим СД2 составила 24% [8, 18–21]. Таким образом, популяция российских пациентов с ХСН и СД2, которым показана терапия дапаглифлозином, составляет 2,46 млн человек. Расчет целевой популяции представлен в табл. 1. Из целевой популяции, согласно исследованиям [23–25], были исключены 2% пациентов с СД 1 типа (СД1) и 12% пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Кроме того, были исключены пациенты с функциональным классом «Нью-йоркская ассоциация сердца» (ФК NYHA I), т.к. все эти пациенты не соответствовали критериям включения в клинические исследования, доля которых, согласно данным исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН, составила 22,8% [17]. Таким образом, популяция пациентов с ХСН и сопутствующим СД2, которым показана терапия дапаглифлозином, составляет 1 555 тыс. человек. Расчет целевой популяции представлен в табл. 1.

#### Материалы и методы

На основе объединенных данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) DAPA-HF и DELIVER была разработана модель, аналогичная Booth D и соавт. [26], позволяющая провести анализ «затраты-эффективность» при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией для терапии коморбидных пациентов с ХСН и СД2 во всем спектре ФВЛЖ. Перед

объединением РКИ DAPA-HF и DELIVER была проверена гетерогенность между исследованиями, чтобы убедиться в целесообразности объединения без необходимости дополнительной статистической корректировки. В рамках анализа, проведенного Jhund PS и соавт., было показано небольшое влияние гетерогенности на основной результат исследований, то есть смерть от ССС (Q=0,47; p=0,50, I<sup>2</sup>=0%) [13]. На этом основании был сделан вывод о допустимости моделирования ХСН посредством объединения клинических исследований DAPA-HF и DELIVER.

Анализ «затраты-эффективность» проводился в соответствии с Методическими рекомендациями ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата [27]. В настоящем анализе учитывались только прямые медицинские затраты, такие как затраты на лекарственную терапию, затраты на госпитализацию и обращение за неотложной медицинской помощью.

Была разработана когортная модель Маркова, в рамках которой пациент может находиться в одном из четырех состояний (Q1–Q4) в соответствии с оценкой Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (KCCQ TSS), а также переходить в промежуточные состояния «госпитализация по причине ХСН» и «неотложное обращение за медицинской помощью по причине ХСН», либо переходить в состояния «сердечно-сосудистая смерть» и «Смерть по иным причинам» (рис. 1).

Нахождение в определенном состоянии здоровья определяется временем и вероятностями перехода между квантилями KCCQ-TSS. Переходы между различными состояниями имеют полиномиальную вероятность, которая подчиняется плоскому априорному распределению Дирихле, с использованием выборки Гиббса. В модели учитывался разный профиль, а именно более высокий риск прогрессирования заболевания у пациентов в раннем периоде лечения (первые 4 месяца) по сравнению с последующим. Исходные характеристики пациентов в модели соответствовали усредненным значениям в РКИ DAPA-HF и DELIVER. Предполагалось, что они являются репрезентативными для российской популяции. Данные исходные характеристики определяют начальное распределение состояния здоровья когорты по квантилям KCCQ-TSS, а также служат основой для скорректированных уравнений риска и уравнений выживания. При этом

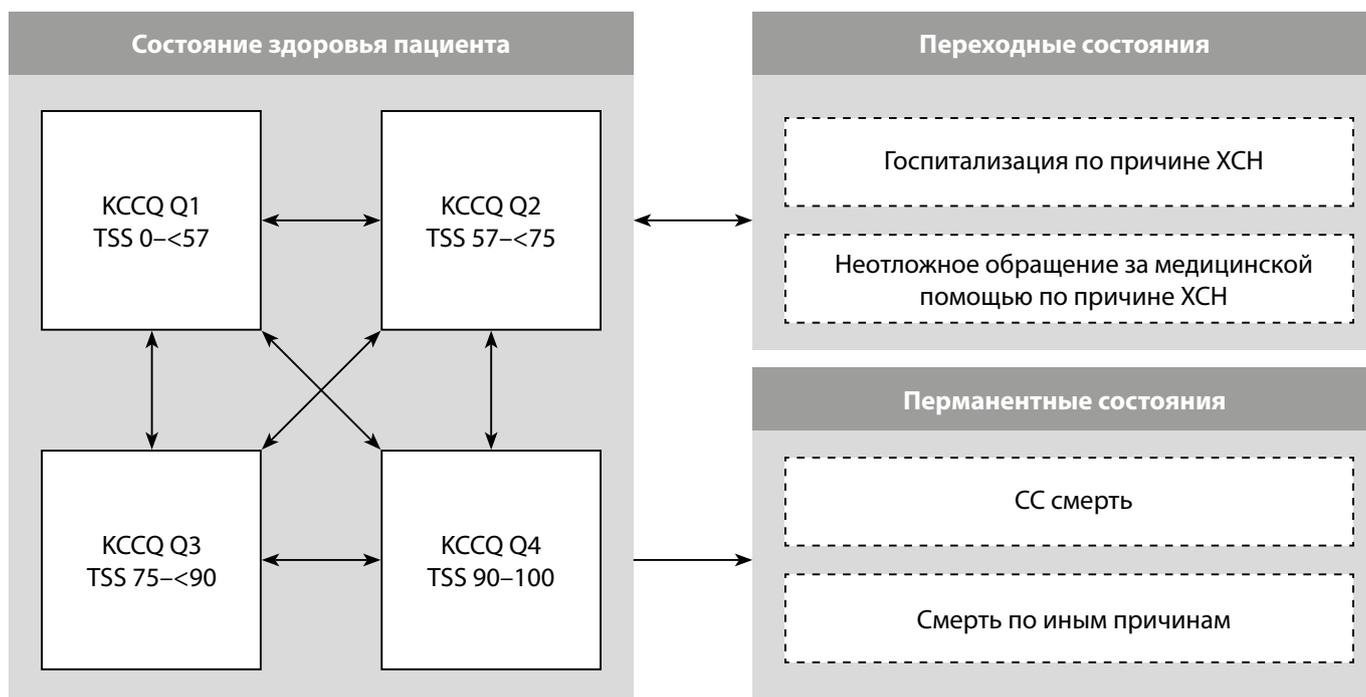


Рисунок 1. Модель Маркова с возможными состояниями пациента.

**Примечание.** KCCQ — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией; СС смерть — сердечно-сосудистая смерть; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

в модели были использованы таблицы дожития в РФ [27], в которых не учитывалась ССС. В дальнейшем на основании обобщенных линейных уравнений моделировалось наступление переходных состояний «госпитализация по причине ХСН» и «неотложное обращение за медицинской помощью по причине ХСН».

Моделирование смертности (как от всех причин, так и по причине ССЗ) выполнялось с применением параметрических уравнений, рассчитанных на основании экстраполяции данных скорректированных кривых выживаемости. При параметризации использовалось обобщенное гамма-распределение, которое показало наиболее достоверные результаты при оценке долгосрочной выживаемости на основе алгоритма выбора переменных с целью минимизации информационного критерия Акаике (AIC) в соответствии с рекомендациями NICE DSU TSD14 [8].

В настоящей модели рассматривались осложнения, связанные с лечением, частота которых превышала 1% от исследуемой популяции, или представляющие особый клинический интерес, а именно: острое повреждение

почек (ОПП), переломы, инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и дегидратация. Дополнительно рассматривалась ампутация из-за исторически предполагаемой связи между ИНГЛТ-2 и повышенным риском ампутации, хотя согласно метаанализам не зафиксировано статистически значимого увеличения риска [29]. Расчетные вероятности наступления осложнений, стратифицированные по группам лечения, представлены в табл. 2.

#### Расчет качества жизни целевой популяции пациентов

Количество лет качественной жизни в модели было рассчитано исходя из времени, проведенного в квартилях состояния здоровья согласно опроснику KCCQ-TSS. Для каждого цикла, в течение которого пациенты находятся в соответствующем состоянии здоровья, им присваивался весовой коэффициент полезности. Коэффициенты качества жизни для состояния здоровья были получены на основе модели линейной регрессии со смешанными эффектами с использованием ответов на анкеты EQ-5D-5L в объединенных опросниках РКИ DAPA-HF и DELIVER [26]. Аналогично были рассчитаны

Таблица 2. Вероятности наступления осложнений в зависимости от получаемого лечения на основе объединенных данных рандомизированных контролируемых исследований DAPA-HF и DELIVER

Осложнение	Дапаглифлозин+СТ	СТ
	Величина	Величина
Острое повреждение почек	0,00857	0,01229
Ампутация	0,00529	0,00618
Перелом	0,00869	0,00864
Инфекция мочевыводящих путей	0,00761	0,00640
Дегидратация	0,00753	0,00805

**Примечание.** СТ — стандартная терапия.

Таблица 3. Коэффициент полезности в зависимости от состояния здоровья

Состояние здоровья	Значение
KCCQ-TSS Q1	0,583
KCCQ-TSS Q2	0,698
KCCQ-TSS Q3	0,776
KCCQ-TSS Q4	0,856
Госпитализация по причине ХСН	-0,020
Неотложное обращение за медицинской помощью по причине ХСН	-0,060

Примечание. KCCQ — Канзасский опросник для больных кардиомиопатией; СН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4. Коэффициент полезности в зависимости от состояния здоровья

Осложнение	Значение
Острое повреждение почек	-0,073
Ампутация	-0,280
Перелом	-0,278
Инфекция мочевыводящих путей	-0,003
Дегидратация	-0,115

понижающие коэффициенты при наступлении переходного состояния (табл. 3).

При возникновении осложнения разово вычиталось значение, отражающее потерю качества жизни. Коэффициенты снижения качества жизни также брались на основе данных РКИ DAPA-HF, DELIVER [14], а также исследований Beaudet и соавт., Barry и соавт. [39, 40] (табл. 4).

#### Расчет прямых медицинских затрат

Расчет затрат проводился в соответствии с Методическими рекомендациями по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России [27].

Прямые медицинские затраты рассчитывались как сумма затрат на лекарственную терапию ХСН, затрат на терапию нежелательных явлений (НЯ) и затрат на госпитализацию, а также ведение пациентов. Расчет затрат на стандартную лекарственную терапию основывался на данных регистров [18–21] о частоте назначения групп препаратов в зависимости от ФВЛЖ (табл. 5).

Основываясь на текущих клинических рекомендациях, для терапии ХСН [2] были выбраны все применяемые на данный момент препараты. Для определения курсовой стоимости лечения препаратами, зарегистрированными в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) [30], выгружались данные о предельной отпускной стоимости всех препаратов с применяемым согласно клиническим рекомендациям международным непатентованным названием (МНН) и соответствующей формой выпуска. Далее рассчитывалась медианная стоимость одной единицы действующего вещества. Исходя из наиболее распространенного, согласно данным ГРЛС, количества единиц действующего вещества в одной упаковке, рассчитывалась стоимость одной упаковки, после чего была рассчитана курсовая стоимость терапии. В случае отсутствия зарегистрированной предельной отпускной стоимости препарата аналогичные действия были проведены на основании данных продаж на сайте Аптекамос [31]. Для возможности сопоставления стоимости препаратов из цен, полученных с сайта Аптекамос, была исключена розничная надбавка согласно данным Федеральной антимонопольной

Таблица 5. Частота назначения лекарственных препаратов в зависимости от фракции выброса левого желудочка по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН [18–21]

Группы лекарственных препаратов	ХСН все ФВ	ХСНсФВ	ХСНнФВ
Ингибиторы АПФ	0,529	0,566	0,629
Бета-адреноблокаторы	0,520	0,625	0,776
Блокаторы рецепторов ангиотензина	0,211	0,251	0,206
Антагонисты рецепторов минералокортикоидов	0,174	0,221	0,553
Диуретики	0,440	0,514	0,694
Сердечные гликозиды	0,137	0,162	0,341

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность (ХСНсФВ — с сохраненной фракцией выброса; ХСНнФВ — с низкой фракцией выброса); ФВ — фракция выброса.

Таблица 6. Расчет затрат на лекарственную терапию хронической сердечной недостаточности

Класс препаратов	МНН	Цена, руб.	НДС	Цена за уп. (с НДС), руб.
Глифлозины	Дапаглифлозин	2 167,51		2 384,26
	Каптоприл	248,23		273,05
	Эналаприл	163,26		179,59
	Лизиноприл	127,50		140,25
Ингибиторы АПФ	Рамиприл	51,10		56,21
	Периндоприл	177,93		195,72
	Хинаприл#			
	Фозиноприл#	163,58		179,93
Бета-адреноблокаторы	Бисопролол	205,14	10,00%	225,65
	Карведилол	353,13		388,44
	Метопролол	184,59		203,05
	Небиволол#	917,57		1 009,33
Антагонисты рецепторов минералокортикоидов	Спиронолактон	49,80		54,78
	Эплеренон#	982,49		1 080,74
Диуретики	Фуросемид	214,90		236,39
	Торасемид#	513,14		564,45
	Гидрохлоротиазид	105,30		115,83
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Кандесартан#	506,13		556,74
	Валсартан#	245,79		270,37
	Лозартан	96,49		106,14
Сердечные гликозиды	Дигоксин	27,68		30,44

# — отсутствует зарегистрированная предельная отпускная цена на ГРЛС.

Примечание. АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; НДС — налог на добавленную стоимость.

службы [32] и НДС 10% (табл. 6). Препарат хинаприл был исключен из расчета, поскольку на него не удалось установить цену.

Расчет затрат проводился исходя из суточного потребления целевой дозы согласно клиническим рекомендациям. Исходя из вероятности назначения класса препаратов для терапии ХСН независимо от ФВЛЖ (табл. 6), средней стоимости года терапии, в рамках каждого класса были рассчитаны затраты на стандартную терапию, составившие 8 844,18 руб. в год, включая НДС, затраты на дапаглифлозин составили 29 028,38 руб. с НДС в год.

Расчет затрат на госпитализацию по поводу ХСН, а также купирование осложнений проводился исходя из средних нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи согласно Постановлению Правительства РФ от 29 декабря 2023 г. №2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 г. и на плановый период 2025 и 2026 гг.» [33]. В силу отсутствия данных о долях пациентов, получивших помощь в рамках определенной клинико-статистической группы (КСГ), как в дневном стационаре так и круглосуточном, в настоящем исследовании частота назначения различных КСГ в рамках одного события принималась равной (при расчете также применялись корректирующие коэффициенты 0,65 и 0,6, отражающие минимальное возможное значение базовой ставки в субъектах РФ) [33, 34] (табл. 7).

Для оценки результата исследования использовалось понятие «порог готовности платить» (ПГП), которое показывает, сколько общество готово заплатить за один год сохраненной жизни с поправкой на качество. Согласно рекомендациям комиссии ВОЗ, показатель ПГП считался равным трем размерам валового внутреннего продукта (ВВП) в пересчете на душу населения [35–36]. Таким образом, порог готовности общества платить за медицинскую технологию в РФ в 2023 г. равнялся 3,14 млн руб. [36].

Дополнительно, исходя из вероятности нахождения в каждом из квартилей KCCQ-TSS, в настоящей работе было оценено на когорте в 1000 пациентов количество предотвращенных экстренных обращений по причине ХСН, госпитализаций, случаев ССС, а также случаев смерти от любой причины.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии пациентов с ХСН и сопутствующим СД2 независимо от ФВЛЖ по сравнению со стандартной терапией показал, что такое лечение имеет накопительный эффект: так, количество дополнительно сохраненных лет в первый год составило 0,005 года, к третьему году — 0,038, в то время как к 10-му — уже 0,193, а кроме того, применение дапаглифлозина

Таблица 7. Расчет затрат на купирование осложнений, промежуточных состояний и смерти

Событие	Наименование КСГ	КСГ	КЗ	Затраты, руб.
Дегидратация	Уменьшение объема	ds35.002	1,41	27 472,09
	Расстройства питания	st35.007	1,06	
Почечное событие	Почечная недостаточность	st18.001	1,66	37 936,95
	Гломерулярные болезни, почечная недостаточность (без диализа)	ds18.001	1,60	
ИМПВ	Тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни мочевой системы	st30.001	0,86	28 560,64
	Другие болезни, врожденные аномалии, повреждения мочевой системы и мужских половых органов	st30.005	0,67	
	Другие болезни почек	ds18.004	0,80	
	Болезни, врожденные аномалии, повреждения мочевой системы и мужских половых органов	ds30.001	0,80	
Перелом	Услуги по медицинской реабилитации пациента, перенесшего травму опорно-двигательной системы	ds37.003	1,52	41 018,92
	Лекарственный остеопороз с патологическим переломом	ds29.004	1,05	
	Последующее обследование после лечения перелома	st36.004	0,32	
	Состояние выздоровления после лечения перелома	st36.004	0,32	
Ампутация	Лекарственный остеопороз с патологическим переломом	st16.003	0,68	36 439,87
	Ампутация пальцев нижней конечности	st29.009	0,79	
	Операции на костно-мышечной системе и суставах (уровень 1)	ds29.001	1,44	
Госпитализация по поводу ХСН	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	st25.004	1,01	34 671,64
	Другие болезни сердца (уровень 1)	st27.008	0,78	
	Другие болезни сердца (уровень 2)	st27.009	1,54	
	Соматические заболевания, осложненные старческой астенией	st38.001	1,50	
	Болезни системы кровообращения, взрослые	ds13.001	0,80	
Экстренный визит при ухудшении состояния	Болезни системы кровообращения с применением инвазивных методов	ds13.002	3,39	1 870,90
	Диагностическое обследование сердечно-сосудистой системы	ds25.001	1,84	
	Затраты принимались равными обращению в связи с заболеваниями согласно ПГГ 2024 г.			
Смерть	Затраты принимались равными вызову СМП согласно ПГГ 2024 г.			3 657,30

**Примечание.** КСГ — клиничко-статистическая группа; КЗ — коэффициент затратноемкости; ИМПВ — инфекция мочевыводящих путей; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ПГГ — программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; СМП — скорая медицинская помощь.

оказывает существенное влияние на качество жизни (табл. 8).

Таким образом, были рассчитаны необходимые затраты на один сохраненный год с поправкой на качество в зависимости от продолжительности терапии (табл. 9).

Затраты на 1 сохраненный год жизни с поправкой на качество оказалась ниже ППП, и чем длительнее была терапия, тем ниже данный показатель, что свидетель-

ствует о клинико-экономической целесообразности назначения дапаглифлозина в составе стандартной терапии пациентов с ХСН и сопутствующим СД2 во всем спектре ФВЛЖ.

Количество предотвращенных экстренных обращений по причине ХСН, госпитализаций, случаев ССС, а также случаев смерти от любой причины в расчете на 1000 пациентов представлено в табл. 10.

**Таблица 8.** Расчет затрат, сохраненных лет жизни, а также сохраненных лет жизни с поправкой на качество на горизонте в 1, 3 и 10 лет в расчете на одного пациента

Горизонт моделирования	Показатель	Дапаглифлозин+ СТ, руб.	СТ, руб.	Разница
1 год	Затраты, руб.	46 569,371	21 815,007	24 754,4
	QALYs	0,715	0,702	0,013
	LYG	0,962	0,957	0,005
3 года	Затраты, руб.	117 958,160	56 467,031	61 491,1
	QALYs	1,971	1,915	0,056
	LYG	2,632	2,594	0,038
10 лет	Затраты, руб.	239 893,979	122 176,418	117 717,6
	QALYs	4,940	4,731	0,210
	LYG	6,585	6,392	0,193

**Примечание.** СТ — стандартная терапия; QALYs (Quality-adjusted life year) — сохраненные годы жизни с поправкой на качество; LYG (life year gained) — сохраненные годы жизни.

**Таблица 9.** Расчет затрат на один год сохраненной жизни с поправкой на качество в зависимости от продолжительности терапии

Исход	1 год		3 года		10 лет	
	Дапаглифлозин+ СТ	СТ	Дапаглифлозин+ СТ	СТ	Дапаглифлозин+ СТ	СТ
Затраты, руб.	46 569,371	21 815,007	117 958,160	56 467,031	239 893,979	122 176,418
QALYs, лет.	0,715	0,702	1,971	1,915	4,940	4,731
Затраты на один год сохраненной жизни с поправкой на качество:	<b>1 923 509</b>		<b>1 102 680</b>		<b>560 841</b>	

**Примечание.** СТ — стандартная терапия; QALYs (Quality-adjusted life year) — сохраненные годы жизни с поправкой на качество.

**Таблица 10.** Количество госпитализаций, экстренных посещений и смертей на горизонте в 1, 3 и 10 лет в расчете на 1000 пациентов

Исход		Горизонт моделирования		
		1 год	3 года	10 лет
Госпитализация по причине ХСН	Дапаглифлозин+СТ	108	296	773
	СТ	148	396	968
	Разница	<b>-40</b>	<b>-99</b>	<b>-195</b>
Экстренное обращение по причине ХСН	Дапаглифлозин+СТ	42	116	307
	СТ	57	154	380
	Разница	<b>-15</b>	<b>-38</b>	<b>-73</b>
ССС	Дапаглифлозин+ СТ	42	137	306
	СТ	51	156	331
	Разница	<b>-9</b>	<b>-19</b>	<b>-25</b>
Смерть от любой причины	Дапаглифлозин+ СТ	75	240	595
	СТ	85	261	615
	Разница	<b>-10</b>	<b>-21</b>	<b>-19</b>

**Примечание.** ССС — сердечно-сосудистая смерть; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СТ — стандартная терапия.

Согласно Постановлению Правительства от №890, пациенты с СД обеспечиваются всеми необходимыми лекарственными препаратами в амбулаторных условиях бесплатно. Таким образом, пациентам с ХСН и сопутствующим СД2 возможно назначение дапаглифлозина в рамках льготного лекарственного обеспечения, что, исходя из ранее рассчитанной популяции в 1 554 920 пациентов (табл. 1), позволит предотвратить за 1, 3 и 10 лет 14,0 тыс., 29,5 тыс. и 38,9 тыс. случаев от СС смерти и 23,3, 59,0 и 113, 5 тыс. случаев госпитализации соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В настоящей работе проведено моделирование влияния применения дапаглифлозина дополнительно к стандартной терапии пациентов с ХСН и сопутствующим СД2 на показатели ССС, смерти от любой причины, госпитализации по причине ХСН, экстренного обращения по причине ХСН, а также проведена клинико-экономическая оценка применения данной технологии. Выполненный анализ показал, что применение дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии сопряжено с увеличением затрат, при этом терапия дапаглифлозином в сочетании со стандартной терапией улучшает исходы заболевания, повышая качество жизни пациентов и ее продолжительность, при этом затраты на год дополнительно сохраненной жизни с поправкой на ее качество уменьшаются с длительностью терапии.

Так, в течение первого года терапии дапаглифлозином в сочетании со стандартной терапией дополнительные затраты на 1 добавленный год жизни с поправкой на качество составили 1 923 509 руб. В то время как к 10-му году 1 дополнительно сохраненный год жизни с поправкой на качество при терапии дапаглифлозином в сочетании со стандартной терапией потребовал дополнительных затрат в размере 560 841 руб., что ниже порога готовности платить, равного трехкратному ВВП на душу населения согласно рекомендациям ВОЗ [35] и составляющему в 2023 г. 3,14 млн руб. Таким образом, применение данной технологии экономически целесообразно у пациентов с СД2 и сопутствующей ХСН.

Следует отметить, что хотя дапаглифлозин и указан в стандарте оказания медицинской помощи при ХСН [37] с достаточно высоким усредненным показателем частоты предоставления — 0,31, а также пациенты с СД2 имеют право на льготное лекарственное обеспечение [38], доступность данной терапии во многих регионах РФ является недостаточной. Обеспечение пациентов с СД2 и сопутствующей ХСН во всем спектре ФВЛЖ за счет средств Регионального Лекарственного Обеспечения позволит оказать существенное влияние на снижение смертности, госпитализаций и экстренных обращений по поводу ХСН, оказывая положительное влияние на достижение целевых показателей Федерального Проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

Результаты настоящего исследования продемонстрировали значительный потенциал применения дапаглифлозина в дополнение к стандартной терапии пациентов с ХСН и сопутствующим СД2 независимо от ФВЛЖ с целью снижения риска смерти и ухудшения течения заболевания и экономическую целесообразность применения дапаглифлозина в условиях российской системы здравоохранения. Таким образом, может быть рекомендовано более широкое применение дапаглифлозина у пациентов с сопутствующим ХСН и СД2.

## Ограничения исследования

Настоящая работа имеет ряд ограничений.

Так, в работе использовались данные РКИ, которые в силу ограничений популяции, определяемых критериями включения, могут отличаться от популяции в реальной клинической практике, несмотря на проведенную адаптацию части характеристик пациентов, что в итоге может привести к некоторому смещению полученных результатов.

Некоторые результаты были получены на основании валидированной модели, аппроксимирующей данные на более коротких временных промежутках, что также может привести к различиям в полученных результатах относительно реальной клинической практики.

В исследовании были учтены только наиболее значимые затраты, такие как затраты на лекарственные препараты для терапии ХСН, затраты на купирование основных осложнений, затраты на ведение пациентов, в то время как в силу отсутствия данных не были учтены затраты на купирование ряда менее часто встречающихся осложнений, что, однако, не должно существенно повлиять на основные результаты исследования.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования, публикуется при поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз».

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

**Участие авторов.** Журавлева М.В. — концепция и дизайн исследования, написание статьи, внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи; Марин Т.В. — дизайн исследования, анализ данных и интерпретация результатов; написание статьи и внесение в рукопись правки; Гагарина Ю.В. — дизайн исследования; анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи и внесение в рукопись правки.

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

- Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9(1):25. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0225-1>
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
- Хроническая сердечная недостаточность // *Клинические рекомендации*. — 2020. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1) [Chronic heart failure. Clinical guidelines. 2020. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1)]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т.19. — №2. — С. 104-12. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-12 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus — Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459-502. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.022194>
- Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovascular Endocrinology*. 2017;6(1):8-16. doi: <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000116>
- Cavender MA, Steg G, Smith SC, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death. Outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation*. 2015;132:923-31. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>
- Лукьянов М.М., Концевая А.В., Мырзаматова А.О. и др. Пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН: характеристика мультиморбидности и исходов, оценка потенциального эффекта дапаглифлозина в Российской клинической практике // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2020. — Т. 16. — С. 59-68. Lukyanov MM, Kontsevaya AV, Myrzammatova AO, et al. Patients with a combination of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus according to the data of RECVASA and REGION registries: characterization of multimorbidity and outcomes, evaluation of the potential effect of dapagliflozin in Russian clinical practice. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2020;16:59-68. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-03>
- Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2> [https://www.researchgate.net/publication/327571804\\_Global\\_trends\\_in\\_diabetes\\_complications\\_a\\_review\\_of\\_current\\_evidence](https://www.researchgate.net/publication/327571804_Global_trends_in_diabetes_complications_a_review_of_current_evidence)
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:105-13. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0)
- Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(15):1444-1488. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.024>
- Kittleson MM, Panjra GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1835-1878. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.03.393>
- Butler J, Packer M, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43:416-426
- Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*. 2022;28(9):1956-1964. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата дапаглифлозин.: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=67d1645a-761c-4c4b-bdfd-daec0493836&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=67d1645a-761c-4c4b-bdfd-daec0493836&t=) [Instructions for medical use of the medicinal product dapagliflozin. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=67d1645a-761c-4c4b-bdfd-daec0493836&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=67d1645a-761c-4c4b-bdfd-daec0493836&t=)]
- Федеральная служба государственной статистики. Демография Численность постоянного населения на 1 января. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> [Federal State Statistics Service. Demography Number of permanent population as of January 1. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>]
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН // *Кардиология*. — 2021. — Т. 61. — №4. — С. 4-14. [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of observation? Results of the EPOHA-CHF study. *Cardiology*. 2021;61(4):4-14. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
- Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — №10. — С. 366-77 [Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Diagnosis, treatment, combined cardiovascular pathology and comorbidities in patients diagnosed with atrial fibrillation in real outpatient-polyclinic practice (according to the data of the register of cardiovascular diseases RECVASA). *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10:366-77 (In Russ.)]
- Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВАЗА) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2019. — Т. 15. — С. 538-45. [Lukyanov MM, Martsevich SY, Drapkina OM, et al. Therapy with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in outpatient and hospital medical practice (data of RECVASA registers). *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2019;15:538-45 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-538-545>
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. и др. Мозговой регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2018. — Т. 17. — №6. — С. 32-38. [Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): portrait of the patient and outcomes of the inpatient stage of treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32-38 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-32-38>
- Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и их медикаментозное лечение у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные амбулаторного регистра РЕГИОН // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2018. — Т. 14. — С. 879-86. [Lukyanov MM, Yakushin SS, Martsevich SY, et al. Cardiovascular diseases and their drug treatment in patients after acute cerebral circulatory failure: data from the REGION outpatient registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14:879-86. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-870-878>
- Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Лукьянов М.М. и др. Сравнительная характеристика больных с перенесенными мозговым инсультом и инфарктом миокарда в поликлинической практике: сочетанные заболевания, факторы риска, медикаментозное лечение и исходы // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2020. — Т. 16. — С. 713-20. [Vorobyev AN, Pereverzeva KG, Lukyanov MM, et al. Comparative characterization of patients with cerebral stroke and myocardial infarction in polyclinic practice: combined diseases, risk factors, drug treatment and outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16:713-20 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-10-19>
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>

24. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
25. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
26. Booth D, Davis JA, McEwan P, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin in heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction: A European health-economic analysis of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(8):1386-1395. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.2940>
27. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «29» декабря 2017 г. № 242-од. [Methodological recommendations for calculating costs in clinical and economic trials of medicines Approved by the order of FGBU «CECCMP» of the Ministry of Health of Russia from «December 29», 2017 № 242-od]
28. Таблицы смертности в РФ за 2014 год. Ссылка: <https://www.mortality.org/Country/Country?cntr=RUS> [Tables of mortality in the Russian Federation for 2014. Link: <https://www.mortality.org/Country/Country?cntr=RUS>]
29. Heyward J, Mansour O, Olson L, Singh S, Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and lower extremity amputation: A systematic review and meta-analysis. *Hirst JA, ed. PLoS One*. 2020;15(6):e0234065. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234065>
30. ГРЛС <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> [GRLS <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>]
31. Аптека мос <https://aptekamos.ru/> [Apteka mos <https://aptekamos.ru/>]
32. Информация о принятых субъектами российской федерации решений по изменению предельных размеров оптовых и розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов на лекарственные препараты, включенные в перечень жнвлп, а также о субъектах Российской Федерации не принявших такие решения по состоянию на 19 октября 2023 года. Ссылка: <https://fas.gov.ru/documents/687916> [Information on decisions taken by constituent entities of the Russian Federation to change the maximum wholesale and retail mark-ups to actual selling prices established by manufacturers of pharmaceuticals for pharmaceuticals included in the list of medicinal products included in the list of medicinal products, as well as on constituent entities of the Russian Federation that have not taken such decisions as of October 19, 2023. Link: <https://fas.gov.ru/documents/687916>]
33. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2021 г. № 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 2505 of December 28, 2021 «On the Program of State Guarantees of Free Medical Assistance to Citizens for 2021 and for the Planning Period of 2022 and 2023»]
34. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (совместное письмо от 26.01.2023 Министерства здравоохранения Российской Федерации № 31-2/И/2-1075 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования № 00-10-26-2-06/749) и расшифровки групп для медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях, и расшифровки групп для медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара. URL: <https://www.ffoms.gov.ru/upload/iblock/349/3496b00f7d7f1d570beedf91cbc9e91b.pdf> [Methodological recommendations on the methods of payment for medical care at the expense of compulsory medical insurance funds (joint letter dated 26.01.2023 of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 31-2/И/2-1075 and the Federal Compulsory Medical Insurance Fund No. 00-10-26-2-06/749) and deciphering groups for medical care provided in inpatient settings and deciphering groups for medical care provided in day care. URL: <https://www.ffoms.gov.ru/upload/iblock/349/3496b00f7d7f1d570beedf91cbc9e91b.pdf>]
35. Тепцова Т.С., Мусина Н.З., Омеляновский В.В. Оценка референтного значения инкрементального показателя «затраты-эффективность» для российской системы здравоохранения // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2020. — Т. 13. — №4. — С. 367–76. [Teptsova TS, Musina NZ, Omelyanovsky VV. Estimation of the reference value of incremental cost-effectiveness indicator for the Russian health care system. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):367-76. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.071>
36. Федеральная служба государственной статистики. ВВП на душу населения. URL: <https://rosstat.gov.ru/statistics/accounts> (дата обращения 20.02.2023). [Federal State Statistics Service. GDP per capita. URL: <https://rosstat.gov.ru/statistics/accounts> (date of circulation 20.02.2023)]
37. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 апреля 2022 г. N 272н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)» <https://base.garant.ru/404785591/> [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 20, 2022 N 272n «On approval of the standard of medical care for adults with chronic heart failure (diagnosis, treatment and dispensary monitoring)» <https://base.garant.ru/404785591/>]
38. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» (с изменениями и дополнениями) <http://base.garant.ru/101268/#ixzz6MEF1Tj6V> [Resolution of the Government of the Russian Federation of July 30, 1994 N 890 «On State Support for the Development of the Medical Industry and Improving the Provision of Medicines and Medical Devices to the Population and Health Care Institutions» (as amended and supplemented) <http://base.garant.ru/101268/#ixzz6MEF1Tj6V>]
39. Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health*. 2014;17(4):462-70
40. Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. *J Fam Pract*. 1997;44(1):49-60

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Гагарина Юлия Вячеславовна, ассистент [Julia V. Gagarina, MD, Assistant]; адрес: Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2 [address: 8/2 Trubetskaya street, 119048 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4459-3034>; e-mail: [doc@pharmset.ru](mailto:doc@pharmset.ru)

Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., профессор [Marina V. Zhuravleva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>; eLibrary SPIN: 6267-9901; e-mail: [mvzhuravleva@mail.ru](mailto:mvzhuravleva@mail.ru)

Марин Татьяна Висентьевна, к.м.н., профессор [Tatiana V. Marin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8974-4457>

## ЦИТИРОВАТЬ:

Журавлева М.В., Гагарина Ю.В., Марин Т.В. Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 265-276. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13147>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Zhuravleva MV, Gagarina JV, Marin TV. Clinical and economic analysis of the use of the medicinal product dapagliflozin in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):265-276. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13147>

# АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КАК МЕТОД ИММУННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ



© М.Е. Черная\*, Ю.Ш. Халимов, А.Р. Волкова, А.В. Лискер, А.А. Нерсесян, А.Д. Орловская, А.Ю. Полушин, Ю.Р. Залялов, А.Д. Кулагин

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — одно из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний, для лечения которого используется пожизненная инсулинотерапия. Нецелевые показатели гликемического контроля, которые отмечаются у 71% пациентов, приводят к формированию и прогрессированию осложнений СД, ранней инвалидизации и смертности. В связи с этим представляется актуальным поиск новых подходов к лечению и профилактике СД1. Проводятся исследования эффективности различных методов иммунопрофилактики развития СД1, в частности применения моноклональных антител. Так, для замедления развития клинической стадии СД1 в ноябре 2022 г. был одобрен теплизумаб. Изучаются перспективы применения новых вариантов трансплантации островковых клеток — в июне 2023 г. был одобрен препарат аллогенного донорского трансплантата  $\beta$ -клеток, полученного из поджелудочной железы доноров после смерти. Еще одним патогенетически обоснованным методом профилактики и лечения аутоиммунных заболеваний является высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК). ВИСТ-АТГСК продемонстрировала свою эффективность и экономическую целесообразность в различных клинических испытаниях. В данном обзоре представлена актуальная информация по современным методам иммунопрофилактики СД1.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; иммунотерапия; моноклональные антитела; высокодозная иммуносупрессивная терапия; аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

## AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AS A METHOD OF IMMUNE PREVENTION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS: POSSIBILITIES AND PROSPECTS

© Maria E. Chernaya\*, Yuriy Sh. Khalimov, Anna R. Volkova, Anna V. Lisker, Artem A. Nersesyan, Anastasiya D. Orlovskaya, Alexey Y. Polushin, Yuri R. Zalyalov, Alexander D. Kulagin

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Type 1 diabetes mellitus (DM) is one of the most common autoimmune disease that is treated with lifelong insulin therapy. Non-target indicators of glycemic control, which are observed in 71% of patients, lead to the formation and progression of diabetes complications, early disability and mortality. In this regard, the search for new approaches to the treatment and prevention of type 1 DM seems to be relevant. Various methods of immunological prophylaxis for the development of type 1 DM have been studied, in particular, the use of monoclonal antibodies. Thus, in November 2022, teplizumab was approved to slow down the clinical progression of the stage of type 1 DM. The prospects for the use of new options for islet cell transplantation are being studied — in June 2023, an allogeneic donor  $\beta$ -cell transplant obtained from the pancreas of donors after death was approved. Another pathogenetically substantiated method for the prevention and treatment of autoimmune diseases is high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDIT-HSCT). HDIT-HSCT demonstrated its effectiveness and cost-effectiveness in various clinical trials. This review provides up-to-date information on modern methods of immunological prophylaxis of type 1 DM.

**KEYWORDS:** type 1 diabetes; immunotherapy; monoclonal antibodies; high-dose immunosuppressive therapy; autologous transplantation of hematopoietic stem cells.

### ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) стал наиболее распространенной аутоиммунной патологией среди детей, что связано со значительным ростом заболеваемости во всем мире за последнее десятилетие [1]. По данным Международной федерации диабета (IDF) на 2021 г., во всем мире более чем у 1,2 млн лиц в возрасте до 20 лет был диагно-

стирован СД1 [1]. Увеличение числа пациентов обусловлено ростом продолжительности их жизни и снижением смертности [2]. Бремя этого заболевания связано с трудностями в поддержании целевых показателей гликемии и ранней инвалидизацией пациентов из-за осложнений СД. При недостаточном контроле гликемии происходит поражение сосудов мелкого и крупного калибра жизненно важных органов, в том числе сердца и почек [3]. Также



возможно развитие urgentных осложнений — диабетического кетоацидоза и гипогликемических состояний. Течение СД1 связано с ранней потерей трудоспособности и снижением качества жизни [4–5]. Средний возраст смерти пациентов с СД1 в Российской Федерации (РФ) составляет 53 года [4].

Манифестация СД1 является результатом хронического аутоиммунного повреждения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (ПЖ), которое приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности [6]. Важно отметить, что на момент клинической манифестации заболевания не функционирует от 60 до 80%  $\beta$ -клеток, однако часть  $\beta$ -клеток жизнеспособна [7].

Стандартные методы лечения СД1 основаны на применении пожизненной заместительной инсулинотерапии [8]. Несмотря на наличие современных препаратов инсулина и увеличение доли пациентов, применяющих помповую инсулинотерапию, по данным Федерально-го регистра СД в 2017–2022 гг. в РФ оптимальных показателей гликемического контроля достигают лишь 29% пациентов с СД1 [4]. Низкая эффективность инсулинотерапии обусловлена высокой лабильностью гликемии в условиях дисрегуляции углеводного обмена и отсутствия эндогенной секреции инсулина. Так, для оптимального гликемического контроля необходим высокий уровень вовлеченности и приверженности пациента к терапии [9].

В связи с недостаточной эффективностью инсулинотерапии у многих пациентов, актуальным является поиск принципиально иных подходов к лечению и профилактике СД1. Могут быть перспективны методики, направленные на профилактику аутоиммунного повреждения  $\beta$ -клеток, сохранение их жизнеспособности и секреторной активности.

### **ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОСТРОВКОВЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕЧЕНИИ СД1**

В последние годы в клинических условиях у больных СД1 все чаще стали использоваться подходы, альтернативные «классической» заместительной инсулинотерапии: трансплантация  $\beta$ -клеток и различные стратегии сохранения резидуального пула  $\beta$ -клеток. Трансплантация островковых клеток ПЖ может привести к временному улучшению гликемического контроля, уменьшить риск макро- и микрососудистых осложнений СД1 и улучшить качество жизни пациента [10]. Тем не менее пациенты, получающие эту органозаместительную терапию, нуждаются в пожизненной иммуносупрессии для предотвращения рецидива иммуноопосредованной деструкции  $\beta$ -клеток и отторжения трансплантата [10]. Учитывая побочные эффекты постоянной иммуносупрессии, трансплантацию островковых клеток ПЖ рекомендовано выполнять пациентам, у которых уже есть показания к пересадке почки, и, следовательно, им в любом случае потребуются иммуносупрессивная терапия. Также трансплантация островковых клеток ПЖ показана в ситуациях, когда ожидаемая польза от строгого гликемического контроля превышает риски пожизненной иммуносупрессии, то есть при «лабильном» течении СД1 с частыми эпизодами диабетического кетоацидоза или тяжелых гипогликемий [10–11].

Для лечения взрослых с СД1 с частыми эпизодами тяжелых гипогликемических состояний в анамнезе в июне 2023 г. FDA был одобрен препарат аллогенного донорского трансплантата  $\beta$ -клеток, полученного из ПЖ доноров после смерти [12]. Это первый препарат для клеточной терапии СД1. По результатам исследований, в ходе которых была оценена эффективность и безопасность данного препарата, из 30 пациентов с СД1 у 10 была достигнута инсулинонезависимость более чем на 5 лет, у 11 — от 1 до 5 лет, у 4 — менее 1 года и у 5 пациентов инсулинонезависимость не была достигнута [13]. Главным недостатком данного вида терапии является обязательное применение иммуносупрессивных препаратов.

С момента определения гиперактивации аутоиммунитета как ключевого звена развития СД1 были исследованы различные стратегии задержки и/или прекращения разрушения  $\beta$ -клеток и сохранения оставшегося пула для увеличения продолжительности периода сохранной инсулиносекреторной функции ПЖ [14].

### **ПРИМЕНЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ПРОФИЛАКТИКЕ СД1**

В последние 20 лет активно исследуется возможность применения моноклональных антител для профилактики или замедления развития СД1. Эффективность препаратов данной группы варьирует, что не позволяет однозначно оценить возможность их применения в клинической практике. Так, исследования по профилактике прогрессирования СД1 с использованием теплизумаба и отелизумаба (моноклональные антитела к Т-клеточному рецептору-CD3) у пациентов с недавно манифестировавшим СД1 (менее 4 месяцев) продемонстрировали незначительное замедление снижения уровня С-пептида и некоторое снижение суточной потребности в инсулине. У 5% пациентов отмечены периоды инсулинонезависимости [15–16].

В последующем были осуществлены и другие воздействия на механизмы развития СД1 с применением иммуномодулирующих подходов: использование алектаципта (белок слияния LFA3-IgG1, который связывает CD2-рецепторы Т-клеток памяти) и абатацципта (белок слияния CTLA-4-IgG1, который связывает молекулы CD80 и CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток) способствовало замедлению скорости снижения уровня С-пептида и снижению потребности в экзогенном инсулине по сравнению с плацебо, но ни один из пациентов не достиг полной инсулинонезависимости [17–18].

Также были попытки применения ритуксимаба (моноклональные антитела к трансмембранному антигену CD20 В-лимфоцитов) с целью лечения пациентов с недавно диагностированным СД1: несмотря на безопасность и способность замедлять снижение уровня С-пептида, существенной разницы в потребности в экзогенном инсулине по сравнению с плацебо обнаружено не было [19].

Таким образом, предупреждение разрушения  $\beta$ -клеток у пациентов с недавно манифестировавшим СД1 за счет воздействия на определенные регуляторные молекулы клеток иммунной системы пока не обладает достаточной эффективностью. В результате удается достичь лишь более медленного снижения уровня

С-пептида и небольшого снижения суточных доз экзогенного инсулина. Фармакологическая иммуномодуляция моноклональными антителами не оказала существенного и длительного влияния на течение развившегося СД1.

В ноябре 2022 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для клинического применения у взрослых и детей старше 8 лет с целью замедления развития клинической стадии СД1 был одобрен препарат Tzield (теплизумаб) [20]. Эффективность данного препарата была подтверждена для ближайших родственников пациентов с СД1, у которых обнаруживалось не менее двух типов специфических аутоантител (AT-GAD — аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, ICA — аутоантитела к островковым клеткам, IAA — аутоантитела к инсулину, IA-2 — аутоантитела к тирозинфосфатазе 2, ZnT8 — аутоантитела к транспортеру цинка 8) и имелись ранние нарушения углеводного обмена: нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе [21]. Важно отметить, что у пациентов на момент включения в исследование отсутствовали признаки абсолютной инсулиновой недостаточности и, следовательно, манифестация СД1. Такие пациенты представляли собой группу риска развития СД1. За 8 лет наблюдения у 50% пациентов, получавших теплизумаб, и у 22% пациентов, получавших плацебо, не произошло манифестации СД1. Среднее время до манифестации СД1 было на 32,5 месяца больше в группе пациентов, получивших курс терапии теплизумабом, в сравнении с получавшими плацебо [22]. Наиболее частыми осложнениями терапии были кожный зуд и транзиторная лимфопения [21, 23].

### АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

В связи с наличием ряда преимуществ, таких как доступность доноров, минимальная потребность в иммуносупрессии, трансплантация стволовых клеток (СК) является перспективным методом терапии СД1 [24]. С одной стороны, СК могут индуцировать аутоиммунный процесс и иммунологическую реконституцию организма, с другой — могут быть источником для восстановления пула  $\beta$ -клеток ПЖ [25]. С этой целью на сегодняшний день чаще всего используются гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) и мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [26].

Среди различных методик предпочтение отдается аутологичной трансплантации, где донор является одновременно и реципиентом, нежели аллогенной, где донор и реципиент различны. Это связано риском развития реакции отторжения аллогенного трансплантата и необходимостью пожизненной иммуносупрессивной терапии. Несмотря на наличие различных источников СК и развитие клеточных технологий, клиническое использование данного метода терапии все еще ограничено. Так, проблемы терапии СД1 на основе ЭСК и ИПСК связаны с неполным созреванием и функциональной недостаточностью *in vitro*  $\beta$ -клеток, их подверженностью иммунным реакциям и риском образования тератом [27]. Данные об эффективности терапии на основе

МСК неоднозначны. В исследовании Carlsson PO и соавт. (2014 г.) использование МСК продемонстрировало свою безопасность и сопоставимую с плацебо эффективность в достижении гликемического контроля [28]. В исследовании Izadi M и соавт. (2022 г.) было доказано, что аутологичная трансплантация МСК безопасна и эффективна, особенно у пациентов с недавно диагностированным СД1 и частыми эпизодами гипогликемии [26]. Тем не менее, потенциальная канцерогенность МСК в долгосрочной перспективе не исключена полностью, с чем связаны опасения по поводу их клинического использования [27]. Некоторые авторы отмечают, что на сегодняшний день наиболее обнадеживающие результаты были получены при аутологичной трансплантации ГСК [27, 29].

Результаты ряда исследований показали, что высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией ГСК (ВИСТ-АТГСК) является достаточно эффективным методом лечения тяжелых аутоиммунных заболеваний (АИЗ). Чаще всего процедура ВИСТ-АТГСК используется у пациентов с рассеянным склерозом, системной склеродермией, болезнью Крона, системной красной волчанкой, СД1 [30]. В результате проведения ВИСТ-АТГСК снижается активность иммунной системы против собственных  $\beta$ -клеток ПЖ [31]. Своевременное прекращение деструкции  $\beta$ -клеток обеспечивает сохранение эндокринной функции ПЖ, что позволяет достичь полной независимости от введения экзогенного инсулина на неопределенный период, таким образом развивается ремиссия СД1 [32].

По данным исследования The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), выявлено снижение риска микрососудистых осложнений у пациентов с СД1 с более высокими уровнями С-пептида и пережившим фазу «медового месяца» [33]. Можно предположить аналогичный эффект от длительного периода независимости от инсулина после ВИСТ-АТГСК, что может способствовать достижению удовлетворительного гликемического контроля и замедлению развития отдаленных осложнений. Применение ВИСТ-АТГСК может быть экономически выгоднее, чем длительное применение инсулинотерапии, использование средств контроля гликемии и дальнейшего лечения осложнений СД1 [34].

Процедура ВИСТ-АТГСК включает в себя 8 основных этапов [35].

- 1. Мобилизация ГСК** — стимуляция выхода CD34+ (стволовых клеток) из костного мозга в периферический кровоток с целью последующего афереза. Производится с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в сочетании с циклофосфамидом (ЦФ). Эффективность мобилизации ГСК зависит от возраста пациентов и индивидуальных особенностей, включая функционирование костного мозга.
- 2. Лейкаферез/аферез** — забор из периферической крови CD34+ клеток, осуществляемый аппаратным способом с использованием сепаратора клеток крови.
- 3. Криоконсервация трансплантата** — хранение ГСК в жидком азоте с добавлением диметилсульфоксида (криопротектора) на время проведения кондиционирования или перерыва в лечении.

4. **Режим кондиционирования (РК)** — проведение высокодозной иммуносупрессивной терапии с целью деплеции (удаления) аутореактивных Т- и В-лимфоцитов. РК продолжается от 4 до 7 дней и отличается по интенсивности, что определяет эффективность и безопасность лечения. Наиболее часто при АИЗ используется РК, включающий Циклофосфамид+Анти-тимоцитарный глобулин (ЦФ+АТГ). Однако вопрос выбора РК при СД1 остается открытым.
5. **АТГСК** — размораживание и инфузия ауотрансплантата (через центральный венозный катетер). В среднем процедура занимает до 30 минут. Целью переливания аутологичных ГСК является быстрое восстановление пула наивных иммунокомпетентных клеток и сокращение периода цитопении.
6. **Иммунотерапия** — дополнительное удаление Т-лимфоцитов, содержащихся в трансплантате. С этой целью используется АТГ, который также обладает иммуномодулирующим действием за счет увеличения экспансии Т-регуляторных лимфоцитов (T-reg), что положительно влияет на процессы иммунологической толерантности [36]. Важно отметить, что использование глюкокортикостероидов для профилактики нежелательных реакций иммунотерапии недопустимо при СД1, так как они обладают цитотоксичностью в отношении островковых клеток ПЖ [37].
7. **Период цитопении** — период, который характеризуется низким уровнем клеток крови, в связи с чем пациенты изолируются в палаты, оснащенные воздушными фильтрами, и получают антибактериальную, противовирусную и антимикотическую профилактику, а при необходимости — гемотранфузионную поддержку.
8. **Восстановление гемопоэза** — этап достижения устойчивого гемопоэза и референтных значений содержания клеток в периферической крови, возможно дополнительное введение Г-КСФ для сокращения периода цитопении.

#### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДА ВИСТ-АТГСК ПРИ СД1

СД1 является органоспецифическим АИЗ с преимущественным вкладом в его развитие нарушений клеточного иммунитета. Роль аутоантител в патогенезе СД1 вторична, но важна для клинической диагностики. Все АИЗ имеют общие иммунопатологические механизмы: под воздействием триггерных факторов окружающей среды (инфекции, курение, стресс и пр.) происходит дисрегуляция иммунной системы, и реализуется генетическая предрасположенность к АИЗ [38]. При СД1 развивается селективная аутоиммунная деструкция β-клеток ПЖ цитотоксическими Т-лимфоцитами, в результате чего возникает прогрессирующая потеря β-клеток и недостаточность секреции инсулина (инсулинопения) [39].

ВИСТ-АТГСК опосредует иммунную реконституцию («перезагрузку» иммунной системы), что ведет к предотвращению прогрессирования АИЗ. Метод рассчитан на снижение или полное подавление аутоагрессии при элиминации большей части аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов за счет ВИСТ. Восстановление иммунной толерантности происходит популяцией «наивных» лимфоцитов при трансфузии ауотрансплантата (АТГСК) [40].

Таким образом, применение ВИСТ-АТГСК обосновано и потенциально эффективно в лечении СД1. Наилучший клинический прогноз наблюдается при проведении процедуры в период с достаточным количеством сохранных β-клеток ПЖ [41–42].

Возможные инфекционные, аллергические и токсические осложнения раннего периода ВИСТ-АТГСК известны, подвержены активному скринингу и лечению. Инфекционные осложнения развиваются практически во всех случаях, часто обусловлены реактивацией персистирующих в организме возбудителей и подвержены профилактике: санация очагов хронической инфекции до проведения процедуры и пребывание в условиях асептической палаты во время проведения ВИСТ-АТГСК. Инфекционные осложнения купируются с помощью антибактериальной, антимикотической и противовирусной терапии [43–44].

При иммунотерапии могут возникать аллергические реакции вплоть до сывороточной болезни, риск которых уменьшается при низкой скорости инфузии АТГ, предварительном приеме антигистаминных препаратов, парацетамола. В результате ВИСТ-АТГСК можно ожидать органные поражения: кардиотоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность, поражение желудочно-кишечного тракта, кожи и ее придатков (алопеция) [45].

Отдаленные осложнения ВИСТ-АТГСК при АИЗ изучены недостаточно, в связи с чем важна динамическая оценка состояния здоровья пациента после трансплантации. В результате ВИСТ-АТГСК существует риск развития вторичных АИЗ. Наиболее часто (в 3–4% случаев выполнения ВИСТ-АТГСК) описывают поражение щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса). Продемонстрировано отрицательное влияние данного метода лечения на репродуктивную систему мужчин и женщин, однако снижение фертильности ассоциировано со старшим возрастом. По литературным данным, для женщин старше 45 лет риск наступления аменореи с переходом в постменопаузу составляет 65%. Для профилактики бесплодия возможно рассмотрение процедуры криоконсервации половых клеток или эмбрионов перед ВИСТ-АТГСК.

Вместе с тем безопасность ВИСТ-АТГСК продемонстрирована во многих клинических испытаниях, а летальность, ассоциированная с терапией, составляет менее 1% [46].

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВИСТ-АТГСК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СД1

Европейской группой трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation — EBMT) была создана единая база данных, включающая информацию о пациентах, перенесших аутологичную и аллогенную трансплантацию ГСК. По данным Группы по лечению АИЗ в регистре Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (Autoimmune Diseases Working Party (ADWP)), частота АТГСК при АИЗ с каждым годом увеличивается, в настоящее время насчитывается более 3000 аутологичных трансплантаций при различных аутоиммунных патологиях. Так как аллогенная ГСК ассоциирована с большим

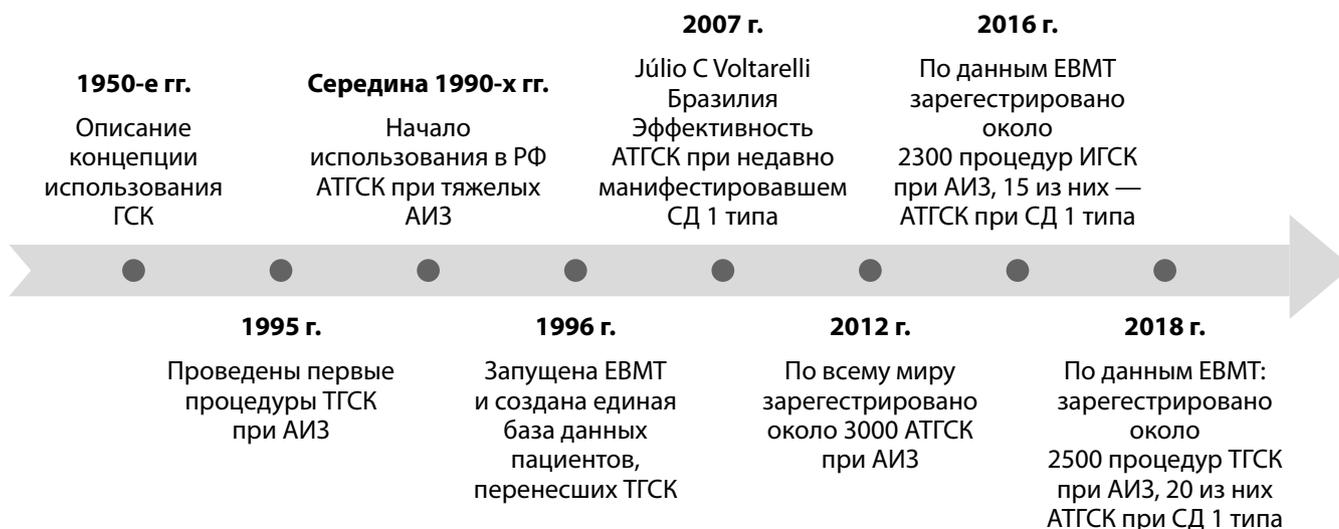


Рисунок 1. Развитие метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях.

**Примечание:** ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутологичная, аллогенная, сингенная); АТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; АИЗ — аутоиммунные заболевания.

числом осложнений в сравнении с аутологичной ТГСК, ее применение оправдано только когда потенциальная польза значительно превышает риск [44].

Значимые этапы разработки метода ТГСК представлены на рис. 1.

В РФ метод ВИСТ-АТГСК используется при тяжелых АИЗ с середины 90-х [47–48]. Впервые метод ВИСТ-АТГСК для лечения СД1 был применен в Бразилии в 2007 г. Voltarelli и соавт. продемонстрировали обнадеживающие результаты в ходе проспективного исследования, которые были позднее подтверждены во всем мире [49–53]. В течение последних 15 лет исследования подтверждают, что ВИСТ-АТГСК является перспективным, эффективным терапевтическим подходом в отношении достижения временной инсулинонезависимости и улучшения гликемического контроля пациента с СД1 [54–55].

В табл. 1 приведены основные результаты исследований ВИСТ-АТГСК при СД1 с различными периодами наблюдения и критериями включения пациентов. Во всех приведенных исследованиях использовался одинаковый РК: ЦФ в суммарной дозе 200 мг/кг + АТГ (кроличий) в суммарной дозе 4,5 мг/кг. Во всех исследованиях зафиксирован период ремиссии СД1, определяемый как полная инсулинонезависимость на определенный срок. Отмечено значимое снижение необходимых доз экзогенного инсулина у пациентов, не достигших полной инсулинонезависимости, и у пациентов, вернувшихся к инъекциям после прекращения ремиссии. В результате ВИСТ-АТГСК зафиксировано снижение уровня  $HbA_{1c} < 7\%$  минимум на 6 месяцев, нарастание уровня С-пептида и снижение уровня антител к GAD.

В завершённых исследованиях эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК у больных СД1 отмечается неоднородность полученных результатов, что может быть обусловлено влиянием различных факторов: разными критериями включения пациентов и сроками наблюдения.

В исследовании 3 (E. Snarski, 2016) отмечен один летальный исход, связанный с сепсисом от синегнойной

палочки [57]. Из осложнений ВИСТ-АТГСК в указанных исследованиях наиболее часто встречались бактериальные и грибковые инфекции. Так, из всех 283 пациентов, включенных в указанные исследования, пневмонии зафиксированы у 5 человек (1,8%), другие инфекционные осложнения — у 7 человек (2,5%).

В исследованиях 4 и 6–9 среднее время инсулинонезависимости было больше, чем в других исследованиях, что может быть связано с более низким средним возрастом включенных пациентов. В исследовании 5 при молодом среднем возрасте пациентов (17,5 лет) отмечен небольшой период независимости от инсулина (12 мес), что может быть обусловлено включением пациентов с большой длительностью СД1 — до 6 мес [59].

Следует отметить, что в большинстве исследований в качестве первичной конечной точки и критерия эффективности ВИСТ-АТГСК выбран период инсулинонезависимости. Но снижение дозы инсулина, снижение уровня  $HbA_{1c}$ , лучший гликемический контроль наблюдались и после окончания периода инсулинонезависимости. Оценка вариабельности гликемии до и после ВИСТ-АТГСК в ранее выполненных исследованиях не проводилась.

Наиболее важным предиктором успешной трансплантации является высокий уровень С-пептида в крови. Диабетический кетоацидоз в анамнезе, как маркер выраженного секреторного дефицита, относится к предиктору неудачи. Высокая аутореактивность цитотоксических Т-лимфоцитов и высокий уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) до проведения ВИСТ-АТГСК ассоциированы с меньшей продолжительностью ремиссии. Выявление более чем одного вида аутоантител к клеткам ПЖ в разных исследованиях оказывало разнонаправленное влияние на эффективность процедуры. Модель пациента с потенциально наибольшей пользой от ВИСТ-АТГСК: пациент с СД1, диагностированным не более чем за 6 недель до выполнения процедуры, без диабетического кетоацидоза в анамнезе, с высоким уровнем С-пептида [32].

Выявлена отрицательная корреляция возраста на момент ТГСК, а также уровня ФНО- $\alpha$  и периода инсулинонезависимости. Наибольший период инсулинонезависимости

Таблица 1. Основные исследования эффективности и безопасности аутологичной трансплантации гемопозитических стволовых клеток при сахарном диабете 1 типа

№	Средний возраст. Особенности выборки	Время от дебюта СД1	Исходные показатели	Количество пациентов	Пациенты с ДКА	% пациентов, достигших инсулино-независимости	Максимальный период инсулино-независимости	Среднее время инсулино-независимости	Среднее время от ТТСК до прекращения введения инсулина	Показатели после ТТСК	Тяжелые осложнения	Источник
1	19,2 года (14–31)	До 6 нед	HbA <sub>1c</sub> — 7,86±1,38%. С-пептид — 0,4±0,3 нг/мл, С-пептид стим. — 1,3±1,0 нг/мл	15	0	93%	35 мес	16,2 мес	1,7 дней (-3–610)	HbA <sub>1c</sub> <7%; С-пептид — 1,9±1,1 нг/мл; С-пептид стим. — 4,5±3,7 нг/мл через 24 мес	Двусторонняя пневмония — 1	Voltarelli, 2007 [49]
2	25,8 года (19–32) До — получали плазмаферез. После — получали Акарбозу	До 6 нед	HbA <sub>1c</sub> — 12,33±2,87%; С-пептид — 0,71±0,63 нг/мл, С-пептид стим. — 1,55±1,26 нг/мл	8	0	100%	15 мес	6 мес	24 дня (6–60)	HbA <sub>1c</sub> через 6 мес. — 6,23±0,74%; С-пептид через 6 мес. — 1,35±0,53 нг/мл, С-пептид стим. через 6 мес. — 2,55±0,54 нг/мл	0	Snarski E, 2011 [56]
3	26,5 года (18–34) До — получали плазмаферез	До 6 нед	HbA <sub>1c</sub> — до 10,9%; С-пептид — 0,6 нг/мл, С-пептид стим. — 1,4 нг/мл	23	0	87%	80 мес	31 мес	До 9 мес	HbA <sub>1c</sub> — 5,9% через 1 год; 7,1% через 4 года; С-пептид — 1,2 нг/мл, 0,98 нг/мл через 1 и 4 года; С-пептид стим. — 2,8 нг/мл, 2,3 нг/мл через 1 и 4 года	2 случая сепсиса (1 с летальным исходом)	E Snarski, 2016 [57]
4	18,4 года (13–31) 2 получали ГКС	До 6 нед	HbA <sub>1c</sub> — 8,4±1,5%; AUC С-пептида стим. 225,0±75,2 нг/мл	23	2	87%	100 мес	43 мес	2 дня (6–34)	HbA <sub>1c</sub> — 5,5%; AUC С-пептида стим. 728,1±144,4 нг/мл через 36 мес.	Двусторонняя внутрибольничная пневмония — 2	Carlos EB Couri, 2009 [50, 58]

Продолжение таблицы 1

№	Средний возраст, Особенности выборки	Время от дебюта СД1	Исходные показатели	Количество пациентов	Пациенты с ДКА	% пациентов, достигших инсулино-независимости	Максимальный период инсулино-независимости	Среднее время инсулино-независимости	Среднее время от ТТСК до прекращения введения инсулина	Показатели после ТТСК	Тяжелые осложнения	Источник
5	17,5 года (14–25)	До 6 мес	HbA <sub>1c</sub> — 9,8%; С-пептид — 0,42 нг/мл	9	0	66%	12 мес	12 мес	-	HbA <sub>1c</sub> <7,0%; с-пептид 0,61 нг/мл через 12 мес	4 случая бакт. инфекции, 1 — кандидоз вульвовагинальный	Zhang X, 2012 [59]
6	17,6 года (14–27)	До 26 нед	HbA <sub>1c</sub> — 10,1±3,1%; С-пептид стим. 2,1±0,9 нг/мл	28	11	53,6%	42 мес	24 мес	Снижение дозы в течение 1 мес		0	Weiqiong Gu, 2012 [60]
7	18,3 года (11–30)	До 26 мес	HbA <sub>1c</sub> — 10,6±2,5%, С-пептид стим. 2,07±0,85 нг/мл	20	6	70%	48 мес	20 мес	-	HbA <sub>1c</sub> — 6,1±0,7%, С-пептид стим. 4,36±2,25 нг/мл через 3 мес	0	B Gu, 2017 [61]
8	13,7 года (8–20)	До 12 мес	HbA <sub>1c</sub> — 9,1±3,6%, С-пептид стим. 494±338 пмоль/л	13	10	23% (2 пациента с ДКА)	48 мес	30 мес	Снижение дозы в течение 3 мес		0	Lirong Li, 2012 [51]
9	19,3 года (12–35)	До 6 нед	HbA <sub>1c</sub> — 7,9±1,4%, С-пептид стим. 0,441±0,346 нг/мл	14	0	71%	48 мес	48 мес	-	HbA <sub>1c</sub> — 6,3±1,6%, С-пептид стим. 2,43±1,5 нг/мл	Двусторонняя внутрибрюшная пневмония — 2	De Oliveira, 2012 [62]
10	19,3 года (12–35)	До 6 нед	HbA <sub>1c</sub> — 7,2±2,6%, С-пептид стим. 3,46±1,44 нг/мл	128	0	55%	32 мес	14 мес	-		ДКА — 1; Неуточненное поражение почек — 1	Hang Xiang, 2015 [52]
11	21 год ДКА с комой	До 1 нед	HbA <sub>1c</sub> >12,0%	1	1	100%	70 мес	70 мес	1 мес	HbA <sub>1c</sub> <6,0% через 60 мес	0	S Shen, 2012 [63]
12	28 лет До — получал плазмаферез	До 4 нед	HbA <sub>1c</sub> — 13,8%; С-пептид стим. — 0,6 нг/мл	1	0	100%	5 мес	5 мес	1 мес	HbA <sub>1c</sub> — 5,2%; С-пептид стим. — 4,14 нг/мл через 3 мес.	0	E Snarski, 2009 [64]

СД — сахарный диабет; ДКА — диабетический кетоацидоз; ГКС — глюкокортикостероиды; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; AUC — площадь под кривой (area under curve); ТТКС — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

наблюдался у пациентов моложе 16 лет, при уровне С-пептида >1,5 нг/мл, уровне ФНО- $\alpha$  <3,5 пг/мл. Достоверно неизвестно влияние HLA-генотипа пациента на эффект ВИСТ-АТГСК [52]. В ряде исследований рассматривают возникновение респираторного заболевания как фактор завершения периода инсулинонезависимости. Неизученными остаются вопросы продления ремиссии, например, с помощью применения инкретинов в посттрансплантационном периоде для предотвращения рецидива СД1 [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время активно изучаются принципиально новые подходы к профилактике и лечению СД1. Методика ВИСТ-АТГСК является одним из методов лечения, приводящих к временной, иногда очень длительной, ремиссии СД1. По эффективности предупреждения сосудистых осложнений у лиц с СД1 ВИСТ-АТГСК сравнима со строгим контролем гликемии, достигнутым многократными инъекциями или непрерывной подкожной инфузией инсулина, которые также имеют определенные риски и являются серьезным бременем для пациентов.

В настоящее время актуальным является определение критериев отбора пациентов для более высокой

эффективности терапии и предупреждения возможных осложнений. ВИСТ-АТГСК может стать многообещающей терапевтической стратегией, позволяющей в комбинации с другими видами лечения сделать важный шаг к персонализированной терапии СД1.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Участие авторов.** Черная М.Е. — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование текста; Халимов Ю.Ш. — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование текста; Нерсесян А.А. — сбор и обработка литературного материала, написание текста; Орловская А.Д. — обработка литературного материала, написание текста; Лискер А.В. — концепция и дизайн обзора; Полушин А.Ю. — концепция и дизайн обзора, редактирование текста; Залялов Ю.Р. — концепция и дизайн обзора; Волкова А.Р. — концепция и дизайн обзора, редактирование текста; Кулагин А.Д. — концепция и дизайн обзора.

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

- Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [cited 2023 May 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
- Tuomilehto J, Ogle GD, Lund-Blix NA, Stene LC. Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2020;17(Suppl 1):198-209. doi: <https://doi.org/10.17458/per.vol17.2020.tol.epidemiologychildtype1diabetes>
- Pang H, Luo S, Xiao Y, et al. Emerging Roles of Exosomes in T1DM. *Front Immunol.* 2020;11:593348. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.593348>
- 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. [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>
- Kulzer B. Körperliche und psychische Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus [Physical and psychological long-term consequences of diabetes mellitus]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2022;65(4):503-510. doi: <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03517-y>
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2014;383(9911):69-82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- Willcox A, Gillespie KM. Histology of Type 1 Diabetes Pancreas. *Methods Mol Biol.* 2016; 1433:105-117. doi: [https://doi.org/10.1007/9781280128017\\_287](https://doi.org/10.1007/9781280128017_287)
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (10-й выпуск). Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // *Сахарный диабет.* — 2021. — №15 — С. 1-221. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY (10th edition). *Diabetes mellitus.* 2021;24(15):1-221. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM1280>
- Wu FL, Wu EC, Chang YC, et al. Factors Affecting the Ability of People With Diabetes to Avoid Hypoglycemia. *J Nurs Res.* 2018;26(1):44-51. doi: <https://doi.org/10.1097/JNR.0000000000000198>
- Lombardo C, Perrone VG, Amorese G, et al. Update on pancreatic transplantation on the management of diabetes. *Minerva Med.* 2017;108(5):405-418. doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05224-7>
- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2014;37(7):2034-2054. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1140>
- fda.gov [Internet]. Lantidra [updated 2023 July 08; cited 2023 July 08]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/lantidra>
- Yeh CC, Wang LJ, McGarrigle JJ, et al. Effect of Manufacturing Procedures on Human Islet Isolation from Donor Pancreata Standardized by the North American Islet Donor Score. *Cell Transplantation.* 2017;26(1):33-44. doi: <https://doi.org/10.3727/096368916X692834>
- Couri CEB, Malmegrim KCR, Oliveira MC. New Horizons in the Treatment of Type 1 Diabetes: More Intense Immunosuppression and Beta Cell Replacement. *Front Immunol.* 2018;9:1086. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01086>
- Perdigoto AL, Preston-Hurlburt P, Clark P, et al. Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. *Diabetologia.* 2019;62(4):655-664. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4786-9>
- Guglielmi C, Williams SR, Del Toro R, Pozzilli P. Efficacy and safety of oteelixumab use in new-onset type 1 diabetes mellitus. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(6):841-846. doi: <https://doi.org/10.1080/14712598.2016.1180363>
- Rigby MR, Harris KM, Pinckney A, et al. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients. *J Clin Invest.* 2015;125(8):3285-3296. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI81722>
- Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: follow-up 1 year after cessation of treatment. *Diabetes Care.* 2014;37(4):1069-1075. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0604>

19. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and  $\beta$ -cell function: two-year results. *Diabetes Care*. 2014;37(2):453-459. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0626>
20. fda.gov [Internet]. FDA Approves First Drug That Can Delay Onset of Type 1 Diabetes [updated 2022 November 17; cited 2022 November 18]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-can-delay-onset-type-1-diabetes>
21. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586]. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603-613. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902226>
22. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583):eabc8980. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc8980>
23. Tucker ME. With Type 1 Diabetes Delay Possible, Focus Now on Screening [Internet]. Medscape [updated 2022 November 30; cited 2022 December 1] Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/984748>
24. Zhao Y, Jiang Z, Zhao T, et al. Reversal of type 1 diabetes via islet  $\beta$  cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. *BMC Med*. 2012;10:3. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-3>
25. Loretelli C, Assi E, Seelam AJ, et al. Cell therapy for type 1 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(8):887-897. doi: <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1748596>
26. Izadi M, Sadr Hashemi Nejad A, Moazenchi M, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):264. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02941-w>
27. Loretelli C, Assi E, Seelam AJ, et al. Cell therapy for type 1 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(8):887-897. doi: <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1748596>
28. Carlsson PO, Schwarcz E, Korsgren O, Le Blanc K. Preserved  $\beta$ -cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells. *Diabetes*. 2015;64(2):587-92. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0656>
29. Carroll KR, Katz JD. Restoring tolerance to  $\beta$ -cells in Type 1 diabetes: Current and emerging strategies. *Cell Immunol*. 2022;380:104593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2022.104593>
30. Alexander T, Greco R. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(7):1055-1062. doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01702-w>
31. Fiorina P, Voltarelli J, Zavazava N. Immunological applications of stem cells in type 1 diabetes. *Endocr Rev*. 2011;32(6):725-754. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2011-0008>
32. Van Megen KM, van 't Wout ET, Forman SJ, Roep BO. A Future for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Type 1 Diabetes. *Front Immunol*. 2018;9:690. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00690>
33. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med*. 1998;128(7):517-523. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-7-199804010-00001>
34. Snarski E, Szmurlo D, Halaburda K, et al. An economic analysis of autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in the treatment of new onset type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2015;52(5):881-888. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0724-1>
35. Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А., и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы). // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. — 2021. — Т.28. — №4 — С. 9–21. [Polushin AYu, Zalyalov YuR, Totolyan NA, et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):9–21. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21>
36. Kitagawa Y, Sakaguchi S. Molecular control of regulatory T cell development and function. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:64-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.10.002>
37. Weinhaus AJ, Bhagroo NV, Brelje TC, Sorenson RL. Dexamethasone counteracts the effect of prolactin on islet function: implications for islet regulation in late pregnancy. *Endocrinology*. 2000;141(4):1384-1393. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.141.4.7409>
38. Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. Основы иммунопатогенеза аутоиммунных тиреопатий и сахарного диабета 1 типа // *Доктор.Ру*. — 2019. — Т. 159. — №4 — С. 49–53. [Nuralieva NF, Yukina MYu, Troshina EA. Basic Immunopathogenic Mechanisms of Autoimmune Thyroid Disorders and Type 1 Diabetes Mellitus. *Doctor.Ru*. 2019;4(159): 49–53. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-159-4-49-53>
39. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):635-650. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0254-y>
40. Malmegrim KCR, Lima-Júnior JR, Arruda LCM, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Diseases: From Mechanistic Insights to Biomarkers. *Front Immunol*. 2018;9:2602. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02602>
41. Karnell FG, Lin D, Motley S, et al. Reconstitution of immune cell populations in multiple sclerosis patients after autologous stem cell transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2017;189(3):268-278. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12985>
42. Massey JC, Sutton IJ, Ma DDF, Moore JJ. Regenerating Immunotolerance in Multiple Sclerosis with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Front Immunol*. 2018;9:410. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00410>
43. Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А., и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: перспективы снижения рисков // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2022. — Т. 16. — № 3. — С. 53–64. [Polushin AYu, Zalyalov YuR, Totolyan NA, et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: approaches to risk management. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(3): 53–64. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.7>
44. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(2):283-306. doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0684-0>
45. Давыдова И.Ю., Валиев Р.К., Карселадзе А.И., и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. — 2022. — Т.12. — №3s2. — С.229–239. [Davydova IYu, Valiev RK, Karseladze AI, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniyu pogranychykh opukholei yaichnikov. *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*. 2022;12(3s2):229-239. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-229-239>
46. Burt RK, Loh Y, Pearce W, et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA*. 2008;299(8):925-936. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.299.8.925>
47. Сизикова С.А., Лисуков И.А., Кулагин А.Д., и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях // *Терапевтический архив*. — 2002. — Т. 74. — №7. — С. 22-26. [Sizikova SA, Lisukov IA, Kulagin AD, et al. Vysokodoznaya immunosuppressivnaya terapiya s autologichnoi transplantatsiei stvolovykh krovetvornykh kletok pri autoimmunnykh zabolovaniyakh. *Terapevticheskii arkhiv*. 2002;74(7):22-26. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-229-239>
48. Шевченко Ю.Л., Новик А.А., Кузнецов А.Н., и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования российской кооперативной группы клеточной терапии // *Неврологический журнал*. — 2008. — Т. 13. — №2. — С. 11-18. [Shevchenko YL, Novik AA, Kuznetsov AN, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis: the results of the investigations carried out by russian cooperative group of cellular therapy. *Neurological journal*. 2008;13(2):11-18. (In Russ).]

49. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2007;297(14):1568-1576. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.297.14.1568>
50. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1573-1579. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.470>
51. Li L, Shen S, Ouyang J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation modulates immunocompetent cells and improves  $\beta$ -cell function in Chinese patients with new onset of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1729-1736. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2188>
52. Xiang H, Chen H, Li F, et al. Predictive factors for prolonged remission after autologous hematopoietic stem cell transplantation in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Cytotherapy*. 2015;17(11):1638-1645. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.07.006>
53. Cantú-Rodríguez OG, Lavalle-González F, Herrera-Rojas MÁ, et al. Long-Term Insulin Independence in Type 1 Diabetes Mellitus Using a Simplified Autologous Stem Cell Transplant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2141-2148. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2776>
54. Ye L, Li L, Wan B, et al. Immune response after autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):90. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0542-1>
55. Zhang J, Hu M, Wang B, et al. Comprehensive assessment of T-cell repertoire following autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of type 1 diabetes using high-throughput sequencing. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1229-1237. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12728>
56. Snarski E, Milczarczyk A, Torosian T, et al. Independence of exogenous insulin following immunoablation and stem cell reconstitution in newly diagnosed diabetes type I. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(4):562-566. doi: <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.147>
57. Snarski E, Milczarczyk A, Hałaburda K, et al. Immunoablation and autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of new-onset type 1 diabetes mellitus: long-term observations. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(3):398-402. doi: <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.294>
58. Malmegrim KC, de Azevedo JT, Arruda LC, et al. Immunological Balance Is Associated with Clinical Outcome after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Type 1 Diabetes. *Front Immunol*. 2017; 8:167. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00167>
59. Zhang X, Ye L, Hu J, et al. Acute response of peripheral blood cell to autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetic patient. *PLoS One*. 2012;7(2): e31887. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031887>
60. Gu W, Hu J, Wang W, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis influences complete remission after treatment with hematopoietic stem cell transplantation in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1413-1419. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-2161>
61. Gu B, Miao H, Zhang J, et al. Clinical benefits of autologous haematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetes patients. *Diabetes Metab*. 2018;44(4):341-345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.12.006>
62. de Oliveira GL, Malmegrim KC, Ferreira AF, et al. Up-regulation of fas and fasL pro-apoptotic genes expression in type 1 diabetes patients after autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2012;168(3):291-302. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04583.x>
63. Shen S, Li L, Ouyang J, et al. Remission induced by autologous hematopoietic stem cell transplantation in one newly diagnosed type 1 diabetes patient with diabetic ketoacidosis: a case report. *J Diabetes*. 2012;4(4):359-361. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2012.00214.x>
64. Snarski E, Torosian T, Paluszewska M, et al. Alleviation of exogenous insulin requirement in type 1 diabetes mellitus after immunoablation and transplantation of autologous hematopoietic stem cells. *Pol Arch Med Wewn*. 2009;119(6):422-426

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Черная Мария Евгеньевна**, ассистент [**Maria E. Chernaya**, assistant]; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8 [address: 6-8 L'va Tolstogo street, 197022 St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6567-6990>; eLibrary SPIN: 7249-2681; e-mail: [mashaeworld@gmail.com](mailto:mashaeworld@gmail.com)

**Халимов Юрий Шавкатович**, д.м.н., профессор [Yuriy Sh. Khalimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; Scopus Author ID: 55531165300; eLibrary SPIN: 7315-6746

**Волкова Анна Ральфовна**, д.м.н., профессор [Anna R. Volkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>; Scopus Author ID: 57200116986; eLibrary SPIN: 4007-1288

**Лискер Анна Владимировна** [Anna V. Lisker, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4295-1202>; eLibrary SPIN: 3688-1505

**Нерсисян Артем Артурович**, студент [Artem A. Nersesyan, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-9915>

**Орловская Анастасия Дмитриевна**, клинический ординатор [Anastasiya D. Orlovskaya, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2574-6418>

**Полушин Алексей Юрьевич**, к.м.н., доцент [Alexey Yu. Polushin, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>; Scopus Author ID: 57195962540; eLibrary SPIN: 8123-7779

**Залялов Юрий Ринатович**, к.м.н. [Yuri R. Zalyalov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>; Scopus Author ID: 36497755400

**Кулагин Александр Дмитриевич**, д.м.н., доцент [Alexander D. Kulagin, MD, PhD, Associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>; ResearcherID: L-9795-2014; Scopus Author ID: 7003340367; eLibrary SPIN: 2667-4966

## ЦИТИРОВАТЬ:

Черная М.Е., Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Лискер А.В., Нерсисян А.А., Орловская А.Д., Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Кулагин А.Д. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток как метод иммунной профилактики сахарного диабета 1 типа: возможности и перспективы // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 277-286. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13089>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Chernaya ME, Khalimov YS, Volkova AR, Lisker AV, Nersesyan AA, Orlovskaya AD, Polushin AY, Zalyalov YR, Kulagin AD. Autologous hematopoietic stem cell transplantation as a method of immune prevention of type 1 diabetes mellitus: possibilities and prospects. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):277-286. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13089>

## СОЧЕТАНИЕ СЕМЕЙНОЙ ПАРЦИАЛЬНОЙ ЛИПОДИСТРОФИИ (СИНДРОМ ДАНИГАНА-КОББЕРЛИНГА) С САРКОИДОЗОМ ЛЕГКИХ



© Н.В. Фролкова<sup>1\*</sup>, Е.О. Кокшарова<sup>1</sup>, П.А. Васильев<sup>2</sup>, О.М. Смирнова<sup>1</sup>, М.В. Шестакова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва

Синдромы липодистрофии — это гетерогенная группа крайне редких, наследственных или приобретенных заболеваний, которые характеризуются полной или частичной потерей подкожной жировой клетчатки (ПЖК) или неправильным ее перераспределением. Распространенность липодистрофий оценивается как 1:1 000 000 населения, в настоящее время в литературе описано около 1000 случаев.

Саркоидоз — мультисистемное заболевание, характеризующееся образованием неказеифицирующих эпителиоидно-клеточных гранул в пораженных тканях. Несмотря на большое количество проведенных исследований, этиология и патогенез саркоидоза все еще остаются неизвестными. Большинство исследователей ссылаются на возможный аутоиммунный или иммуноопосредованный генез заболевания.

В данной статье представлены уникальные клинические случаи сочетания двух редких заболеваний у одного пациента: саркоидоза и семейной парциальной липодистрофии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** саркоидоз; наследственные липодистрофии; орфанные заболевания; семейная парциальная липодистрофия.

### COMBINATION OF FAMILIAL PARTIAL LIPODYSTROPHY (DUNNIGAN-COBBERLING SYNDROME) WITH PULMONARY SARCOIDOSIS

© Nadezhda V. Frolkova<sup>1\*</sup>, Ekaterina O. Koksharova<sup>1</sup>, Peter A. Vasiluev<sup>2</sup>, Olga M. Smirnova<sup>1</sup>, Marina V. Shestakova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia

Lipodystrophy syndromes are a heterogeneous group of extremely rare, inherited or acquired disorders that are characterized by total or partial fat loss or its improper redistribution. The prevalence of lipodystrophies is estimated to be 1:1,000,000 in the population, with approximately 1,000 cases currently described in the literature.

Sarcoidosis is a multisystem disease of unknown etiology that is characterized by the formation of non-caseating epithelioid granulomas in the affected tissues. Despite the large number of studies, the etiology and pathogenesis of sarcoidosis still remain unknown. Most researchers allude to the possible autoimmune or immune-mediated genesis of the disease.

This article presents a series of unique clinical cases of a combination of two rare diseases in one patient: sarcoidosis and familial partial lipodystrophy.

**KEYWORDS:** sarcoidosis; inherited lipodystrophies; orphan diseases; familial partial lipodystrophy.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдромы липодистрофии — это гетерогенная группа крайне редких, наследственных или приобретенных заболеваний, которые характеризуются генерализованной (затрагивает почти все жировые депо тела) или парциальной (затрагивает только конечности, или верхнюю часть, или небольшие участки тела) потерей подкожной жировой клетчатки (ПЖК), а также неправильным ее перераспределением, при условии отсутствия предшествующего голодания или катаболического состояния [1–3]. Наследственные липодистрофии ассоциированы с наличием мутации в одном из генов, ответственных за адипогенез, дифференцировку и регуляцию апоптоза адипоцитов. Пациенты имеют предрасположенность к развитию метаболических осложнений, таких как сахарный диабет, гипертриглицеридемия, стеатоз печени, синдром поликистозных яичников и черный акантоз (acanthosis nigricans) [2, 3].

Саркоидоз — это мультисистемное воспалительное заболевание неустановленной этиологии, характеризующееся наличием неказеозных эпителиоидных гранул наряду со скоплением Т-лимфоцитов и макрофагов в пораженных органах [4, 6, 7]. В дополнение к генетической предрасположенности такие триггеры, как инфекция, неорганические материалы и факторы окружающей среды, вероятно, играют определенную роль, что приводит к возможному развитию аутоиммунного ответа при этом заболевании [5]. Саркоидоз легких может сосуществовать с другими аутоиммунными заболеваниями, что предполагает возможность общего патогенеза и генетической предрасположенности [5].

В данной статье мы представляем уникальные клинические случаи пациентов с сочетанием двух орфанных заболеваний: саркоидоза и семейной парциальной липодистрофии (3 и 4 типов) (перечень редких (орфанных) заболеваний Минздрава России, от 06 февраля 2023 г.).



### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Ранее приведенный клинический случай был подробно описан Соркиной Е.Л. и соавт. [8].

**Пациентка К.**, 35 лет, с семейной парциальной липодистрофией 3 типа вследствие мутации p.R212Q в гене *PPARG* поступила в отделение терапии диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в июне 2022 г. с жалобами на боли в нижних конечностях, снижение остроты зрения, тяжесть в правом подреберье.

Из анамнеза известно, что раннее развитие нормальное, менархе с 13 лет, менструальный цикл нерегулярный.

С 20 лет отметила избыточный рост волос в области верхней губы, подбородка, спины, белой линии живота. В 23 года по поводу олигоменореи принимала комбинированный препарат этинилэстрадиола и дроспиренона в течение 6 месяцев. Впоследствии отметила появление множественных ксантом на ягодицах, спине, плечах, впервые были выявлены дислипидемия и гепатоспленомегалия.

С 25 лет пациентка наблюдалась в клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова по поводу синдрома поликистозных яичников (СПЯ) с инсулинорезистентностью (ИР), нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, отсутствия беременности в течение 2 лет половой жизни без предохранения.

В возрасте 25 лет с жалобами на боли в правом подреберье находилась на обследовании в гастроэнтерологическом отделении, где были впервые диагностированы неалкогольный стеатогепатит, хронический холецистит. Впоследствии при МР-спектроскопии печени (на базе ФГБУ РКНПК МЗ РФ) в двух объемах в 6 и 7 сегментах левой доли процентное содержание жировой ткани составило 38 и 56% соответственно (норма до 6,5%), что позволило верифицировать у пациентки жировой гепатоз. В то же время впервые диагностирована гиперинсулинемия (ИРИ — 20 мкЕд/мл при норме до 17 мкЕд/мл) и ИР (расчетный индекс инсулинорезистентности НОМА-IR 4,4, при норме до 2,7), дислипидемия (триглицериды до 10,35 ммоль/л), гиперурикемия [8]. Пациентке был (офф-лейбл) назначен метформин в суточной дозе 1000 мг с положительным эффектом.

С 26 лет отметила повышение АД максимально до 180/100 мм рт.ст., ЧСС до 100–110 уд/мин. Иницирована антигипертензивная терапия [8].

Впервые госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ в 2015 г. (28 лет), проведен пероральный глюкозотолерантный тест, диагностировано нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). При гормональном обследовании: лептин — 5,3 нг/мл (1,1–27,6); подтверждена гиперандрогения, исключен гиперкортицизм [8].

Обращал на себя внимание семейный анамнез пациентки.

- Отец, 56 лет — сахарный диабет (СД) с 54 лет (на инсулинотерапии), артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения, ревматоидный артрит, подагра.
- Двоюродная сестра отца, 54 года — СД 2 типа (СД2) с 2014 г., дислипидемия (триглицериды до 26 ммоль/л), ИБС: стабильная стенокардия напряжения, 3 ФК. В анамнезе 2 острых инфаркта ми-

окарда в 2009 и 2012 г. Атеросклероз аорты. Гипертрофия левого желудочка. Панкреонекроз в 2007 г. Гиперурикемия.

Впервые при осмотре было выявлено характерное перераспределение ПЖК по типу парциальной липодистрофии (липогипертрофии в области лица, шеи, надключичных областях, избыточное развитие в абдоминальной области (окружность талии — 86 см, бедер — 96 см), липодистрофии в области голени, бедер, ягодиц, живота (рис. 1)), наличие acanthosis nigricans в подмышечных областях (рис. 2), индекс массы тела (ИМТ)=27,5 кг/м<sup>2</sup>.

Учитывая данные осмотра и обследования, а также семейный анамнез по СД, у пациентки был заподозрен диагноз семейной парциальной липодистрофии.

В ФГБУ ЭНЦ проведен молекулярно-генетический анализ. В гене *PPARG* (NM\_001374266.1) был выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.635G>A в гетерозиготном положении, приводящий к миссенс-замене p.Arg212Gln. Аналогичный вариант был выявлен у отца пациентки и его двоюродной сестры (рис. 3). Изначально этот вариант расценивался как вариант неопределенного клинического значения, однако результаты сегрегационного анализа позволяют перевести его в вероятно-патогенный (критерии PM2, PM5, PP2, PP1, PP4) согласно рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG) от 2015 г. и руководству по интерпретации данных массового параллельного секвенирования [9].



**Рисунок 1.** Фенотип пациентки К. Красной стрелкой обозначены зоны липогипертрофии; черной — зоны липодистрофии (впервые опубликовано Соркина Е.Л. и соавт.) [8].

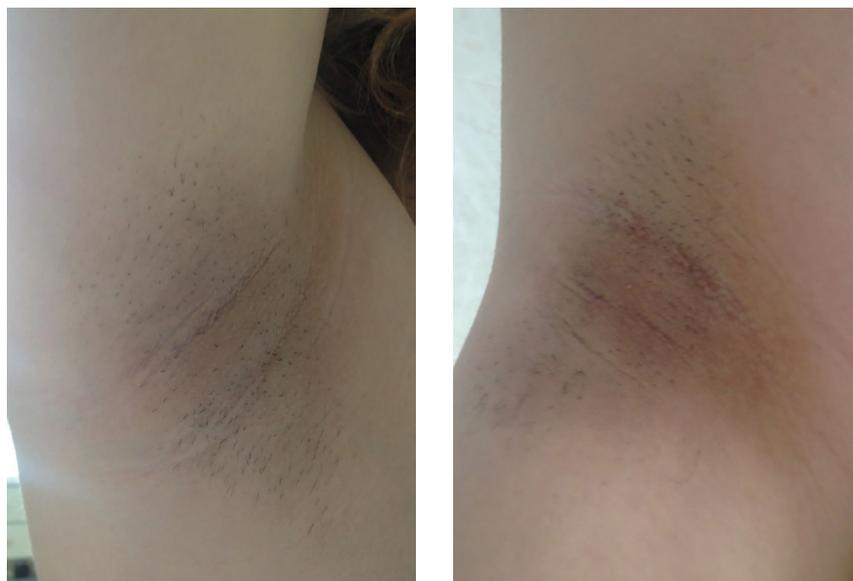


Рисунок 2. Acanthosis nigricans подмышечных впадин пациентки К. (впервые опубликовано Соркина Е.Л. и соавт.) [8].

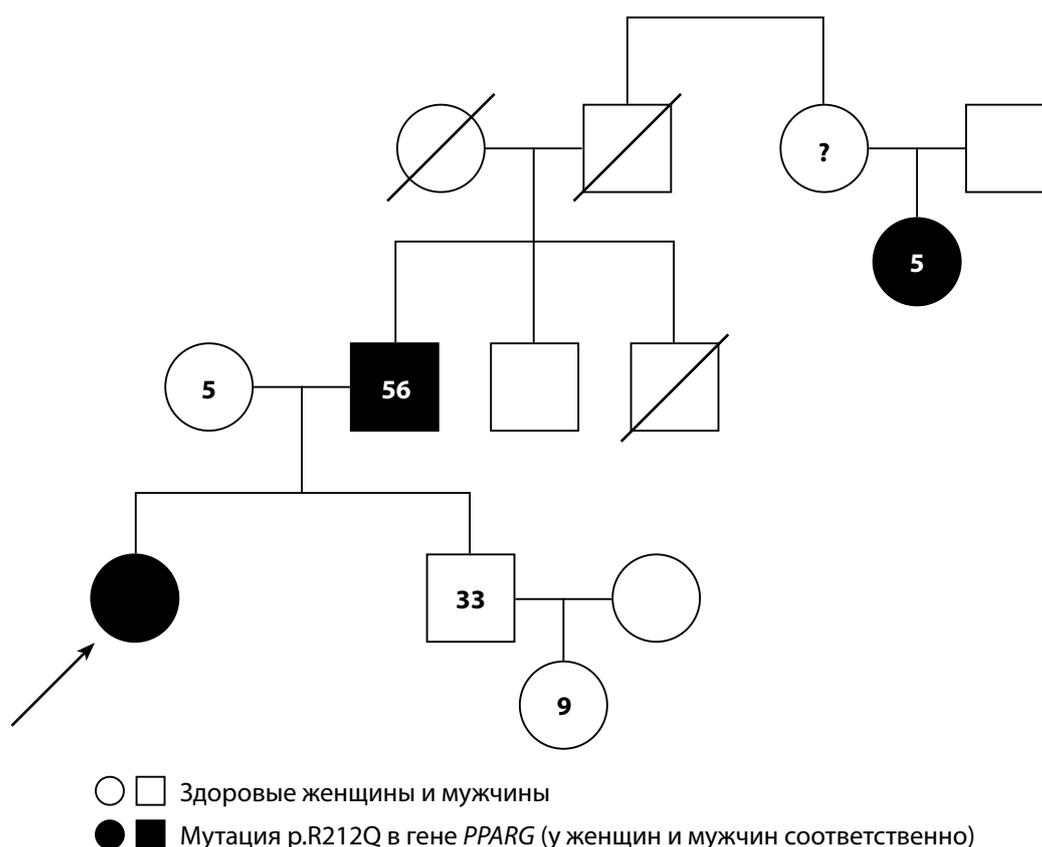


Рисунок 3. Генеалогическое древо пациентки К. (впервые опубликовано Соркина Е.Л. и соавт.) [8].

На основании полученных результатов впервые установлен диагноз «Семейная парциальная липодистрофия 3 типа». Учитывая отсутствие в 2015 г. препаратов для патогенетического лечения этого заболевания, было рекомендовано продолжить прием фенофибрата, метформина, соблюдение диеты со строгим ограничением жиров животного происхождения, легкоусвояемых углеводов, достаточным содержанием пищевых волокон. Рекомендованы регулярные физические нагрузки, как аэробные, так и анаэробные. На фоне лечения отмечалось снижение, но не нормализация уровней общего холестерина, холе-

стерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, нормализация показателей азотистого обмена.

С июня 2016 по август 2017 гг. пациентка участвовала в международном рандомизированном клиническом исследовании гипополипидемического препарата Воланесорсен для лечения гипертриглицеридемии. Воланесорсен — антисмысловой олигонуклеотид второго поколения, ингибирует синтез аполипопротеина С-III (ApoCIII) в печени путем связывания с иРНК ApoCIII [10]. ApoCIII играет решающую роль в метаболизме триглицеридов, ингибируя липопротеинлипазу и активность печеночной

липазы, а также контролируя биосинтез печеночных липопротеинов [10]. На фоне терапии пациентка отметила улучшение метаболических показателей, восстановление менструального цикла, однако применение исследуемого препарата было прекращено досрочно в связи с развитием нежелательных явлений (местных: выраженные гиперемии и аллергические реакции в местах инъекций и стойкой тромбоцитопенией).

После окончания участия в исследовании в августе 2017 г. (30 лет) пациентка отметила ухудшение состояния (боль в горле, острый ринит, одышка), в связи с чем была выполнена флюорография органов грудной клетки, выявлены признаки двусторонней диссеминации в легких. На КТ грудной полости: картина диссеминированного процесса в легких с увеличением всех групп внутригрудных лимфоузлов. Проведена биопсия легочной ткани, подтвердившая диагноз «саркоидоз легких», назначен метилпреднизолон 4 мг. Отметила прибавку массы тела на 10 кг. На фоне приема метформина показатели гликемии натощак и  $HbA_{1c}$  сохранялись в пределах нормальных значений. На контрольной МСКТ легких патологических изменений не выявлено. Со слов пациентки, диагноз саркоидоза не снят, дистанционно наблюдается у пульмонолога, принимает метилпреднизолон 2 мг ежедневно.

В декабре 2018 г. (31 год) при госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ от 12.2018 г. на фоне отмены метформина в течение недели повторно проведен пероральный глюкозотолерантный тест, по результатам которого установлен диагноз СД. Скорректирована сахароснижающая терапия: метформин с пролонгированным высвобождением 750 мг утром и вечером.

В 2020 и 2021 гг. — замершие беременности на сроке 2 месяцев.

На момент госпитализации в 2022 г. пациентка получала: метформин с пролонгированным высвобождением — 750 мг утром и вечером, аторвастатин — 10 мг, фенофибрат — 145 мг на ночь, бисопролол — 5 мг утром, метилпреднизолон — 2 мг утром.

*При осмотре:*

- гирсутизм (гирсутное число 18);
- неравномерное распределение ПЖК (без изменений по сравнению с 2015 г.) (рис. 2);
- умеренно выраженный acanthosis nigricans в области подмышечных впадин (рис. 3);
- рост 164 см, вес 73 кг, ИМТ=27,1 кг/м<sup>2</sup> (по сравнению с 27,5 кг/м<sup>2</sup> в 2015 г.);
- при пальпации печень увеличена, выступает на 1 см из-под края реберной дуги.

По данным проведенного обследования отмечалась удовлетворительная компенсация углеводного обмена ( $HbA_{1c}$  — 5,2%). Данных за наличие микро- и макрососудистых осложнений СД не получено. В биохимическом анализе крови сохранялась гипертриглицеридемия до 5,47 ммоль/л, гиперурикемия до 377,54 мкмоль/л. Повторно даны рекомендации по соблюдению диеты со строгим ограничением жиров животного происхождения, пуринов.

Проведен медицинский консилиум, принято решение: пациентке с диагнозом «семейная парциальная липодистрофия 3 типа» и выраженными ме-

таболическими осложнениями прогрессирующего характера с патогенетической целью необходимо назначение терапии рекомбинантным человеческим метионил-лептином.

Диагноз: «Семейная парциальная липодистрофия 3 типа вследствие мутации p.R212Q в гене *PPARG*. Липоатрофический сахарный диабет. Дислипидемия. Артериальная гипертензия 3 ст., риск ССО 4. Дисфункция яичников репродуктивного периода. Синдром поликистозных яичников. Гирсутизм. Неалкогольная жировая болезнь печени. Стеатогепатоз. Гиперурикемия. Мочекаменная болезнь: микролиты почек. Саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов, морфологически верифицированный, регрессирующее течение».

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

**Пациентка Д.,** 51 г., с семейной парциальной липодистрофией 4 типа (патогенный вариант в гетерозиготном состоянии с.1210-1delG в гене *PLIN1*) и множественными метаболическими осложнениями поступила в отделение терапии сахарного диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в августе 2023 г. с жалобами на снижение чувствительности в нижних конечностях, отек левой стопы, появление пигментных пятен на голенях.

Из анамнеза известно, что с подросткового возраста наблюдались изменения внешности, характерные для парциальной липодистрофии: мускулистые верхние и нижние конечности, липогипертрофии в области лица и шеи.

При обследовании по поводу вторичной аменореи в возрасте 20 лет выявлена дислипидемия за счет крайне высоких уровней триглицеридов (до 43 ммоль/л), специализированного обследования не проходила.

В 2000 г. (28 лет) перенесла панкреонекроз. Впоследствии — неоднократные госпитализации с обострением хронического панкреатита с частотой 2–3 раза в год.

В 2011 г. (в 39 лет) диагностирован СД2, инициирована пероральная сахароснижающая терапия; назначались комбинации различных групп пероральных сахароснижающих препаратов, но компенсация углеводного обмена не была достигнута. В 2017 г. назначена комбинированная сахароснижающая терапия (инсулин гларгин — 300 Ед/мл 35 Ед утром, 40 Ед вечером, дапаглифлозин — 10 мг вечером, метформин — 850–1000 мг вечером).

В апреле 2021 г. с жалобами на давящие боли в левой половине грудной клетки, не связанными с физической нагрузкой, госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ кардиологии», диагностирован 70% стеноз дистального сегмента огибающей артерии, 60% стеноз среднего и дистального сегмента артерии тупого края, окклюзия проксимального сегмента правой коронарной артерии. Учитывая малый диаметр огибающей артерии, хроническую окклюзию правой коронарной артерии, отсутствие типичных приступов стенокардии, рекомендована консервативная терапия (ацетилсалициловая кислота — 100 мг вечером, розувастатин — 40 мг, эзетимиб — 10 мг). В липидограмме отмечалось значительное повышение триглицеридов (до 33,31 ммоль/л), общего холестерина (8,75 ммоль/л), низкий уровень ЛПВП (0,66 ммоль/л).



Рисунок 4. Рентгенография легких пациентки Д.

В сентябре 2021 г. в связи с ранее выявленной гипертриглицеридемией инициирован плазмаферез 2 раза в месяц, на данный момент 1 раз в 3 недели.

Обращает на себя внимание семейный анамнез пациентки: мать — СД2, саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов; бабушка по материнской линии — СД2, бабушка по отцовской линии — ИБС. Фенотипически похожа на мать.

В ФГБУ «НМИЦ кардиологии» заподозрен диагноз семейной парциальной липодистрофии, рекомендовано генетическое исследование, которое было проведено в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» в марте 2023 г. В результате массового параллельного секвенирования кастомной панели из 60 генов был выявлен новый, ранее неопианный генетический вариант в гене перилипина *PLIN1*: NM\_002666.5: c.1210-1delG в гетерозиготном состоянии. Наличие данного генетического варианта было подтверждено с помощью прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. На основании критериев ACMG (2015 г.) и руководства по интерпретации данных массового параллельного секвенирования [9] данный вариант был оценен как патогенный (критерии PM2, PVS1, PP5, PP4). После чего был выставлен диагноз: «Семейная парциальная липодистрофия из-за патогенного варианта в гене перилипина-1 (*PLIN1*)».

Длительное время отмечалось повышение показателей АД, максимально — до 210/100 мм рт.ст. Постоянно принимала эналаприл — 2,5 мг на ночь, затем самостоятельно отменила в связи с тенденцией к гипотонии. На данный момент адаптирована к показателям АД

120/70 мм рт.ст. на фоне приема лерканидипина 10 мг утром.

В 2017 г. (в 45 лет) при обследовании по поводу длительно непроходящего кашля выявлен саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов. По данным рентгенографии легких от 08.2023 г. (рис. 4), легкие умеренно эмфизематозны, корни расширены, фиброзы, бронхолегочный рисунок деформирован, усилен по интерстициально-сосудистому типу, имеется увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Междолевая шварта справа. Со слов пациентки, она была консультирована пульмонологом, морфологическая верификация диагноза не требуется.

По данным УЗИ брюшной полости от 17.06.2023 г., визуализированы диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы; имеются эхографические признаки хронического панкреатита, дискинезии желчных путей.

В августе 2023 г. (51 г.) в связи с ухудшением общего самочувствия обратилась на консультацию в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», где была скорректирована сахароснижающая терапия: инсулин гларгин — 300 Ед/мл 80 Ед, дапаглифлозин — 10 мг вечером, метформин — 1000 мг утром и вечером, глимепирид — 2 мг утром. Гликированный гемоглобин, со слов пациентки, от июня 2023 г. — 14%.

На момент госпитализации в 2023 г. получала: аторвастатин — 80 мг вечером, омакор — 1000 мг утром и вечером, эзетимиб — 10 мг вечером. Попытки назначения фенофибратов приводили к обострению панкреатита.

При осмотре пациентки отмечались: атлетическое телосложение, выраженный мышечный слой на голенях, бедрах, верхних конечностях, перераспределение ПЖК в область живота, лица и шеи (рис. 5). Масса тела 53,7 кг. Рост 160 см. ИМТ=21,0 кг/м<sup>2</sup>.

По данным проведенного обследования отмечалась декомпенсация углеводного обмена (HbA<sub>1c</sub> — 11,2%, гликемия в течение дня до 27,7 ммоль/л), в связи с чем отменен препарат сульфонилмочевины, инициирована инсулинотерапия инсулином аспарт + никотинамид + аргинин по 15–20 Ед перед основными приемами пищи, остальная терапия продолжена в прежнем объеме. Проведено индивидуальное обучение пациентки принципам интенсифицированной инсулинотерапии.

За время госпитализации проведена оценка наличия и выраженности поздних осложнений СД. Данных за наличие диабетической ретинопатии не получено. Установлена стадия поражения почек, микроальбуминурия (ХБП С1А2), подтверждено наличие диабетической дистальной полинейропатии.

Регулярно получает сеансы плазмафереза на фоне постоянной гипополипидемической терапии.

Проведен консилиум, по результатам которого, учитывая наличие тяжелого, прогрессирующего орфанного заболевания, высокий риск осложнений, в том числе острого панкреатита и сердечно-сосудистых событий, для коррекции метаболических нарушений рекомендовано в связи с жизненной необходимостью назначение терапии аналогом лептина — метрелептином.

Диагноз: «Сахарный диабет вследствие семейной парциальной липодистрофии 4 типа. Нефропатия сложного генеза (диабетическая, гипертоническая, нарушение пуринового обмена), ХБП С1А2. Дистальная диабетическая полинейропатия, сенсорная форма. ИБС: безболевого ишемия миокарда. Атеросклероз коронарных артерий (стеноз 70% дистального сегмента ОА, 60% стеноз артерии тупого края, хроническая окклюзия проксимального сегмента ПКА). Атеросклероз БЦА (стеноз ОСА справа 40%). Нестенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Гипертоническая болезнь III стадии, риск ССО4. Неалкогольная жировая болезнь печени. Дислипидемия. Хронический панкреатит, ремиссия. Вторичная аменорея. Мочекаменная болезнь, ремиссия. Саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов, без морфологической верификация, стадия регрессирования».

## ОБСУЖДЕНИЕ

Оба состояния (семейная парциальная липодистрофия и саркоидоз легких) являются редкими заболеваниями, а их сочетание встречается еще реже. Это заставляет задуматься о поиске общих патогенетических механизмов в развитии данных состояний.

Согласно исследованию, проведенному Е.Л. Соркиной в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, у многих пациентов с наследственными липодистрофиями отмечалась ассоциация с различными аутоиммунными заболеваниями: у 5 (41,7%) из 12 пациентов с врожденной генерализованной липодистрофией (ВГЛ) и у 3 (7,5%) из 40 с семейной парциальной липодистрофией (СПЛ) [11].

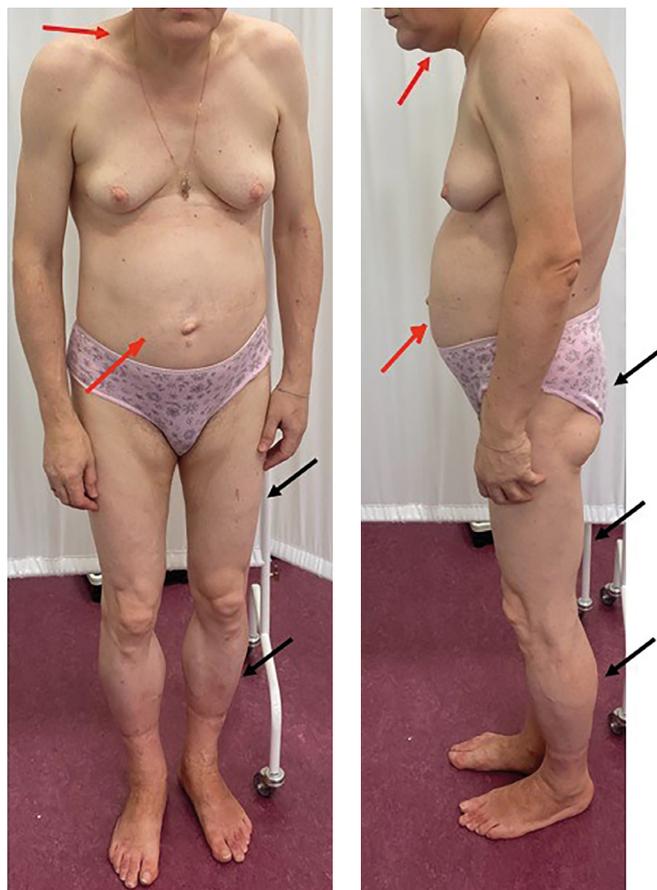


Рисунок 5. Фенотип пациентки Д. Красной стрелкой обозначены зоны липогипертрофии; черной — зоны липодистрофии.

Misra A. и соавт. у 27 из 220 пациентов с СПЛ выявили связь с аутоиммунными заболеваниями [12]. Наиболее частым сопутствующим заболеванием была системная красная волчанка (СКВ), зарегистрированная у 7 пациентов [12]. Описаны три случая васкулитов, включая лейкоцитокластический васкулит и уртикарный васкулит и 4 случая дерматомиозита/полимиозита [12]. Кроме того, у 6 пациентов отмечалось повышение уровня антинуклеарного фактора в сыворотке крови без клинических признаков аутоиммунных заболеваний [12].

До настоящего времени остается актуальной проблема поиска этиологического фактора саркоидоза [13]. Существует несколько гипотез об этиологии этого заболевания, среди которых основными являются инфекционная и аутоиммунная [13].

Исследования геномных ассоциаций выявили наследственные факторы, влияющие на вероятность развития саркоидоза и на многообразие его клинических проявлений [14]. Во многих исследованиях определены гены — кандидаты восприимчивости к саркоидозу, например, гены интерлейкинов (*IL1A*, *IL12B*, *IL18*), *HLA I* и *II* класса, *IFN-γ*, *CCR2*, *MST1R*, *BTNL2*, *CCR5*, *TNF-α*, *CCDC88B*, *XAF1*, *SLC11A2* или *MST1*) [14, 15]. Повышенный риск развития саркоидоза связывают с мутациями в генах *CFTR*, *OS9*, *ANXA11*, *KCNK4*, *NOTCH4*, *FAM117B*, *BAG2*, *SCGB1A1*, *RAB23*, *KIAA1586*, *RAGE*, *BEND6*, *PRDX5*, *RAS23VEGFA* и *ZNF415* [14]. Несмотря на многообразие перечисленных выше генов, среди них нет тех генов, мутации в которых ассоциированы с развитием семейных парциальных липодистрофий. У описанных нами пациентов исследование генов, ассоциированных с повышенным риском развития саркоидоза, не проводилось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе литературы за период с 2000 до 2023 гг. нет ни одного описания сочетания СПЛ и саркоидоза. Мы впервые приводим описание клинических случаев сочетания этих орфанных заболеваний. Согласно данным литературы, прямой связи между ними не описано. Необходимы дальнейшие исследования в области молекулярно-генетических основ развития наследственных липодистрофий, а также этиологии и патогенеза саркоидоза для выяснения связи между ними.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена за счет средств гранта Создание и развитие научного центра мирового уровня «Национальный центр персонализированной медицины эндокринных заболеваний» (соглашение № 075-15-2022-310).

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

**Участие авторов.** Фролова Н.В. — анализ медицинской документации пациента и написание текста; Кокшарова Е.О. — анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи; Васильев П.А. — анализ данных молекулярно-генетических анализов, редактирование текста; Смирнова О.М. — анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи; Шестакова М.В. — разработка концепции и дизайна, анализ литературных данных, окончательное редактирование текста и утверждение для публикации 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.

**Согласие пациентов.** Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от упоминаемых в статье пациенток на публикацию их медицинских данных и фотографий в журнале «Сахарный диабет».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Соркина Е.Л., Тюльпаков А.Н. Наследственные и приобретенные липодистрофии: молекулярно-генетические и аутоиммунные механизмы // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т.15. — №1. — С. 39-42. [Sorkina EL, Tiulpakov AN. Inherited and acquired lipodystrophies: molecular-genetic and autoimmune mechanisms. *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):39-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018139-42>
- Patni N, Garg A. Lipodystrophy for the Diabetologist-What to Look For. *Curr Diab Rep*. 2022;22(9):461-470. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01485-w>
- Hussain I, Patni N, Garg A. Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease. *Pathology*. 2019;51(2):202-212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.004>
- Балионис О.И., Никитин А.Г., Аверьянов А.В. Генетические предикторы течения саркоидоза легких в российской популяции // *Вестник современной клинической медицины*. — 2022. — №4. С. 18-25. [Balionis OI, Nikitin AG, Averyanov AV. Genetic predictors of sarcoidosis course in Russian cohort. The Bulletin of contemporary clinical medicine. 2022;15(4):18-25 (In Russ.)] doi: [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(4\).18-25](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(4).18-25)
- Starshinova AA, Malkova AM, Basantsova NY, et al. Sarcoidosis as an Autoimmune Disease. *Front Immunol*. 2020;10:2933. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02933>
- Spagnolo P, Maier LA. Genetics in sarcoidosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2021;27(5):423-429. doi: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000798>
- Franzen DP, Brutsche M, Nilsson J, et al. Sarcoidosis - a multisystem disease. *Swiss Med Wkly*. 2022;152:w30049. doi: <https://doi.org/10.4414/smw.2022.w30049>
- Соркина Е.Л., Калашникова М.Ф., Лиходей Н.В., и др. Развитие метаболического синдрома в молодом возрасте как проявление семейной парциальной липодистрофии 3 типа (дефект гена PPARG): первое описание клинического случая в России // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т.18. — №3. — С. 99-105. [Sorkina EL, Kalashnikova MF, Likhodey NV, et al. Development of metabolic syndrome at a young age as a manifestation of familial partial lipodystrophy type 3 (PPARG mutation): the first description of its clinical case in Russia. *Diabetes mellitus*. 2015;18(3):99-105. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2015399-105>
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и соавт. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — №2. — С. 3-23
- Fogacci F, Norata GD, Toth PP, Arca M, Cicero AFG. Efficacy and Safety of Volanesorsen (ISIS 304801): the Evidence from Phase 2 and 3 Clinical Trials. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(5):18. doi: <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00836-w>
- Соркина Е.Л. Наследственные липодистрофии: клинические, гормональные и молекулярно-генетические характеристики: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2017. [Sorkina E.L. Nasledstvennyye lipodistrofii: klinicheskie, gormonal'nye i molekulyarno-geneticheskie kharakteristiki [dissertation]. Moscow; 2017. (In Russ.)] Доступно по: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/sorkinael\\_dissertation.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/sorkinael_dissertation.pdf). Ссылка активна на 13.06.2024.
- Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(1):18-34. doi: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000111061.69212.59>
- Starshinova AA, Malkova AM, Zinchenko YuS, et al. Autoimmune component in the etiology of sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(5):54-62. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-54-62>
- Яблонский П.К., Дробинцева А.О., Зубарева Т.С., и др. Саркоидоз: молекулярные маркеры и мишени таргетной диагностики и терапии // *Молекулярная медицина*. — 2022. — Т.20. — №3. — С. 3-10. [Yablonsky PK, Drobintseva AO, Zubareva TS, et al. Sarcoidosis: molecular markers and targets for targeted diagnosis and therapy. *Molekulyarnaya Meditsina (Molecular medicine)*. 2022;20(3):3-10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-03-01>
- Culver DA, Judson MA. New advances in the management of pulmonary sarcoidosis. *BMJ*. 2019;367:l5553. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l5553>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Фролова Надежда Викторовна, аспирант [Nadezhda V. Frolkova, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6204-4231>; eLibrary SPIN: 9776-5985; e-mail: [nadya.frolkova@mail.ru](mailto:nadya.frolkova@mail.ru)

Кокшарова Екатерина Олеговна, н.с. [Ekaterina O. Koksharova, MD, research associate];  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9896-4681>; eLibrary SPIN: 6335-3438; e-mail: [katekoksharova@gmail.com](mailto:katekoksharova@gmail.com)

**Васильев Петр Андреевич**, н.с. [Peter A. Vasiluev, MD, research associate];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8249-343X>; eLibrary SPIN: 2064-6825; Scopus ID: 57202745394;  
WoS Researcher ID: AAN-4520-2020; e-mail: vasiluev1993@yandex.ru

**Смирнова Ольга Михайловна**, д.м.н., профессор, гл.н.с. [Olga M. Smirnova, MD, PhD, Professor, chief research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3885-8988>; eLibrary SPIN: 9742-8875; e-mail: dr\_smr@mail.ru

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>;  
Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Фролкова Н.В., Кокшарова Е.О., Васильев П. А., Смирнова О.М., Шестакова М.В. Сочетание семейной парциальной липодистрофии (синдром Даннигана-Кобберлинга) с саркоидозом легких // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 287-294. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13102>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Frolkova NV, Koksharova EO, Vasiluev PA, Smirnova OM, Shestakova MV. Combination of familial partial lipodystrophy (Dunnigan-Cobberling syndrome) with pulmonary sarcoidosis. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):287-294. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13102>

## ГИПОНАТРИЕМИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПОЧКИ ВСЛЕДСТВИЕ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК



© И.С. Хагабанова\*, О.К. Викулова, М.Ш. Шамхалова, Е.А. Пигарова, С.А. Мартынов, В.Ю. Калашников

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

Сахарный диабет 1 типа (СД1) и хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН) являются одними из наиболее частых аутоиммунных эндокринных заболеваний, которые развиваются как изолированно, так и в сочетании друг с другом и с другими заболеваниями аутоиммунного генеза, в составе различных синдромов. При этом СД1 довольно часто является первым компонентом системного аутоиммунного поражения и выступает в качестве предиктора развития ХНН, которая, в свою очередь, на фоне СД1 приобретает стертое, подчас нетипичное течение, что затрудняет диагностику и назначение терапии. Клинический случай описывает пациентку с СД1 и терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), аллотрансплантацией почки (АТПП), находившейся на трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии, с развившейся ХНН, которая проявлялась выраженной гипонатриемией и возникновением частых гипогликемических состояний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая надпочечниковая недостаточность; сахарный диабет 1 типа; гипонатриемия; гипогликемия.

### HYPONATREMIA AS ACUTE ADRENAL INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND KIDNEY TRANSPLANTATION CAUSE END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE

© Ilona S. Khagabanova\*, Olga K. Vikulova, Minara S. Shamkhalova, Ekaterina A. Pigarova, Sergei A. Martinov, Viktor Y. Kalashnikov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetes mellitus type 1 (DM1) and chronic adrenal insufficiency (CAI) are among the most common autoimmune endocrine diseases that develop both isolated and in combination with each other and with other diseases of autoimmune origin, as part of various syndromes. At the same time, type 1 diabetes is quite often the first component of a systemic autoimmune lesion and acts as a predictor of the development of congenital disorder, which, in turn, against the background of type 1 diabetes, acquires a mild, sometimes atypical course, which complicates the diagnosis and prescription of therapy. The clinical case describes a patient with type 1 diabetes and end-stage chronic kidney disease (CKD), kidney allotransplantation (ART), who was on triple immunosuppressive therapy, who developed CHN, which was manifested by severe hyponatremia and the occurrence of frequent hypoglycemic conditions.

**KEYWORDS:** chronic adrenal insufficiency; type 1 diabetes mellitus; hyponatremia; hypoglycemia.

#### АКТУАЛЬНОСТЬ

Сахарный диабет (СД) признан всемирно значимой неинфекционной эпидемией, преимущественно за счет стремительного роста распространенности СД 2 типа (СД2). Согласно масштабному динамическому наблюдению, по данным Федерального регистра сахарного диабета, общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023 г. составила 4 962 762 (3,31% населения РФ), из них с СД 1 типа (СД1) — 5,58% (277,1 тыс.) [1]. При меньших показателях распространенности СД1 социально-экономическое влияние данной патологии не менее велико и представляет собой значительную угрозу за счет развития множественных осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смертности.

В свою очередь первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН) — относительно редкое заболевание с распространенностью в мире приблизи-

тельно 100–144 случая на миллион населения [2]. У значительной части больных развитие ХНН аутоиммунного генеза коррелирует с наличием в анамнезе других аутоиммунных заболеваний. В долгосрочном исследовании, включавшем 126 пациентов с ХНН, 73,6% пациентов имели другие аутоиммунные заболевания, среди которых у 30,4% было аутоиммунное заболевание щитовидной железы и 6% — СД1 [3].

Поскольку ХНН встречается редко и ее симптоматика часто неспецифична, диагноз можно легко упустить из виду, и требуется клиническая настороженность в отношении этого заболевания. ХНН определяется неспособностью коры надпочечников произвести достаточное количество глюко- и минералокортикоидов. Дефицит кортизола посредством обратной связи воздействует на гипоталамо-гипофизарную ось и приводит к повышению уровня адренкортикотропного гормона (АКТГ). При минералокортикоидной недостаточности возрастает



уровень ренина, синтезирующегося юктагломерулярными клетками почек. При ХНН часто наблюдаются: потеря веса, ортостатическая гипотензия вследствие обезвоживания, тяга к соленому, гипонатриемия, гиперкалиемия (чаще после манифестации гипонатриемии), изменения в клиническом анализе крови (анемия, эозинофилия, лимфоцитоз) и гипогликемия [4]. Пигментация кожи, наиболее отчетливо заметная на кожных складках и рубцах, разгибательной поверхности локтя, суставах пальцев, губах и слизистой оболочке десен, присутствует у 90% людей с ХНН. Клинические признаки минералокортикоидной недостаточности включают гипотонию, слабость, тягу к соли и электролитные нарушения (гиперкалиемию, гипонатриемию). Минералокортикоидная недостаточность подтверждается выраженным снижением альдостерона и высокой активностью ренина плазмы. При ХНН более выражены признаки минералокортикоидной недостаточности, включая постуральную гипотензию, мышечные судороги, дискомфорт в животе и тягу к соли [5].

В данной статье продемонстрировано успешное лечение препаратами минералокортикоидов у коморбидной пациентки с длительным течением СД1, находящейся на трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии в связи с аллотрансплантацией трупной почки (АТПП), перенесшей бактериальную кишечную инфекцию неуточненной этиологии, выступившей в качестве триггера развившейся гипонатриемии, генезом которой предположено развитие надпочечниковой недостаточности.

#### ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ЕГО ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка С., 57 лет, с типичным дебютом СД1 в детском возрасте, с длительностью СД 47 лет, с развившимися за этот период множественными диабетическими осложнениями, в том числе терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), по поводу которой в 2013 г. выполнена успешная АТПП, регулярно наблюдавшаяся в отделении диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации, была госпитализирована 09.2023 г. Помимо классических диабетических жалоб на повышение сахара в крови до 12 ммоль/л, повторяющиеся эпизоды гипогликемии в течение суток, чаще ночью, повышение АД до 180/100 мм рт. ст. на фоне постоянной антигипертензивной терапии, преимущественно в вечернее время суток, пациентка в течение нескольких месяцев отметила достаточно выраженное снижение памяти, внимания, нарушение сна, общую слабость, утомляемость.

При поступлении сразу же были отмечены изменения характера и поведения, а также эмоциональная лабильность, раздражительность и негативизм, нетипичные для данной пациентки.

Пациентка регулярно проходит стационарное лечение. Диагноз СД1 установлен с 1976 г. (в возрасте 10-ти лет). Со слов пациентки, эпизоды гипогликемии — ежедневно, преимущественно в ночное время суток и ранние утренние часы, купирует приемом сока, однако имеются признаки частых хронических гипогликемий (нарушение памяти, неспособность к концентрации внимания, апатия), которые пациентка не ощущает. В анамнезе эпизод тяжелой гипогликемии с потерей сознания около 1,5 года назад с вызовом скорой медицинской помощи —

купирован внутривенным введением глюкозы. Динамика гликированного гемоглобина: от 06.2021 г. — 7,4%, от 02.2022 — 8,2%. На момент поступления в стационар 09.2023 г. — 6,5%.

Диабетическая ретинопатия с 1997 г., на момент госпитализации установлена диабетическая пролиферативная ретинопатия. Состояние после панретинальной лазерной коагуляции сетчатки от 2002, 2003 гг.

Диабетическая нефропатия верифицирована в 1991 г. терминальная почечная недостаточность (ТПН) — с 1996 г., переведена на заместительную почечную терапию — гемодиализ с 04.2011 по 2013 г. В 2013 г. в Московском городском научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского выполнена АТПП, по поводу которой получает трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: метилпреднизолон 4 мг/сут, циклоспорин 150 мг/сут, микофеноловая кислота 720 мг/сут. На момент госпитализации функция трансплантата в рамках ХБПС3bA2: скорость клубочковой фильтрации по пробе Реберга 43 мл/мин, соотношение альбумин/креатинин 4,3 мг/ммоль.

Ухудшение самочувствия пациентка отмечает в течение 3 месяцев, когда на фоне бактериальной кишечной инфекции неясной этиологии поступила в инфекционную клиническую больницу (ИКБ) №2 с выраженным интоксикационным синдромом, фебрильной лихорадкой, повышением АД до 180/100 мм рт.ст. Получала эмпирическую антибактериальную терапию (цефтриаксон 2 г/сут парентерально), дезинтоксикационную и симптоматическую терапию, после чего сохранялось повышение АД до 160/90 мм рт.ст., нарушение памяти, общая слабость.

Объективно: кожные покровы смуглые, гиперпигментация в области локтей, кожных складок и рубцов. Отмечается пастозность нижней трети голени и стоп. При пальпации щитовидная железа не увеличена, мягкая, безболезненная, узловых образований не выявлено, клинически эутиреоз. Сердечно-сосудистая система: АД справа 126/84 мм рт.ст., частота пульса 72 уд/мин, аускультация сердца: тоны ясные, шумов нет.

При поступлении пациентки были сформулированы основные клинические проблемы, заключавшиеся в нестабильности показателей гликемии, в частых эпизодах гипогликемии, вне связи с физической нагрузкой, преимущественно в ранние утренние часы на фоне стабильной дозы инсулинотерапии и стабильной функции почек, в повышении АД на фоне постоянной четырехкомпонентной антигипертензивной терапии. При этом гипонатриемия, развившаяся на фоне перенесенной кишечной инфекции и сохранявшаяся в течение последующих 3-х месяцев в отсутствие явных этиологических предпосылок для ее персистенции, явилась признаком, определившим начало диагностического маршрута.

В биохимическом анализе крови, наряду с типичными диабетическими нарушениями (гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия) была выявлена выраженная гипонатриемия 127 ммоль/л (референсный интервал 136,0–145,0 ммоль/л), сохранявшаяся при двух повторных исследованиях (рис. 1), что является нехарактерным при СД, особенно в сочетании с ХБП и артериальной гипертензией. В анамнезе у пациентки при регулярных госпитализациях нарушений электролитов крови выявлено не было. При прицельном изучении анамнеза

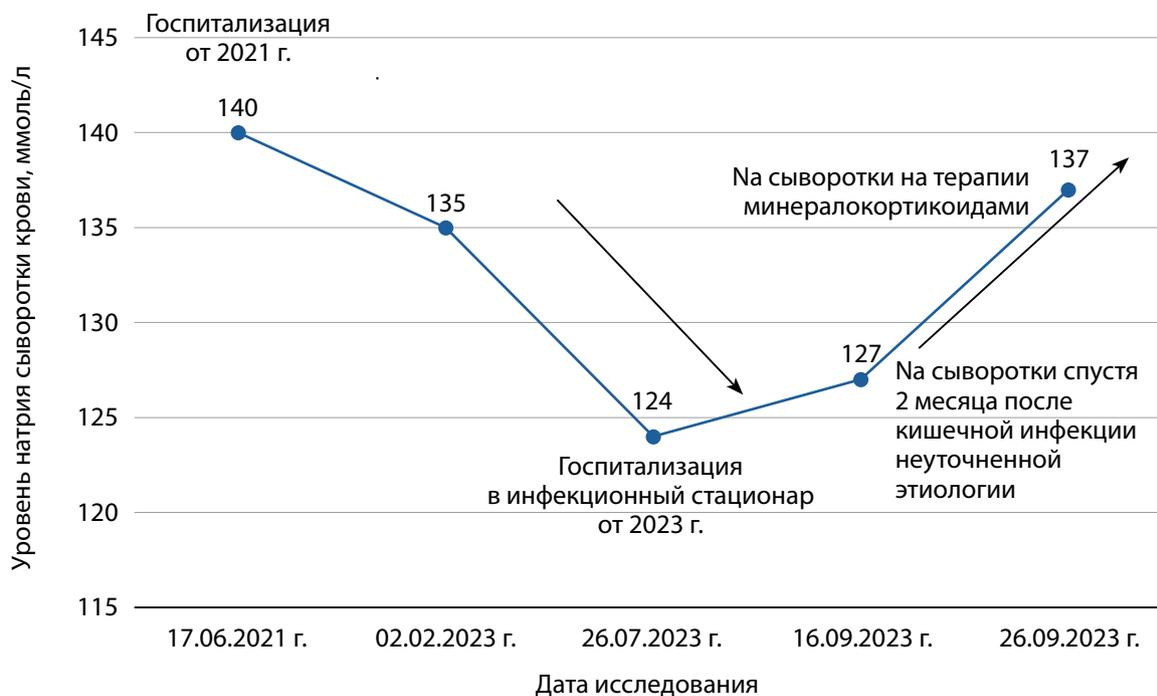


Рисунок 1. Динамика уровня натрия сыворотки.

и медицинской документации установлено, что дебют электролитных нарушений развился после перенесенной бактериальной кишечной инфекции неуточненной этиологии, потребовавшей госпитализации в ИКБ№2, где была впервые зарегистрирована гипонатриемия, не вызвавшая клинической настороженности (натрий сыворотки 124 ммоль/л). После выписки из инфекционного стационара контроль натрия не проводился.

Натрий — витальный электролит, играет важнейшую роль в регуляции и поддержании баланса жидкости в организме, в том числе объема циркулирующей крови и уровня АД, а также участвует в обеспечении нервной проводимости и мышечной сократимости.

Гипонатриемия — состояние, при котором концентрация ионов натрия в плазме крови снижается менее 136 ммоль/л (в норме 136–142 ммоль/л). Гипонатриемия напрямую коррелирует с повышенным риском смертности. Так, Роттердамское исследование показало, что развитие гипонатриемии приводит к повышению риска смерти на 21%, риска переломов на 35–61%, независимо от первичной нозологии. При этом повышение риска переломов связано с атаксией; установлено, что вероятность падения повышается в 4 раза при уровне натрия менее 130 ммоль/л, а нарушения равновесия могут быть выражены сильнее, чем при алкогольном опьянении [6]. Клинические проявления при гипонатриемии неспецифичны, связаны с отеком клеток и последующим снижением функций головного мозга, что очень часто пропускается в клинической практике. Несмотря на то, что некоторые авторы расценивают гипонатриемия как маркер тяжести основного заболевания, а не самостоятельный фактор риска повышенной смертности, все больше исследований свидетельствуют в пользу того, что гипонатриемия сама по себе дополнительный фактор риска неблагоприятных исходов [4, 7, 8, 9]. Исследование среди госпитализированных пациентов показало, что тяжелая гипонатриемия (менее 125 ммоль/л) сопряжена с трехкратным увеличе-

нием смертности по сравнению с группой пациентов, поступивших с нормальным уровнем натрия [16].

Развитие гипонатриемии нехарактерно для пациентов с СД, ХБП и артериальной гипертензией с классической гиперактивацией ренин-ангиотензиновой системой (РААС) и ожидаемым повышением уровня альдостерона [10]. Гиперактивация РААС в свою очередь является основой не только для гемодинамических, но и электролитных нарушений при СД. Основной функцией РААС является поддержание системного АД, что достигается путем эффектов ангиотензина II, который регулирует синтез и секрецию альдостерона надпочечниками, баланс жидкости путем влияния на реабсорбцию натрия в дистальных отделах почечных канальцев [11]. Учитывая наличие у пациентки почечного трансплантата, следует исключить гипоренинемический гипоальдостеронизм (ГГ). Для данного синдрома характерен дефицит альдостерона, обусловленный в большинстве случаев снижением ферментативно активного ренина в плазме. Низкий уровень натрия в плазме или низкий почечный кровоток стимулируют преобразование проренина в активный ренин в юкстагломерулярных (ЮГ) клетках почек. Ренин превращает ангиотензиноген в ангиотензин I, который затем превращается в ангиотензин II под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), обнаруженного в эндотелиальных клетках капилляров по всему организму. Ангиотензин II вызывает сужение артериол, что приводит к повышению артериального давления, а также стимулирует секрецию альдостерона надпочечниками. Альдостерон стимулирует почечную канальцевую реабсорбцию натрия, одновременно вызывая экскрецию калия с мочой. Следовательно, резистентность к альдостерону или дефицит альдостерона из-за нарушения выработки ренина клетками ЮГ, как это наблюдается при ГГ, приведет к нарушению экскреции калия [16]. Таким образом, основным клиническим проявлением ГГ является гиперкалиемия, которая для пациентки С. была нехарактерна (табл. 1).

Таблица 1. Показатели электролитов пациентки при поступлении в стационар в сентябре 2023 г.

Показатель	Результат	Единица измерения	Норма
Натрий	127<	ммоль/л	136–145
Калий	4,76	ммоль/л	3,5–5,1

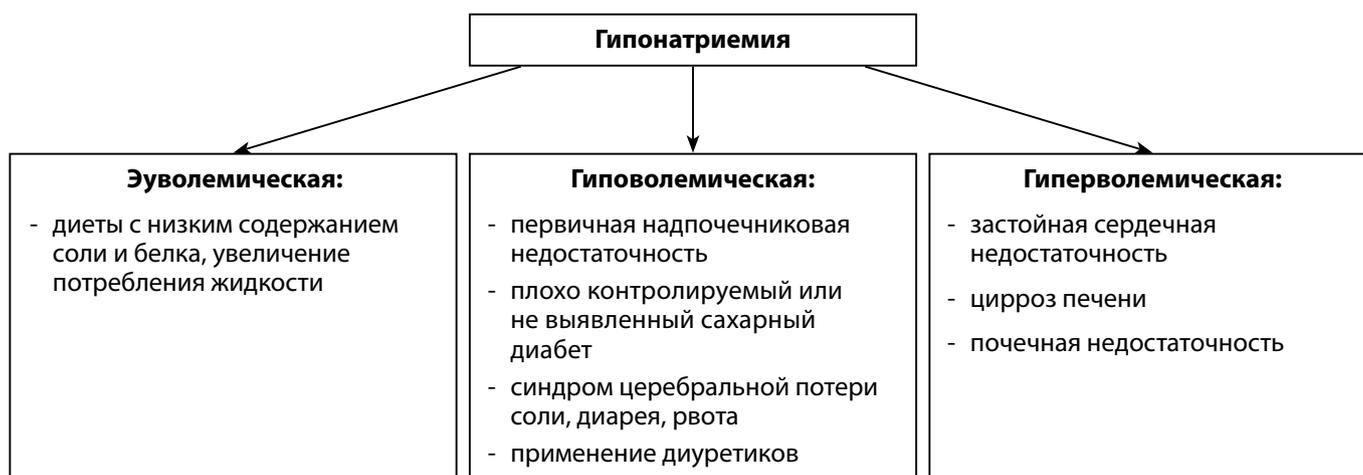


Рисунок 2. Причины гипонатриемии. Адаптировано из [15].

Дебют электролитных нарушений развился после перенесенной кишечной инфекции неуточненной этиологии, потребовавшей госпитализации в ИКБ№2.

В развитии гипонатриемии выделяют целый ряд причин, как связанных с почечной патологией, так и внепочечного генеза (рис. 2).

Среди всех факторов нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются одними из наиболее частых состояний, вызывающих преходящую кратковременную гипонатриемию. В данном случае у пациентки после купирования инфекционных проявлений сохранялась стойкая гипонатриемия в течение 3-х месяцев при ретроспективной оценке лабораторных показателей после перенесенной ЖКТ-инфекции.

Изначально гипонатриемия была расценена нами как возможное проявление хронической сердечной недостаточности (ХСН), подтвержденной результатами обследования: Pro-BNP (635,4 пг/мл), при ЭХО-КГ фракция выброса (ФВ) 60%. Пациентка консультирована кардиологом, подтвержден диагноз ХСН с сохраненной ФВ (60%), NYHA II. АД контролировалось увеличением дозы антигипертензивной терапии с увеличением дозы блокаторов кальциевых каналов (нифедипин) с 60 до 90 мг/сут.

с достижением индивидуального целевого диапазона АД (систолическое АД <130 и >= 120, диастолическое АД <80 и >=70 мм рт. ст). Были назначены стандартные мероприятия по коррекции гипонатриемии с увеличением суточного потребления соли до 8–10 г/сут в сочетании с ограничением питьевого режима до 1500 мл в сутки под контролем диуреза, АД и натрия в динамике. Однако после контроля натрия через 6 дней положительная динамика натриемии не была достигнута. Таким образом, клинические и лабораторные показатели пациентки не укладывались в стандартную клиническую картину СД, ХБП и ХСН.

Исключено развитие гипонатриемии вследствие применения диуретиков, так как антидиуретической терапии в анамнезе не было.

«Сольтеряющая почка» — одна из основных почечных причин гипонатриемии, характерным является выраженная натрийурия. Для исключения синдрома «сольтеряющей почки» исследованы показатели натрия в моче, которые были в пределах референсных значений (табл. 2), что позволило отвергнуть данную причину.

С целью определения алгоритма диагностического поиска для верификации генеза гипонатриемии был

Таблица 2. Показатели электролитов пациентки в период госпитализации в сентябре 2023 г.

Показатель	Результат	Единица измерения	Норма
Натрий (раз. моча)	28,3	ммоль/л	27–287
Натрий (сут. моча)	66,6	ммоль/сут	40–220
Натрий сыворотки крови при поступлении	127	ммоль/л	136–145
Натрий сыворотки через 3 дня после инициации заместительной терапии минералокортикоидами	132	ммоль/л	136–145
Натрий сыворотки крови через неделю после инициации заместительной терапии минералокортикоидами	136,5	ммоль/л	136–145

проведен врачебный консилиум с участием специалистов эндокринологов, кардиолога, нефролога и нейроэндокринолога. Тщательно проанализировав данные анамнеза, а также лабораторные показатели в динамике, отсутствие положительной динамики на фоне предпринятой тактики расширения потребления соли и ограничения жидкостного режима до 1500 мл/сут, был проведен поиск возможных причин гипонатриемии.

В ходе консилиума исключен генез гипонатриемии вследствие декомпенсации ХСН, поскольку отсутствовали другие признаки ухудшения сердечно-сосудистой системы: отсутствие отека и даже ранних проявлений гипергидратации по данным биоимпедансометрии, отсутствие одышки, а также высокая толерантность пациентки к физическим нагрузкам (пациентка занимается скандинавской ходьбой, проходит до 5–7 км).

Консилиумом специалистов выдвинуто предположение о возможном развитии надпочечниковой недостаточности (ХНН) как самостоятельного заболевания аутоиммунного генеза у пациентки с СД1, либо опосредованно на фоне получаемой трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии (метилпреднизолон 4 мг/сут, циклоспорин 150 мг/сут, микофеноловая кислота 720 мг/сут). Роль триггера для проявления ХНН в данном случае могла сыграть инфекция, существенно повысившая потребность организма в гормонах надпочечников, выполняющих адаптивную роль в условиях любого соматического стрессорного фактора.

По данным литературы, гипонатриемия присутствует более чем у 90% пациентов с ХНН на момент постановки диагноза, в то время как гиперкалиемия, которую чаще рассматривают в качестве классического признака недостаточности функции надпочечников, — встречается лишь у 50% пациентов [5].

Еще одним признаком, укладывающимся в концепцию надпочечниковой недостаточности, было учащение у пациентки гипогликемических эпизодов, проявлявшихся именно в ранние утренние часы, что характерно для этой нозологии вследствие уменьшения гипергликемического влияния кортизола. Кортизол является контринсулярным гормоном, при его недостаточности возникает состояние относительной гиперинсулинемии. При сочетании хронической надпочечниковой недостаточности с СД характерно возникновение частых эпизодов гипогликемий, механизм возникновения которых кроется в снижении уровня глюконеогенеза, что приводит к уменьшению потребности организма в инсулине [3, 12]. В отделении была проведена коррекция настроек инсулиновой помпы под контролем непрерывного мониторинга глюкозы, существенно снижена суточная доза инсулина, преимущественно за счет базального в ночное время и ранние утренние часы. Рецидивирующие эпизоды гипогликемий были устранены, достигнута положительная динамика показателей гликемии и стабилизация суточного профиля.

ХНН может являться компонентом аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа (АПС 2-го типа), включающем, помимо первичной надпочечниковой недостаточности и СД1, другие аутоиммунные заболевания: первичный гипогонадизм, миастения, целиакия, пернициозная анемия, алопеция, витилиго, серозит. АПС 2-го типа встречается примерно в 1–2 случаях на 100 000 жителей, причем женщины заболевают в 3–4 раза чаще мужчин [13]. В случае АПС 2-го типа дебют надпочечниковой недостаточности характерен в более раннем возрасте — от 20 и не более 40 лет и имеет более яркую клиническую симптоматику. Диагностические трудности лабораторного подтверждения первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза достаточно затруднены в связи с отсутствием возможности определения антител к 21-гидроксилазе (АТ-21ОН) либо антител к 17-гидроксипрогестерону (17ОНП), являющихся основными диагностическими маркерами аутоиммунной надпочечниковой недостаточности.

В данном случае у пациентки С. состоялся неклассический дебют надпочечниковой недостаточности после длительного течения СД1 в течение 47 лет, на фоне комплекса факторов, выступивших в роли катализатора угасания функций надпочечников. С этой точки зрения, развитие надпочечниковой недостаточности может быть связано с хронической иммуносупрессивной терапией глюкокортикоидами, угнетающими синтез АКТГ. Согласно исследованиям *in vivo* предполагается, что АКТГ является кратковременным стимулятором выработки альдостерона, однако исследования *in vitro* показали, что АКТГ может действовать как главный стимулятор секреции альдостерона. Непрерывное внутривенное введение АКТГ приводит к переходящей стимуляции секреции альдостерона, тогда как его пульсирующее введение приводит к его устойчивой стимуляции [14]. Таким образом, угнетающее влияние иммуносупрессивной терапии на АКТГ может стимулировать снижение альдостерона, основной функцией которого является регуляция электролитов, в том числе реабсорбция натрия. Терапия метипредом у данной пациентки в составе иммуносупрессивной терапии по поводу АТПП относительно компенсировала проявления глюкокортикоидного звена надпочечниковой недостаточности, в то время как минералокортикоидный компонент проявился «яркой» клинической картиной выраженной гипонатриемии.

Пациентам с клиническими симптомами, похожими на надпочечниковую недостаточность, для уточнения диагноза рекомендуется исследование уровней общего кортизола, АКТГ, альдостерона и ренина в крови утром. По техническим причинам ренин определен не был. При определении кортизола и альдостерона отмечались референсные показатели, приближенные к нижним границам нормы (табл. 3), что у данной пациентки, вероятно, обусловлено восполнением глюкокортикоидного компонента заместительной терапией метилпреднизолоном (4 мг), получаемой пациенткой по поводу АТПП. В данном

Таблица 3. Определение кортизола и альдостерона в крови утром от 21.09.2023 г.

Показатель	Результат	Единица измерения	Норма
Кортизол в крови утром	317,4	нмоль/л	171–536
Альдостерон	190	пмоль/л	48,7–653,7

случае компенсация уровня глюкокортикоидов «стирала» клиническую картину, на фоне чего на первый план вышло развитие электролитных нарушений на фоне дефицита минералокортикоидного компонента надпочечниковой функции.

На основании проведенного консилиума принято коллегиальное решение коррекции гипонатриемии следующими методами: наряду с расширением потребления соли и умеренным ограничением жидкости до 1,5 л/сут назначены минералокортикоиды (флудрокортизон 0,05 мг) под контролем суточного мониторинга АД, оценки показателя натрия в динамике.

При определении натрия сыворотки спустя 7 дней заместительной минералокортикоидной терапии отмечена положительная динамика в виде восполнения натрия сыворотки крови до 136,5 ммоль/л, и с сохранением в пределах референсного интервала при дальнейшем контроле через 1 и 2 мес. Это позволяет говорить об эффективности терапии *ex juvantibus* и косвенно подтверждает диагноз надпочечниковой недостаточности. Верифицировать диагноз надпочечниковой недостаточности подтверждением низких значений кортизола не представлялось возможным в условиях необходимости пожизненного продолжения иммуносупрессии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует, что за стойкой гипонатриемией в соче-

тании с тяжелыми повторяющимися эпизодами гипогликемий и снижением общей потребности в инсулине может стоять надпочечниковая недостаточность, которая, в свою очередь, диктует необходимость мультидисциплинарного подхода и клинической настроенности в отношении скрытой ХНН у пациентов с СД1 и хроническими гипогликемиями и гипонатриемией.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания Минздрава РФ №123021000038-6.

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

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

**Участие авторов.** Хагабанова И.С., Викулова О.К. — все этапы лечения пациентки, консилиум, написание статьи; Шамхалова М.Ш. — консилиум и финальная правка статьи; Пигарова Е.А., Мартынов С.А., Калашников В.Ю. — участие в консилиуме с определением лечебно-диагностической тактики. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., 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 I.I., 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.] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
2. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Заместительная терапия первичной хронической надпочечниковой недостаточности // *Проблемы эндокринологии*. — 2000. — Т. 46. — №3. — С. 31–45. [Fadееv V.V., Melnichenko G.A. Primary adrenal insufficiency replacement therapy. *Problems of Endocrinology*. 2000;46(3):31–45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl11852>
3. Ajaz F, Kudva YC, Erwin PJ. Residual dysphasia after severe hypoglycemia in a patient with immune-mediated primary adrenal insufficiency and type 1 diabetes mellitus: case report and systematic review of the literature. *Endocr Pract*. 2007;13(4):384–388. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.13.4.384>
4. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, et al. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):960–965. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.10101110>
5. Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency — recognition and management. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(3):258–262. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-258>
6. Renneboog B, Musch W, Vandemergeel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006;119(1):71.e1–71.e718. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.026>
7. Whelan B, Bennett K, O'Riordan D, et al. Serum sodium as a risk factor for in-hospital mortality in acute unselected general medical patients. *QJM*. 2009;102(3):175–182. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn165>
8. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM*. 2006;99(8):505–511. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl071>
9. Vanderghyest F, Sakr Y, Felleiter P, et al. Incidence and prognosis of dysnatraemia in critically ill patients: analysis of a large prevalence study. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(9):933–948. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12123>
10. Strushkevich N, Gilep AA, Shen L, et al. Structural insights into aldosterone synthase substrate specificity and targeted inhibition. *Mol Endocrinol*. 2013;27(2):315–324. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2012-1287>
11. Викулова О.К., Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Шестакова М.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №3. — С. 242–249. [Vikulova O.K., Zuraeva Z., Nikankina L.V., Shestakova M.V. The role of renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the development and course of viral infection COVID-19 in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2020;23(3):242–249. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12501>
12. Ларина А.А., Трошина Е.А. «Метаболический контроль у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в дебюте хронической надпочечниковой недостаточности» // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т. 10. — №2. — С. 38–41. [Larina AA, Troshina EA. Metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus at the onset of primary adrenal insufficiency. *Obesity and metabolism*. 2013;10(2):38–41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4823>
13. El Ghorayeb N, Bourdeau I, Lacroix A. Role of ACTH and Other Hormones in the Regulation of Aldosterone Production in Primary Aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:72. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00072>

14. Gill G, Huda B, Boyd A, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia — A hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):246-249. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02583.x>
15. Катамадзе Н.Н., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., и др. Особенности водно-электролитного баланса у лиц старшей возрастной групп // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 28-36. [Katamadze N.N., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Mokrysheva N.G. Features of water-electrolyte balance in persons of the older age group. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):28-36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13214>
16. Chelaghma N, Oyibo SO. Hyporeninemic hypoaldosteronism in a patient with diabetes mellitus: an unforgettable case report. *Int Med Case Rep J*. 2018;11:69-72. doi: <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S158628>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Хагабанова Илона Сафраиловна**, клинический ординатор [**Ilona S. Khagabanova**, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanov street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4457-7261>; e-mail: [khagabanova2000@mail.ru](mailto:khagabanova2000@mail.ru)

**Викулова Ольга Константиновна**, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; eLibrary SPIN: 9790-2665; Scopus Author ID: 8697054500; e-mail: [gos.registr@endocrincentr.ru](mailto:gos.registr@endocrincentr.ru)

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

**Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: [kpigarova@gmail.com](mailto:kpigarova@gmail.com)

**Мартынов Сергей Андреевич**, к.м.н. [Sergey A. Martynov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2257-3224>; eLibrary SPIN: 6231-2450; e-mail: [smartynov@inbox.ru](mailto:smartynov@inbox.ru)

**Калашников Виктор Юрьевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Viktor Y. Kalashnikov, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 5342-7253; e-mail: [victor9368@gmail.com](mailto:victor9368@gmail.com)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Хагабанова И.С., Викулова О.К., Шамхалова М.Ш., Пигарова Е.А., Мартынов С.А., Калашников В.Ю. Гипонатриемия как проявление хронической надпочечниковой недостаточности у пациентки с сахарным диабетом 1 типа и трансплантацией почки вследствие терминальной хронической болезни почек // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 295-301. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13163>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Khagabanova IS, Vikulova OK, Shamkhalova MS, Pigarova EA, Martinov SA, Kalashnikov VY. Hyponatremia as acute adrenal insufficiency in patients with type 1 diabetes mellitus and kidney transplantation cause end-stage chronic kidney disease. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):295-301. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13163>

## МЕСТО МЕТФОРМИНА В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ, ПОСЛЕ ЕЕ НАСТУПЛЕНИЯ И РОДОРАЗРЕШЕНИЯ: РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ



© М.В. Шестакова<sup>1\*</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>1</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1</sup>, О.Ю. Сухарева<sup>1</sup>, С.Ю. Воротникова<sup>1</sup>, Л.И. Ибрагимова<sup>1</sup>, Ф.Ф. Бурумкулова<sup>2</sup>, Т.Ю. Демидова<sup>3</sup>, Е.Г. Дерябина<sup>4</sup>, А.В. Тиселько<sup>5</sup>, В.С. Чулков<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup>Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского, Москва

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>4</sup>Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург

<sup>5</sup>Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург

<sup>6</sup>Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород

Благодаря влиянию на инсулинорезистентность, удобству приема и благоприятному профилю безопасности метформин был включен в рекомендации зарубежных медицинских сообществ по ведению беременных с гипергликемией начиная с 2008 г. Однако в Российской Федерации до настоящего времени назначение любых пероральных сахароснижающих средств во время беременности противопоказано. Тем не менее последние исследования демонстрируют безопасность и положительное влияние метформина на течение беременности у пациенток с прегестационным сахарным диабетом, синдромом поликистозных яичников и гестационным сахарным диабетом. В 2023 г. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения Минздрава России были обновлены инструкции по медицинскому применению препаратов Глюкофаж® и Глюкофаж® Лонг: беременность была исключена из раздела «Противопоказания» и перенесена в раздел «С осторожностью». Данная резолюция призвана призван оценить исследования эффективности и безопасности метформина, а также изучить опыт зарубежных коллег и российские юридические аспекты назначения метформина на этапах подготовки к беременности, во время беременности и в послеродовом периоде.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метформин; беременность; лактация; грудное вскармливание; сахарный диабет 2 типа; гестационный сахарный диабет; предиабет; синдром поликистозных яичников.

## THE PLACE OF METFORMIN IN THE TREATMENT OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AND INSULIN RESISTANCE DURING, BEFORE AND AFTER PREGNANCY: RESOLUTION OF THE EXPERT COUNCIL

© Marina V. Shestakova<sup>1\*</sup>, Galina A. Melnichenko<sup>1</sup>, Elena N. Andreeva<sup>1</sup>, Olga Y. Sukhareva<sup>1</sup>, Svetlana Y. Vorotnikova<sup>1</sup>, Lyudmila I. Ibragimova<sup>1</sup>, Fatima F. Burumkulova<sup>2</sup>, Tatyana Y. Demidova<sup>3</sup>, Elena G. Deryabina<sup>4</sup>, Alena V. Tiselko<sup>5</sup>, Vasilij S. Chulkov<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia

<sup>5</sup>The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

<sup>6</sup>Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Due to its effect on insulin resistance, ease of administration and favorable safety profile, metformin has been included in the recommendations of foreign medical communities for the management of pregnant women with hyperglycemia since 2008. However, in Russia, the use of any oral hypoglycemic agents during pregnancy is still contraindicated. However, recent studies demonstrate the safety and positive effects of metformin on pregnancy in patients with pregestational diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes mellitus. In 2023, the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Ministry of Health of Russia updated the instructions for the medical use of Glucophage® and Glucophage® Long: pregnancy was excluded from the “Contraindications” section and moved to the “With caution” section. This resolution is intended to evaluate studies of the effectiveness and safety of metformin, as well as to study the experience of foreign colleagues and Russian legal aspects of prescribing metformin in the stages of preparation for pregnancy, during it and in the post-gravid period.

**KEYWORDS:** metformin; pregnancy; lactation; breastfeeding; type 2 diabetes mellitus; gestational diabetes mellitus; prediabetes; polycystic ovary syndrome.

## ВВЕДЕНИЕ

Из-за широкой распространенности нарушений углеводного обмена и состояний, связанных с инсулинорезистентностью, таких как сахарный диабет 2 типа (СД2), синдром поликистозных яичников (СПЯ) и ожирение, в мире наблюдается увеличение числа беременных женщин с гипергликемией, имеющих высокий риск гестационных осложнений для матери и ребенка. В Российской Федерации ситуацию усложняет ограниченный спектр инструментов контроля гликемии во время беременности: диетотерапия, физическая активность и инсулинотерапия. В последнее время появляется множество исследований о безопасном и эффективном применении метформина в рамках подготовки и ведения беременности, а также его использования в послеродовом периоде. В этой резолюции мы рассмотрим основные имеющиеся данные по использованию метформина во время, до и после беременности, включая период зачатия, лактацию и среднесрочные эффекты на потомство, благоприятные и возможные негативные эффекты метформина на здоровье женщины и ребенка, а также коснемся международного опыта его применения и юридических вопросов назначения метформина во время беременности в Российской Федерации.

## ПРОБЛЕМЫ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

По оценке Международной диабетической федерации, в 2021 г. у 16,7% всех беременных были выявлены нарушения углеводного обмена [1]. Иными словами, каждый шестой новорожденный на планете развивался в условиях гипергликемии у матери. В 80,3% случаев во время беременности встречается гестационный сахарный диабет (ГСД), в 10,6% — манифестный сахарный диабет 1 или 2 типа (СД1 или СД2), впервые выявленный во время беременности, в 9,1% — СД1 или СД2, существовавший до беременности [2]. Подобные эпидемиологические данные получены и в Российской Федерации. Например, в 2022 г. в Свердловской области у 16,4% беременных были выявлены нарушения углеводного обмена, у 95% из них — ГСД [3].

Все типы СД создают угрозу возникновения осложнений беременности. Но согласно множеству исследований, эти осложнения выявляются чаще при прегестационных формах СД [4]. Дело в том, что материнская гипергликемия, существовавшая до зачатия, может оказывать негативное влияние с первых дней развития зиготы, на этапах органогенеза, тогда как ГСД возникает позже, воздействуя на антропометрические параметры и метаболические процессы развития плода [5]. Большинство исследований связывают с прегестационным СД повышенную вероятность преэклампсии, кесарева сечения, преждевременных родов, врожденных аномалий развития плода, макросомии, гипогликемии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у новорожденных [4]. За последние 20 лет распространенность СД2 у беременных увеличилась более чем в два раза, что обусловлено растущей распространенностью ожи-

рения, манифестацией СД2 в более молодом возрасте, а также увеличением количества беременных женщин в возрасте 35 лет и старше. Беременные женщины с СД2 часто принадлежат к чернокожим, латиноамериканским, азиатским этническим группам; обычно имеют избыточный вес или ожирение; и часто находятся в экономически невыгодном положении [23].

Наряду с СД2 в мире растет распространенность пре-диабета. Так, в США почти каждая четвертая женщина в возрасте 19–34 лет, т.е. оптимальном для беременности периоде, живет с предиабетом, который потенциально может перейти порог диабета [6]. Беременные женщины с невыявленным до зачатия СД2 представляют собой группу высокого риска врожденных аномалий у плода и перинатальной смертности по сравнению с беременностями, осложненными ГСД. Так, исследование в 2008–2010 гг. в Крайстчерче (Новая Зеландия) на основании оценки уровня  $HbA_{1c}$  у 16 из 122 женщин на среднем сроке беременности 47 дней показало, что  $HbA_{1c} = 5,9–6,4\%$  на ранних этапах беременности после исключения из анализа женщин, направленных на лечение ГСД, ассоциировалось с увеличением относительного риска врожденных аномалий в 2,67 (1,28–5,53) раза, преэклампсии — в 2,42 (1,34–4,38) раза, дистонии плечиков — в 2,47 (1,05–5,85) раза, перинатальной смертности — в 3,96 (1,54–10,16) раза [7]. В проспективном исследовании на базе больницы Дель Мар в Барселоне многоэтнической популяции, включившей 1228 беременных женщин,  $HbA_{1c} \geq 5,9\%$  независимо ассоциировалось с 3-кратным увеличением риска макросомии плода (95% доверительный интервал, от 1,127 до 8,603,  $p=0,028$ ) и преэклампсии (95% доверительный интервал, от 1,086 до 11,532,  $p=0,036$ ) [8]. Примечательно, что в ретроспективном сравнительном исследовании, проведенном в Израиле, исходы беременности у женщин с предиабетом и прегестационным СД2 существенно не различались, за исключением более частых случаев макросомии и гипербилирубинемии у новорожденных в группе СД2 [9]. Однако отсутствие контрольной группы беременных женщин без нарушений углеводного обмена не позволили сделать однозначных выводов о сопоставимости влияния предиабета и СД2 во время беременности.

### Комментарий экспертов

Приведенные выше данные подтверждают необходимость адекватной подготовки женщины к беременности. С целью профилактики возникновения пороков развития плода и неблагоприятных исходов беременности пациенткам с СД2 рекомендуется начинать прегнавидажную подготовку не позднее, чем за 3–4 месяца до планируемой беременности [10]. Целью контроля гликемии до зачатия является достижение уровня  $HbA_{1c} < 6,5\%$ , глюкозы плазмы крови натощак  $< 6,1$  ммоль/л, через 2 часа после еды  $< 7,8$  ммоль/л. Например, ретроспективное когортное исследование беременных женщин с прегестационным СД2 в штате Калифорния (США) в период с 1997 по 2006 гг. показало, что при адекватной компенсации углеводного обмена до зачатия по сравнению с поздним обращением во время беременности риск внутриутробной гибели плода снижается в 11,37 раза (95% ДИ=6,10–21,16), а риск преждевременных родов — в 1,55 раза (95% ДИ=1,03–2,32) [11]. Инсулин является предпочтительным фармакологическим лечением для женщин с СД2 и ГСД [6]. Пациенткам

с СД2, планирующим беременность, для достижения и поддержания целевого уровня гликемического контроля рекомендуется назначить инсулинотерапию [10]. Если же беременность наступила на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов, то, согласно актуальным клиническим рекомендациям, необходимо отменить эти препараты и назначить инсулин [10].

В основе СД2 лежит инсулинорезистентность, что требует в ряде случаев назначения больших доз инсулина (>2 Ед/кг) и более тщательного обучения беременных своевременной самостоятельной титрации. Необходимо учитывать опасность пациенток использовать большие дозы инсулина, что обуславливает обсуждение вопроса о дополнительной терапии метформином для оптимизации режима инсулинотерапии.

Однако не стоит забывать и о низкой частоте планирования беременности у пациенток с СД2. Женщины с СД2 менее осведомлены и реже обращаются за медицинской помощью на этапе прегравидарной подготовки. Так, например, проспективное исследование национальной когорты в 2013–2017 гг. в Великобритании продемонстрировало, что у женщин с СД2 при планировании беременности наблюдалось почти 3-кратное улучшение «оптимальной» подготовки к беременности (5,8% и 15,1%;  $p=0,021$ ) [12]. Использование метформина в комплексе с другими лекарственными средствами может улучшить метаболический статус при вступлении в беременность.

Существует также немалое количество пробелов в доказательной базе подготовки к беременности женщин с предиабетом. Они часто не знают о важности контроля углеводного обмена, поэтому поздно обращаются в женскую консультацию. Например, до 55% таких женщин обращаются к врачу только после 15 недели гестации [9]. Соблюдение диеты, повышенная физическая активность и прием метформина — единственные доступные опции лечения предиабета в Российской Федерации [10]. Как быть, если женщине удастся достичь адекватного контроля гликемии только при сочетании метформина с изменением образа жизни? В этом случае возникает противоречие при отмене данного препарата при планировании беременности, так как отмена метформина может ухудшить гликемический контроль, что ассоциируется с повышением риска неблагоприятных исходов беременности. В то же время подобным пациенткам по очевидным причинам не назначается инсулинотерапия. Отсюда следует вывод, что, опасаясь гестационных осложнений метформина, мы можем подвергнуть пациенток риску развития осложнений беременности, связанных с гипергликемией.

Не стоит забывать и о том, что с инсулинорезистентностью и гипергликемией может быть связан СПЯ, при котором часто наблюдается бесплодие. Согласно Кокрейновскому обзору 2019 г., при приеме метформина увеличивается вероятность наступления успешной беременности по сравнению с плацебо [13]. В рекомендациях 2023 г. Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) отмечает, что для пациенток с СПЯ можно рассмотреть продолжение приема метформина и во время беременности в некоторых случаях — при риске преждевременных родов (для снижения этого риска) и для ограничения гестационной прибавки веса у матери с СПЯ [14].

## МЕТФОРМИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В результате гормональных изменений во время беременности возникает состояние повышенной физиологической инсулинорезистентности. При нормальной беременности происходит адаптация бета-клеток с увеличением массы и функции бета-клеток. У женщин с СД2 ранее существовавшая резистентность к инсулину усугубляется беременностью, и поскольку функция бета-клеток нарушена, это может привести к более тяжелой гипергликемии во время беременности. Во втором и третьем триместрах у женщин с СД2 происходит более выраженное усиление глюконеогенеза и липолиза, что приводит к более высоким постпрандиальным подъемам глюкозы [15, 16]. У женщин с СД2 к 20–24 неделе требуется удвоение дозы инсулина, к 30-й — увеличение дозы втрое [17]. Здесь следует отметить, что с повышением дозы инсулина увеличивается и вероятность побочных явлений: гипогликемии, увеличение веса у матери [18]. Нельзя забывать и о том, что не каждая беременная женщина с СД2 готова придерживаться режима многократных ежедневных инъекций инсулина.

Поэтому у врачей во всем мире сохраняется интерес к использованию пероральных сахароснижающих препаратов во время беременности, в первую очередь, метформина. Однако длительное время его применение ограничивалось из-за отсутствия убедительных данных по безопасности для матери и плода, ведь метформин свободно проникает через плаценту и поступает в систему кровообращения плода [19]. Считалось, что, в отличие от метформина, инсулин не проникает через плаценту из-за большой молекулярной массы, поэтому не может напрямую оказывать влияние на плод [20, 21].

В норвежском проспективном исследовании 257 участниц с СПЯ в первом триместре беременности были рандомизированы в группы приема метформина 2000 мг в сутки и плацебо до родоразрешения [22]. Они статистически значимо не отличались по частоте преэклампсии и ГСД, но у получающих метформин вес в среднем был на 2,2 кг ниже к концу беременности, и среди них на 7,4% реже регистрировались преждевременные роды ( $p=0,03$ ).

В 2020 г. вышло крупное исследование по сравнению исходов беременности при использовании метформина (МiTy) [23]. В нем приняли участие 502 женщины с СД2, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы: метформин 1000 мг дважды в день + инсулин и плацебо дважды в день + инсулин. По результатам, лучший гликемический контроль был достигнут среди принимавших метформин ( $HbA_{1c}$  5,9% против 6,1% в группе сравнения,  $p=0,015$ ), им требовалась меньшая доза инсулина (1,1 МЕ/кг/сут против 1,5 МЕ/кг/сут,  $p<0,0001$ ), и у них была меньше прибавка веса во время беременности (7,2 против 9,0 кг,  $p<0,0001$ ). В группе метформина на 45% реже встречался вес ребенка при рождении более 4000 г ( $p=0,046$ ), на 15% реже прибегали к родоразрешению с помощью кесарева сечения ( $p=0,031$ ), средний вес новорожденных был меньше (3156 г против 3375 г,  $p=0,002$ ). Не было обнаружено статистически значимой разницы между группами по частоте преждевременных родов, мертворождения, потери беременности, неонатальной гипогликемии,

гипербилирубинемии, дистонии плечиков, ОРДС, родовых травм, неонатальной смерти.

В 2023 г. вышло продолжение исследования MiTy Kids, в котором на протяжении двух лет наблюдались дети, рожденные от участниц MiTy [24]. У детей, матери которых принимали метформин, средний индекс массы тела (ИМТ) по Z-показателю, как и толщина кожных складок, статистически значимо не отличались от детей, матери которых получали плацебо. Стоит отметить, что в группе метформина наблюдался пик ИМТ между 6 и 12 месяцами, но к 24 месяцу средний ИМТ сравнялся с таковым в группе сравнения.

Существенная информация по применению метформина при ГСД была получена в исследовании MiG (Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes) пациенток из Окленда (Новая Зеландия) и Аделаиды (Австралия) [25]. 751 участница на 20–33 неделе гестации была рандомизирована в группы по терапии: метформин (с инсулином или без него) и инсулин. К моменту родоразрешения пациентки, принимавшие метформин, не отличались от пациенток на инсулинотерапии по уровню контроля гликемии, частоте гипертензивных осложнений, толерантности к глюкозе после родов, а новорожденные от матерей из разных групп статистически значимо не различались по частоте неонатальной гипогликемии, ОРДС, родовых травм, внутриутробной гипоксии [25]. Авторы отмечают, что в группе метформина 92,6% пациенток продолжили получать этот препарат до конца беременности, а 46,3% дополнительно использовали инсулин [25]. При приеме метформина наблюдалось увеличение числа спонтанных преждевременных родов, а не ятрогенных преждевременных родов [25]. Причина этого не ясна.

Хотя метформин кажется безопасной альтернативой инсулинотерапии, он проникает через плаценту. Результаты исследования потомства при применении метформина при гестационном диабете (MiG TOFU — Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up) через 2 года показали, что дети, подвергшиеся воздействию метформина, имеют аналогичную общую жировую массу, но увеличенное количество подкожного жира, что позволяет предположить возможное уменьшение количества висцерального жира по сравнению с младенцами, не подвергавшимися воздействию [26]. Также авторы опубликовали некоторые новые данные по исследованию MiG. Так, у матерей из Аделаиды, принимавших метформин, были выше показатели гликемии во время беременности ( $p=0,002$ ), с чем, видимо, было связано более частое рождение ребенка с размерами больше 90-го перцентиля — 20,7% против 5,9% в группе инсулина ( $p=0,0029$ ) [26]. Тем примечательней, что показатели антропометрии и распределение жира у детей из Аделаиды не отличались к 7 годам. В Окленде у матерей, рандомизированных в группу на прием инсулина, была тенденция к исходно большему ИМТ (35,4 против 32 кг/м<sup>2</sup> в группе инсулина,  $p=0,08$ ), но меньшему набору веса во время беременности (+0,4 кг против +1,6 кг,  $p=0,07$ ). У 9-летних детей, матери которых принимали метформин, была больше окружность верхней конечности (23,0 см против 21,2 см,  $p=0,02$ ), что, вероятно, отчасти произошло из-за отложения жира

(1568 г против 1285 г,  $p=0,047$ ). Также у них отмечалась большая окружность талии (69,1 см против 64,2 см,  $p=0,04$ ) и отношение окружности талии к росту (0,51 против 0,47,  $p=0,02$ ). В этой же группе наблюдалась тенденция (на пограничном для статистической значимости уровне) к большему весу, большей толщине кожной складки в области трицепсов. Остальные антропометрические измерения, в том числе распределение жира, не различались между группами. Группы из обоих городов статистически значимо не различались между собой и по метаболическим показателям (глюкозе крови, гликированному гемоглобину (HbA<sub>1c</sub>), печеночным трансаминазам, триглицеридам, инсулину, инсулинорезистентности, адипонектину, лептину), за исключением ферритина, который был несколько выше в группе метформина (52 мкг/л против 40 мкг/л,  $p=0,009$ ), но оставался в пределах общепринятых референтных значений [26].

#### Комментарий экспертов

Строгий контроль гликемии во время беременности является непрерывным условием для минимизации риска осложнений беременности. Как показывают исследования, при ГСД и СД2 у беременных в 14–35% случаев регистрируется макросомия, в 13,3–20% — гестационная артериальная гипертензия, в 6–70% (по разным классификациям) — преэклампсия, в 50–100% — плацентарная недостаточность, в 20–60% — многоводие, в 35–70% — выкидыш, а у новорожденных в 6–45% случаев — гипогликемия, в 25–44% — гипербилирубинемия, в 3–4% — ОРДС, в 8–9,7% — врожденные пороки развития [27–31].

Согласно исследованию HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), не существует каких-либо целевых значений гипергликемии, при которых риск осложнений беременности был бы нивелирован [32]. Поэтому, чтобы снизить вероятность развития данных состояний, следует придерживаться строгих целевых показателей углеводного обмена. При СД2 во время беременности целевыми показателями являются [33]:

- глюкоза плазмы натощак — 3,9–5,3 ммоль/л,
  - глюкоза плазмы через 1 ч после еды — 6,1–7,8 ммоль/л или через 2 ч после еды — 5,6–6,7 ммоль/л,
  - HbA<sub>1c</sub> <6,0%.
- При ГСД [33]:
- глюкоза плазмы натощак <5,1 ммоль/л,
  - глюкоза плазмы через 1 ч после еды — <7,0 ммоль/л или, при необходимости, через 2 ч после еды <6,7 ммоль/л.

В актуальной версии российских клинических рекомендаций по СД2 2022 г. и ГСД 2013 г. указывается на недопустимость приема пероральных сахароснижающих препаратов, вследствие чего инсулинотерапия остается единственной разрешенной медикаментозной опцией контроля гипергликемии во время беременности [10, 34]. Хотя метформин, как и инсулин, относится к категории В применения при беременности (по классификации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарств США) [35]. Данная категория означает, что в исследованиях на животных не было выявлено токсического влияния препарата на плод, но адекватных исследований на беременных женщинах не проводилось.

Запрет на использование метформина во время гестации во многом связан с опасениями его пагубного влияния на развитие плода. Существует несколько исследований, в которых такое влияние подтверждалось. Например, в 2019 г. в норвежском исследовании (число участников, завершивших протокол, — 141) у детей в группе, где матери принимали метформин во время беременности по поводу СПЯ, был выше ИМТ по Z-критерию по сравнению с плацебо (разница средних 0,41,  $p=0,03$ ) [36]. Однако изначально в исследование приглашалось 255 детей, и на приглашение ответило только 55% — в таком случае результаты могли быть искажены так называемой систематической ошибкой отбора. Вспоминая исследование MiG TOFU, можно отметить, что часть результатов по увеличению антропометрических параметров была получена на границе статистической значимости, а значит, не может быть с уверенностью перенесена на общую популяцию. Опасения многих экспертов вызвало исследование на беременных самках мышей, которое показало уменьшение у родившихся самцов размера яичек, диаметра семенных канальцев и количества клеток Сертоли, участвующих в созревании сперматозоидов [37]. Но стоит учитывать, что в исследовании использовалась колоссальная по человеческим меркам доза метформина — 300 мг/кг в день.

Последние исследования и подход авторитетных зарубежных медицинских сообществ заставляет пересмотреть принципы сахароснижающей терапии у данной группы пациенток. Исследование MiG является наглядным примером более высокой приверженности женщин к простой и удобной схеме лечения. Действительно, на практике врачи сталкиваются с ситуациями, когда беременной пациентке может быть не очевидна необходимость назначения инсулина (например, когда гликемия натощак незначительно превышает целевые показатели или пациентка настаивает на назначении метформина, имея опыт лечения в западной медицине).

Многие зарубежные профессиональные медицинские ассоциации допускают назначение метформина беременным женщинам с СД2 и ГСД (табл. 1).

Кроме того, в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (2024 г.) указано, что метформин, который назначался для лечения СПЯ, и индукции овуляции, должен быть отменен к концу первого триместра [38]. Рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования, сравнивающие метформин с другими методами индукции овуляции у пациенток с СПЯ, не продемонстрировали преимуществ в предотвращении самопроизвольных абортов и ГСД, нет никакой доказательной базы продолжать прием метформина у этих женщин [38]. Исследования по использованию метформина для снижения риска ГСД у женщин с ожирением и СПЯ не показали пользы [43]. Применение метформина у беременных с ранним токсикозом может усугубить тошноту и рвоту, а также имеющийся дефицит витаминов группы В и фолатов [44, 45]. А из-за потенциального риска задержки внутриутробного роста (ЗВУР) плода или ацидоза на фоне плацентарной недостаточности метформин не следует назначать беременным с артериальной гипертензией или преэклампсией, а также при высоком риске ЗВУР плода [38, 46]. Из-за своей почти безгранич-

ной способности повышать и титровать дозы для контроля уровня гликемии инсулин считается наиболее эффективным средством контроля гипергликемии, связанной с ГСД [40]. В клинических исследованиях, сравнивающих метформин с инсулином, потребность в дополнительном назначении инсулинотерапии для достижения гликемического контроля колеблется от 26 до 50% у женщин, использующих метформин [25, 40, 44, 45].

## МЕТФОРМИН В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В последнее время все более актуальными становятся вопросы ведения пациенток с ГСД после родоразрешения. Ретроспективное когортное исследование, используя базу данных первичной медико-санитарной помощи в Соединенном Королевстве за 1990–2016 гг., выявило 9 118 женщин с диагнозом «ГСД», которые были случайным образом сопоставлены с 37 281 женщиной из контрольной группы по возрасту и срокам беременности. Это сравнение показало, что после ГСД в 22 раза повышается риск развития СД2, артериальной гипертензии — в 1,85 раза, ишемической болезни сердца — 2,78 раза [47]. При этом риск возникновения СД2 увеличивается каждое десятилетие: 20% — через 10 лет после выявления ГСД, 30% — через 20 лет, 40% — через 30 лет, 50% — через 40 лет, 60% — через 50 лет [48].

Если после беременности был выявлен предиабет, то назначение метформина снижает вероятность прогрессирования в СД2 на 40% [38]. Для того, чтобы предотвратить развитие СД2, необходимо информировать женщину о пользе рационального питания и адекватной физической активности и при необходимости обсудить возможность назначения метформина [38].

Кормление грудью имеет колоссальные преимущества как для здоровья ребенка, так и для здоровья матери. В частности, грудное молоко, помимо общеизвестных преимуществ, снижает риск возникновения СД2 у ребенка на 24–32%, избыточной массы тела, младенческой смертности, усиливает когнитивные способности [49]. У кормящей матери с ГСД в анамнезе улучшается чувствительность к инсулину, снижается уровень глюкозы плазмы натощак и после еды, а также в 2 раза — риск СД2 [50].

## Комментарий экспертов

Послеродовая тактика ведения пациенток с нарушениями углеводного обмена в анамнезе сводится к двум основным аспектам: 1) определить необходимость дальнейшей сахароснижающей терапии и 2) если сахароснижающая терапия требуется, определить ее безопасность при грудном вскармливании.

**ГСД.** Согласно концепции «четвертого триместра», в первые 12 недель после родов создаются наиболее благоприятные условия для вмешательства клиницистов для укрепления здоровья родильницы, поскольку беременность является своеобразным стресс-тестом для сердечно-сосудистой системы и обмена веществ женщины [51]. Следует информировать всех родильниц с ГСД в анамнезе о необходимости прохождения обследования, особенно перорального глюкозотолерантного теста через 4–12 недель после родоразрешения с целью раннего выявления нарушений углеводного обмена.

Таблица 1. Позиции зарубежных профессиональных медицинских ассоциаций относительно назначения метформина во время беременности у пациенток с сахарным диабетом 2 типа и гестационным сахарным диабетом

Профессиональная ассоциация	Год	СД 2 типа	ГСД
Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA), США [38]	2024	<ul style="list-style-type: none"> <li>Инсулин является предпочтительным препаратом для лечения.</li> <li>РКИ по добавлению метформина к инсулину для лечения СД2 выявило меньшее увеличение веса матерей, меньше родов путем кесарева сечения и макросомии у новорожденных, но удвоилось количество новорожденных с маленькими размерами для гестационного возраста.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Инсулин является предпочтительным препаратом для лечения.</li> <li>Метформин не следует использовать в качестве препарата <i>первой</i> линии, поскольку он проникает через плаценту к плоду.</li> <li>После родов: изменения образа жизни и/или метформин для профилактики СД2.</li> </ul>
Национальный институт здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), Великобритания [39]	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>Метформин можно использовать в качестве дополнения или альтернативы инсулину в период до зачатия и во время беременности, если вероятная польза от улучшения контроля уровня глюкозы в крови перевешивает его потенциальный вред.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Если целевые показатели уровня глюкозы в крови не достигаются с помощью диеты и физических упражнений в течение 1–2 недель, то можно назначить метформин, если к нему нет противопоказаний.</li> <li>Если целевые показатели уровня глюкозы в крови не достигаются с помощью диеты и физических упражнений плюс метформин, то нужно назначить инсулин.</li> <li>Если уровень глюкозы плазмы натощак = 6,0 ммоль/л или выше — немедленное лечение инсулином с метформином или без него.</li> </ul>
Общество медицины матери и плода (Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM), США [40]	2018	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Для женщин с ГСД, у которых гипергликемию невозможно адекватно контролировать с помощью диетотерапии, метформин является разумной и безопасной фармакологической альтернативой инсулину первой линии, признавая, что половине женщин для достижения гликемического контроля все равно будет требоваться инсулин.</li> <li>Необходимы дополнительные данные для установления долгосрочной безопасности метформина.</li> </ul>
Американский колледж акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), США [41, 42]	2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Инсулин является предпочтительным препаратом для лечения гестационного диабета у беременных, не контролируемого диетой и физическими упражнениями.</li> <li>Использование метформина во время беременности должно быть ограничено и индивидуализировано до тех пор, пока не станут доступны данные о безопасности и эффективности препарата.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Предпочтительным препаратом для лечения считается инсулин.</li> <li>Метформин является разумной альтернативой в случаях отказа женщины от инсулинотерапии или невозможности обеспечить безопасное введение инсулина, или для женщин, которые не могут себе позволить инсулин.</li> </ul>

Профессиональная ассоциация	Год	СД 2 типа	ГСД
Канадская диабетическая ассоциация [43]	2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Женщины с СД2, забеременевшие на метформине, могут продолжать его принимать до начала использования инсулина.</li> <li>Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать добавление метформина к инсулину беременным женщинам с СД2.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Терапия первой линии состоит из диетотерапии и физической активности. Если целевая гликемия не достигнута, то можно использовать инсулин или метформин.</li> <li>Хотя метформин кажется безопасной альтернативой инсулинотерапии, он проникает через плаценту. Результаты долгосрочного (более 2-х лет) наблюдения за детьми пока недоступны.</li> </ul>
Эндокринологическое сообщество (Endocrine Society), США [44]	2013	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Метформин — только при отсутствии удовлетворительного гликемического контроля на диетотерапии у тех женщин, которые отказываются или не могут использовать инсулин и находятся не в первом триместре беременности.</li> <li>Почти у половины женщин с ГСД, получающих монотерапию метформином, наблюдается неспособность контролировать гликемию, что требует перехода на инсулинотерапию.</li> <li>У женщин с ГСД, получающих метформин, увеличивается частота преждевременных родов.</li> </ul>
Клинические рекомендации штата Квинсленд, Австралия [45]	2021	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Метформин — вариант лечения при ГСД.</li> <li>Метформин проникает через плаценту и является в Австралии препаратом категории С (лекарственные средства, которые вследствие своего фармакологического действия оказали или могут причинить вредное воздействие на плод или новорожденного, не вызывая при этом пороков развития).</li> </ul>
Австрало-азиатское общество изучения диабета во время беременности (Australasian Diabetes in Pregnancy Society, ADIPS) [46]	2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>Инсулин — первая линия терапии.</li> <li>Если прием метформина был начат до зачатия, то во время беременности не следует резко прекращать его прием из-за рисков, связанных с гипергликемией.</li> <li>Женщину следует предупредить, что метформин проникает через плаценту, и что долгосрочные эффекты метформина на ребенка не известны.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Метформин — вариант лечения при ГСД.</li> <li>Женщину следует предупредить, что метформин проникает через плаценту, и что долгосрочные эффекты влияния метформина на ребенка не известны.</li> </ul>

**Примечание:** ГСД — гестационный сахарный диабет; СД2 — сахарный диабет 2 типа; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

**СД2.** С учетом положительного влияния грудного молока на здоровье матери и ребенка важным становится создание максимально комфортных условий для грудного кормления пациенткой с нарушениями углеводного обмена. В настоящее время рекомендовано перед началом периода вскармливания переводить женщин с СД2 с пероральных сахароснижающих препаратов на инсулинотерапию [33].

Метформин более удобен для применения, не увеличивает вероятность развития гипогликемии и улучшает чувствительность к инсулину. Исследования показывают, что метформин практически не выделяется с грудным молоком. Концентрация метформина в грудном молоке не превышает 1,08% от исходной, что ниже порога опасения [44]. Поэтому его применение во время лактации разрешается некоторыми зарубежными профессиональными медицинскими ассоциациями [39, 43, 44, 46]. Однако для появления соответствующих рекомендаций по приему метформина во время грудного вскармливания в Российской Федерации требуются дальнейшие исследования.

#### **НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ ПРИ НАЛИЧИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

На данный момент в Российской Федерации не совсем ясно обозначена маршрутизация и алгоритм обследования данной группы пациенток после выписки из роддома. Согласно Приказу Минздрава РФ от 20.10.2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», после выписки из роддома пациентка с выписным эпикризом направляется в женскую консультацию для послеродового диспансерного наблюдения. К сожалению, срок, в который нужно обратиться, в данном Приказе не уточняется. На практике мы часто сталкиваемся с тем, что пациентка не посещает лечебно-профилактические учреждения после родов. Также не совсем ясны «зоны ответственности» врачей после выписки пациентки: кто должен наблюдать за восстановлением родовых путей, самочувствием матери, а кто — определять состояние углеводного обмена. В вышеуказанном Приказе отмечено, что при выписке родильницы из роддома лечащий врач должен сделать разъяснения только о пользе продолжительного грудного вскармливания и адекватной контрацепции. В реальной клинической практике приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациенткам с гипергликемией во время беременности при выписке не давалось никаких рекомендаций о контроле показателей углеводного обмена в послеродовом периоде, о необходимости соблюдения контрацепции и подготовке к следующей беременности. Таким образом, из-за вышеперечисленных факторов мы теряем возможность раннего выявления и профилактики гипергликемии в группе молодых пациенток.

Мы предполагаем, что адекватный алгоритм послеродового ведения родильницы с анамнезом ГСД, СД1 или СД2 во время беременности должен выглядеть следующим образом.

1. Лечащий врач роддома в выписном эпикризе подобной пациентки должен дать рекомендацию об обращении к эндокринологу, терапевту или врачу общей практики для контроля показателей углеводного об-

мена и определения дальнейшей тактики ведения. Учитывая хронический характер нарушений углеводного обмена, нам представляется целесообразным, что диспансерное наблюдение родильниц должно происходить в обычных, взрослых амбулаторно-поликлинических учреждениях (АПУ).

2. Если у пациентки был выявлен ГСД, то в выписном эпикризе следует указать, что к вышеуказанным специалистам желательно обратиться в течение 4–12 недель или раньше, если появились симптомы гипергликемии (жажда, полиурия, сухость во рту) [33]. При уровне глюкозы натощак менее 7 ммоль/л таким пациенткам нужно провести в АПУ пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы (исследование глюкозы плазмы натощак и через 2 ч после нагрузки) для реклассификации степени нарушения углеводного обмена [33]. Всем пациенткам с ГСД в анамнезе требуется пожизненный скрининг на предмет развития предиабета или СД не реже 1 раза в 1–3 года [38].
3. Родильницам с СД в выписном эпикризе должны быть внесены рекомендации штатного эндокринолога или эндокринолога-консультанта роддома по частоте самоконтроля гликемии, схеме сахароснижающей терапии, диете и физической активности. Если пациентка планирует кормление грудью, то при наличии показаний ей должна быть назначена инсулинотерапия и даны рекомендации по коррекции доз инсулина во время лактации. Нам представляется целесообразной рекомендацией о консультации эндокринолога АПУ таким пациенткам в течение 3–5 дней, если им рекомендована инсулинотерапия, либо консультация терапевта / врача общей практики / эндокринолога в течение 1–3 месяцев, если родильнице назначена пероральная сахароснижающая терапия, либо более ранняя консультация, если пациентка наблюдает регулярные нецелевые значения уровня глюкозы крови.
4. В выписном эпикризе роддома должно быть указание на необходимость избегать нежелательной беременности и использовать адекватные методы контрацепции в связи с пагубным влиянием нераспознанной гипергликемии на плод. Любая беременность при СД должна быть запланирована, и подготовку к ней, по возможности, следует вести под контролем команды специалистов: эндокринолога, акушера-гинеколога, диетолога, инструктора школы «Сахарного диабета» [38].

#### **ИЗМЕНЕНИЯ В ИНСТРУКЦИЯХ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ГЛЮКОФАЖ® И ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ**

В 2023 г. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения Минздрава России были обновлены инструкции по медицинскому применению препаратов Глюкофаж® (метформин в таблетках, покрытых пленочной оболочкой) и Глюкофаж® Лонг (метформин в таблетках с пролонгированным высвобождением) [52, 53]. Беременность была исключена из раздела «Противопоказания» и перенесена в раздел «С осторожностью».

Производителем в инструкции по медицинскому применению были внесены следующие сведения об особенностях приема данных препаратов во время беременности и в период грудного вскармливания.

- «**Беременность.** Неконтролируемая гипергликемия в периконцепционный период и во время беременности связана с повышенным риском врожденных пороков, выкидышей, артериальной гипертензией, вызванной беременностью, преэклампсией и перинатальной смертностью. Необходимо поддерживать концентрацию глюкозы в плазме крови как можно ближе к норме, для снижения риска возникновения неблагоприятных исходов, ассоциированных с гипергликемией, для матери и плода. Метформин проникает через плаценту в концентрациях, которые могут быть такими же высокими, как у матери. Большое количество данных о беременных женщинах (>1000 случаев), полученных в рамках когортного исследования на основе регистров, опубликованных в реестре (метаанализы, клинические исследования и реестры), указывают на отсутствие повышенного риска врожденных аномалий или фето- /неонатальной токсичности после воздействия метформина в периконцепционный период и/или во время беременности. Имеются ограниченные и неубедительные данные о влиянии метформина на долгосрочные результаты массы тела детей, подвергшихся воздействию метформина внутриутробно. Метформин не влияет на двигательное и социальное развитие у детей в возрасте до 4 лет, подвергшихся воздействию препарата во время беременности, хотя данные о долгосрочных результатах ограничены. В случае клинической необходимости применение метформина может быть рассмотрено во время беременности и в периконцепционный период в качестве дополнения или альтернативы инсулину».
- «**Грудное вскармливание.** Метформин проникает в грудное молоко, но в следовых количествах. Нежелательные реакции у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдались. Однако в связи с ограниченным количеством данных применение препарата в период грудного вскармливания не рекомендовано. Решение о прекращении грудного вскармливания должно быть принято с учетом пользы от грудного вскармливания и потенциального риска возникновения нежелательных реакций у ребенка».
- «**Фертильность.** Метформин не влиял на фертильность самцов и самок крыс при введении в дозах до 600 мг/кг/день, что примерно в три раза превышает максимальную рекомендуемую суточную дозу» [52, 53]. В разделе «Особые указания» производителем дана информация о том, что «*применение препарата во время беременности возможно только по рекомендации лечащего врача с учетом отношения ожидаемой пользы для матери к возможному риску для плода и ребенка*» [52, 53]. Инструкцией по медицинскому применению не рекомендуется сочетать грудное вскармливание и прием метформина.

#### **МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ ПО ПОВОДУ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ С УЧЕТОМ СЛОЖИВШЕЙСЯ ЮРИДИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

В актуальных российских клинических рекомендациях по ведению СД2 и ГСД указывается, что назначение метформина во время беременности и лактации

противопоказано [10, 34]. Следующее обновление данных рекомендаций планируется не ранее 2024–2025 гг. В связи с этим у практикующих врачей возникают вопросы по юридическим основаниям назначения метформина женщинам рассматриваемых категорий до появления разрешения в клинических рекомендациях и стандартах медицинской помощи. Согласно Федеральному закону №323-ФЗ (ред. от 24.07.2023), ст. 37, ч. 15: «Назначение и применение лекарственных препаратов, ..., не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии». Таким образом, при наличии клинической необходимости препараты Глюкофаж® и Глюкофаж®Лонг могут быть назначены беременной пациентке по решению врачебной комиссии и при отсутствии противопоказаний. Прием метформина при кормлении грудью на данный момент противопоказан как клиническими рекомендациями, так и инструкцией по медицинскому применению метформина.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Благодаря проведенным исследованиям и опыту международных медицинских ассоциаций существуют доказательства безопасного и эффективного приема метформина во время беременности. Пользу могут получить как пациентки с СД2 и предиабетом (улучшение показателей углеводного обмена до зачатия и во время беременности), так и женщины с СПЯ (положительные эффекты метформина в виде увеличения вероятности зачатия, снижении риска преждевременных родов и ограничение гестационной прибавки веса у матери).

Необходима дальнейшая работа для понимания схем назначения метформина в течение года до начала беременности и для изучения показаний, при которых назначается метформин во время беременности. С осторожным оптимизмом ожидаем заседания рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций по СД2, ГСД и СПЯ, в ходе которых метформин может быть юридически одобрен для применения во время беременности.

#### **ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Источник финансирования.** Совет экспертов, результаты которого легли в основу этой статьи, проводился при поддержке ООО «Мерк».

**Конфликт интересов.** Все авторы статьи принимали участие в совете экспертов по оценке эффектов метформина в лечении беременных пациенток с СД2, который проводился при поддержке ООО «Мерк», и результаты которого легли в основу этой статьи.

**Участие авторов.** Шестакова М.В. и Мельниченко Г.А. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи; Андреева Е.Н., Сухарева О.Ю., Воронникова С.Ю., Ибрагимова Л.И., Бурмукулова Ф.Ф., Демидова Т.Ю., Дерябина Е.Г., Тиселько А.В., Чулков В.С. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в написание рукописи и подготовку к печати.



36. Hanem LGE, Salvesen Ø, Juliusson PB, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(3):166–74. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30385-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30385-7)
37. Tartarin P, Moison D, Guibert E, et al. Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells. *Human Reproduction*. 2012;27(11):3304–14. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/des264>
38. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2023;47(Supplement\_1):S282–94. doi: <https://doi.org/10.2337/dc24-S015>
39. NICE. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period [Internet]. NICE; 2020 [Accessed: 2023 Nov 27]
40. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2018;218(5):B2–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.041>
41. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;132(6):e228–48. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002960>
42. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(2):e49. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002501>
43. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S1–325
44. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(11):4227–49. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2465>
45. Queensland Clinical Guidelines. Maternity and Neonatal Clinical Guideline. *Gestational diabetes mellitus (GDM)*. 2021; Available at: [https://www.health.qld.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0022/950503/g-gdm.pdf](https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0022/950503/g-gdm.pdf)
46. Rudland VL, Price SAL, Hughes R, et al. ADIPS 2020 guideline for pre-existing diabetes and pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;60(6):E18–52. doi: <https://doi.org/10.1111/ajo.13265>
47. Daly B, Toulis KA, Thomas N, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2018;15(1):e1002488. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002488>
48. Li Z, Cheng Y, Wang D, et al. Incidence Rate of Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 170,139 Women. *J Diabetes Res*. 2020;2020:3076463. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/3076463>
49. Elbeltagi R, Al-Beltagi M, Saeed NK, et al. Cardiometabolic effects of breastfeeding on infants of diabetic mothers. *World J Diabetes*. 2023;14(5):617–31. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i5.617>
50. Gunderson EP. Breast-Feeding and Diabetes: Long-Term Impact on Mothers and Their Infants. *Curr Diab Rep*. 2008;8(4):279–86
51. Wu P, Park K, Gulati M. The Fourth Trimester: Pregnancy as a Predictor of Cardiovascular Disease. *Eur Cardiol*. 2021;16:e31. doi: <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.18>
52. Инструкция по применению лекарственного препарата "Глюкофаж" П N014600/01 ["Glucophage" Drug Label N°P N014600/01 (in Russ.)]
53. Инструкция по медицинскому применению Глюкофаж® Лонг 500 мг ЛСР-002098/10; Инструкция по медицинскому применению Глюкофаж® Лонг 750 мг ЛП-000509; Инструкция по медицинскому применению Глюкофаж® Лонг 1000 мг ЛП-002396 [Glucophage® Long 500 mg Drug Label N°LSR-002098/10; Glucophage® Long 750 mg Drug Label N°LP-000509; Glucophage® Long 1000 mg Drug Label N°LP-002396 (in Russ.)]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: [nephro@endocrincentr.ru](mailto:nephro@endocrincentr.ru)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: [teofrast2000@mail.ru](mailto:teofrast2000@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: [iceberg1995@mail.ru](mailto:iceberg1995@mail.ru)

**Ибрагимова Людмила Ибрагимовна**, к.м.н., в.н.с. [Liudmila I. Ibragimova, MD, PhD, leading research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>; eLibrary SPIN: 5013-8222; e-mail: [ibragimovaljudmila@gmail.com](mailto:ibragimovaljudmila@gmail.com)

**Сухарева Ольга Юрьевна**, к.м.н., в.н.с. [Olga Y. Sukhareva, MD, PhD, leading researcher];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; eLibrary SPIN: 5650-4416; e-mail: [olgasukhareva@mail.ru](mailto:olgasukhareva@mail.ru)

**Воротникова Светлана Юрьевна**, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>;

SPIN-код: 6571-1206; e-mail: [bra\\_svetix@list.ru](mailto:bra_svetix@list.ru)

**Бурумкулова Фатима Фархадовна**, д.м.н., в.н.с. [Fatima F. Burumkulova, MD, PhD, leading research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9943-0964>; eLibrary SPIN: 6592-7736; e-mail: [fatima-burumkulova@yandex.ru](mailto:fatima-burumkulova@yandex.ru)

**Демидова Татьяна Юльевна**, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; Researcher ID: D-3425-2018;

Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

**Дерябина Елена Геннадьевна**, д.м.н., в.н.с. [Elena G. Deryabina, MD, PhD, leading research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>; eLibrary SPIN: 4616-5290; e-mail: [helen\\_mic@mail.ru](mailto:helen_mic@mail.ru)

**Тиселько Алена Викторовна**, д.м.н. [Alena V. Tiselko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>;

eLibrary SPIN: 9010-7276; e-mail: [alenadoc@mail.ru](mailto:alenadoc@mail.ru)

**Чулков Василий Сергеевич**, д.м.н., доцент [Vasilii S. Chulkov, MD, PhD, Associate Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1948-8523>; eLibrary SPIN: 4425-4640; e-mail: [vschulkov@rambler.ru](mailto:vschulkov@rambler.ru)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н., Сухарева О.Ю., Воротникова С.Ю., Ибрагимова Л.И., Бурумкулова Ф.Ф., Демидова Т.Ю., Дерябина Е.Г., Тиселько А.В., Чулков В.С. Место метформина в лечении нарушенный углеводного обмена и инсулинорезистентности при планировании беременности, после ее наступления и родоразрешения: резолюция совета экспертов // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 302-313. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13161>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Shestakova MV, Mel'nichenko GA, Andreeva EN, Sukhareva OY, Vorotnikova SY, Ibragimova LI, Burumkulova FF, Demidova TY, Deryabina EG, Tiselko AV, Chulkov VS. The place of metformin in the treatment of carbohydrate metabolism disorders and insulin resistance during, before and after pregnancy: resolution of the expert council. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):302-313. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13161>

## НЕДОСТАТОЧНОСТЬ/ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В<sub>12</sub> У ПАЦИЕНТОВ В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА



© Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>, М.В. Шестакова<sup>1</sup>, А.С. Аметов<sup>2</sup>, М.Б. Анциферов<sup>3</sup>, И.Г. Бакулин<sup>4</sup>, Т.В. Вавилова<sup>5</sup>, Г.Р. Галстян<sup>1</sup>, Т.Ю. Демидова<sup>6</sup>, Ф.Х. Дзгоева<sup>1\*</sup>, Т.Л. Каронова<sup>5,7</sup>, Е.А. Лукина<sup>8</sup>, А.М. Мкртумян<sup>9</sup>, Н.А. Петунина<sup>10</sup>, Р.В. Пономарев<sup>8</sup>, Н.А. Супонева<sup>11</sup>, О.Ю. Сухарева<sup>1</sup>, М.Ш. Шамхалова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

<sup>3</sup>Эндокринологический диспансер, Москва

<sup>4</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

<sup>6</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>7</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

<sup>8</sup>Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва

<sup>9</sup>Российский Университет медицины, Москва

<sup>10</sup>Сеченовский университет, Москва

<sup>11</sup>Научный центр неврологии, Москва

20 марта 2024 г. в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) состоялось междисциплинарное заседание Экспертного совета по актуальной проблеме недостаточности/дефицита В<sub>12</sub> и распространенности данного состояния среди больных эндокринного профиля.

Цель заседания — оценить роль дефицита В<sub>12</sub> в снижении качества жизни пациентов разных групп и наметить стратегию ведения больных с недостаточностью/дефицитом витамина В<sub>12</sub> врачами-эндокринологами.

Резолюцию совета экспертов разработали ведущие специалисты различных специальностей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** витамин В12; цианокобаламин; недостаточность; дефицит; метформин.

## INSUFFICIENCY/DEFICIENCY OF VITAMIN B12 IN PATIENTS IN THE ENDOCRINOLOGICAL PRACTICE

© Natalya G. Mokrysheva<sup>1</sup>, Marina V. Shestakova<sup>1</sup>, Alexander S. Ametov<sup>2</sup>, Mikhail B. Antsiferov<sup>3</sup>, Igor G. Bakulin<sup>4</sup>, Tatiana V. Vavilova<sup>5</sup>, Gagik R. Galstyan<sup>1</sup>, Tatiana Y. Demidova<sup>6</sup>, Fatima K. Dzgoeva<sup>1\*</sup>, Tatiana L. Karonova<sup>5,7</sup>, Elena A. Lukina<sup>8</sup>, Ashot M. Mkrtyumyan<sup>9</sup>, Nina A. Petunina<sup>10</sup>, Rodion V. Ponomaryov<sup>8</sup>, Natalia A. Suponeva<sup>11</sup>, Olga Y. Sukhareva<sup>1</sup>, Minara S. Shamkhalova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia

<sup>4</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>6</sup>Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>7</sup>Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>8</sup>National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

<sup>9</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia

<sup>10</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>11</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia

On March 20, 2024, an interdisciplinary meeting of the Expert Council on the current problem of B12 insufficiency/deficiency and the prevalence of this condition among endocrine patients was held at the Endocrinology Research Centre (Moscow). The purpose of the meeting was to assess the role of B12 deficiency in reducing the quality of life of patients of different groups and to outline a strategy for the management of patients with vitamin B12 insufficiency/deficiency by endocrinologists.

The resolution of the expert council was developed by leading specialists in various specialties.

**KEYWORDS:** vitamin B12; cyanocobalamin; insufficiency; deficiency; metformin.

Витамин В<sub>12</sub> (кобаламин) играет важную роль в различных биологических процессах человеческого организма: принимает активное участие в процессах метилирования ДНК, деления, роста и созревания клеток, в частности эритроцитов; в качестве кофермента участвует в синтезе белковых и жировых структур миелиновой оболочки нервных волокон, а также нейротрансмиттеров и нуклеиновых кислот; активно участвует в аминокислотном и углеводном обменах; необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервных систем [1–3]. Патологические процессы, возникающие при дефиците витамина В<sub>12</sub>, могут затрагивать практически все органы и системы, при этом главным образом страдают нервная система и система кроветворения. Характер и тяжесть клинических проявлений в каждом случае индивидуальны и зависят, помимо длительности и степени выраженности дефицита, от целого ряда сопутствующих факторов [4].

Дефицит витамина В<sub>12</sub> в клинической практике встречается гораздо чаще, чем принято считать, в том числе у пациентов эндокринного профиля, и приводит к широкому спектру различных нарушений. До сих пор клиницисты недостаточно осведомлены о причинах его возникновения, неспецифических проявлениях, современных методах диагностики и эффективной терапии. Примерно 30–50% пациентов с дефицитом витамина В<sub>12</sub> имеют ту или иную степень неврологического поражения [5]. Проведенные популяционные исследования подтверждают ускорение снижения когнитивных функций при дефиците кобаламина, даже в молодом возрасте [6], что отражается на когнитивном статусе и качестве жизни в более старшем возрасте. Неврологические проявления дефицита витамина В<sub>12</sub> могут затрагивать также проводящие системы спинного мозга и периферическую нервную систему, что проявляется расстройствами чувствительности в ногах, нарушением баланса и неустойчивой походкой.

Симптомокомплекс полинейропатии у больных с эндокринной патологией бывает обусловлен недостатком/дефицитом витамина В<sub>12</sub>, что требует настороженности со стороны лечащих врачей и соответствующих назначений. Выраженный длительный дефицит витамина В<sub>12</sub> ведет к развитию В<sub>12</sub>-дефицитной анемии.

По результатам заслушанных в ходе совещания научных докладов и дискуссии были сделаны выводы по следующим направлениям.

## 1. ДИАГНОСТИКА НЕДОСТАТКА ВИТАМИНА В<sub>12</sub>

**Недостаточность и дефицит витамина В<sub>12</sub> являются распространенной серьезной медицинской проблемой как в России, так и во всем мире.**

**Лабораторная диагностика дефицита витамина В<sub>12</sub> затруднена, поскольку общий уровень в сыворотке крови не является высокоспецифичным и чувствительным методом и достоверно не отражает статус витамина В<sub>12</sub> в организме, тогда как определение в рутинной практике голотранскобаламина (Holo-TC) не всегда возможно, а определение метилмалоновой кислоты в крови практически не используется в связи с высокой стоимостью исследования.**

Распространенность дефицита витамина В<sub>12</sub> в популяциях разных стран составляет от 3 до 16% среди обследованных пациентов [7], а в некоторых группах риска может достигать 93% [8]. При этом истинную распространенность недостаточности витамина В<sub>12</sub> установить довольно трудно вследствие многофакторной этиологии, малой доступности определения точных показателей — Holo-TC, гомоцистеина или метилмалоновой кислоты, а также используемого метода оценки (например, радиоанализа или хемилюминесценции) [9, 10]. Следует отметить и неуклонный рост распространенности недостатка витамина В<sub>12</sub> ввиду как социальных причин (общее старение населения, снижение нутритивной ценности питания в целом, распространенность различного рода диет), так и ятрогенных причин (увеличение использования целого ряда лекарственных средств, активное внедрение метаболической хирургии) [11].

Более точным методом для понимания истинной концентрации витамина В<sub>12</sub> в организме является определение его активной формы — Holo-TC [12–15]. Активный В<sub>12</sub> содержит биологически доступный кобаламин, так как только связанный транскобаламином В<sub>12</sub> обеспечивает его поступление во все клетки через специфические рецепторы. Снижение уровня Holo-TC считается самым ранним и наиболее специфичным маркером дефицита В<sub>12</sub>: менее 35 пмоль/л — указывает на дефицит витамина В<sub>12</sub>, а уровень Holo-TC от 35 до 50 пмоль/л — на пограничный субоптимальный запас (недостаточность). Косвенно о снижении уровня витамина В<sub>12</sub> может свидетельствовать повышенное содержание метаболитов обмена витамина В<sub>12</sub> — гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови >10 мкмоль/л указывает на возможный дефицит витамина В<sub>12</sub> [13–15]. Однако этот метод используется редко в связи с высокой стоимостью исследования.

## 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub>

**Согласно рекомендациям британских гематологов, клиническая картина является наиболее важным фактором в оценке результатов тестов, оценивающих статус кобаламина, потому что не существует «золотого стандарта» для лабораторного определения дефицита витамина В<sub>12</sub> [16].** Дополнительная лабораторная верификация недостаточности или дефицита кобаламина не является обязательной у пациентов с клиническими проявлениями и наличием фактора риска. Повсеместный скрининг для выявления дефицита витамина В<sub>12</sub> не требуется.

**Сложность своевременного выявления дефицита витамина В<sub>12</sub> связана с его медленным формированием, с неспецифическими ранними клиническими проявлениями на фоне ряда ограничений возможностей лабораторной диагностики.**

**Следует также учитывать, что у многих людей с симптомами, связанными с дефицитом кобаламина, показатель витамина В<sub>12</sub> может быть выше установленной лабораторией нижней границы нормы, что обусловлено приемом поливитаминных или биологически активных добавок, повышающих его**

### **уровень в сыворотке крови, но часто недостаточных для восполнения дефицита витамина В<sub>12</sub> в тканях и клетках-мишенях.**

Таким образом, в связи с тем, что лабораторная диагностика дефицита витамина В<sub>12</sub> имеет ряд ограничений и трудностей как в реализации (доступность, стоимость), так и в интерпретации, наиболее важным фактором при анализе статуса витамина В<sub>12</sub> является клиническая картина и выявление предрасполагающих к развитию его дефицита факторов риска, которые необходимо оценивать даже при лабораторно нормальном уровне.

### **3. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА КАК ПРИЧИНА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА В<sub>12</sub>**

**Широкий спектр заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как и прием лекарственных средств для их лечения, могут приводить к субклиническому и выраженному дефициту витамина В<sub>12</sub>.**

Развитию дефицита витамина В<sub>12</sub> способствуют следующие факторы:

- особенности пищевого поведения, в том числе вегетарианская, веганская диета, полное или частичное голодание, хроническая алкогольная интоксикация;
- заболевания, сопровождающиеся синдромами мальдигестии и мальабсорбции (аутоиммунный атрофический гастрит; гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*; частичная или тотальная резекция желудка, двенадцатиперстной и подвздошной кишки; панкреато-дуоденальная резекция; болезнь Крона; дивертикулярная болезнь; целиакия; лимфома; хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы; гастринома);
- нарушение состава микробиоты толстой кишки и синдром избыточного роста микрофлоры в тонкой кишке;
- гельминтозы, заражение простейшими (амебиаз, лямблиоз) [17].

Лекарственные средства для снижения кислотности в желудке (ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов, антациды), часто принимаемые длительно, могут приводить к нарушению процессов всасывания витамина В<sub>12</sub>, поскольку негативно влияют на процесс его высвобождения из связи с пищевыми белками при поступлении в организм. Поэтому при длительном приеме лекарственных препаратов, снижающих кислотность желудочного сока, риск развития недостаточности В<sub>12</sub> достигает 83% [18], а распространенность его дефицита — 29% [19].

### **4. ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА ПОВЫШЕННОГО РИСКА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В<sub>12</sub>**

**Люди пожилого возраста составляют отдельную группу повышенного риска развития дефицита кобаламина поскольку имеют несколько причин для его формирования.**

- хронические возраст-ассоциированные болезни органов пищеварения (хронический атрофический гастрит, дивертикулярная болезнь и др.);
- хронические заболевания, требующие постоянной медикаментозной поддержки (2–3 и более препара-

тами, что в свою очередь, негативно влияет на усвоение витамина В<sub>12</sub> клетками-потребителями);

- заболевания ротовой полости;
- различные проблемы с приемом пищи, богатой кобаламином (текстура пищи, так и отсутствие у некоторых пациентов достаточных финансовых возможностей для полноценного питания) [17, 20–22].

Все это приводит к тому, что дефицит кобаламина разной степени выраженности может достигать у пожилых пациентов 90% (56% в возрасте 65–74 лет и до 93% у лиц старше 75 лет) [23].

Следует учитывать, что недостаток/дефицит витамина В<sub>12</sub> может быть одной из причин когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пожилых людей, в том числе имеющих эндокринную патологию (наличие жалоб пациентов на нарушение памяти, внимания, расстройства сна и усиливающуюся тревожность).

### **5. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ/ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В<sub>12</sub> У ПАЦИЕНТОВ ЭНДОКРИННОГО ПРОФИЛЯ**

**В зоне повышенного риска развития дефицита В<sub>12</sub> находятся пациенты с эндокринными патологиями: с сахарным диабетом (СД), предиабетом и ожирением, принимающие метформин или комбинированные препараты, содержащие метформин; пациенты, перенесшие бариатрические операции; пациенты с аутоиммунными заболеваниями эндокринной системы.**

Как известно, наряду с использованием различных вариантов ограничительных диет в последние десятилетия широко применяется метформин и препараты с фиксированными комбинациями, содержащие метформин, не только при СД, но и при предиабете, ожирении, неалкогольной жировой болезни печени, а также при синдроме поликистозных яичников.

Установлено, что прием метформина приводит к мальабсорбции цианокобаламина в связи с его негативным влиянием на моторику ЖКТ, кальцийзависимое всасывание витамина В<sub>12</sub> кишечной мембраной и на секрецию внутреннего фактора Касла. Кроме того, метформин блокирует рецепторы кубилина и нарушает реабсорбцию В<sub>12</sub> через энтерогепатическую циркуляцию. Все перечисленные факторы в совокупности значимо нарушают всасывание кобаламина [24].

Доказательства того, что метформин способствует развитию дефицита витамина В<sub>12</sub> у пациентов с СД 2 типа (СД2), отражены в недавних исследованиях. Результаты метаанализа 29 исследований, в которые включены 8089 пациентов с СД2, продемонстрировали значимое увеличение числа случаев дефицита витамина В<sub>12</sub> при использовании метформина [25].

В другом метаанализе на основании данных 31 исследования авторы показали, что пациенты с СД2, принимающие метформин, имеют более низкий уровень витамина В<sub>12</sub> в крови по сравнению с находящимися на другой сахароснижающей терапии, а распространенность среди них дефицита витамина В<sub>12</sub> может достигать 50% [26]. У пациентов с СД2 данный метаболический дефицит отрицательно влияет на состояние нервной системы, функцию эндотелия и сердечно-сосудистую систему, что создает негативную основу для прогрессирования диабетических осложнений [27].

Дефицит витамина  $B_{12}$  при терапии метформином диагностируется уже через 3 месяца после начала приема препарата [28]. Низкие концентрации витамина  $B_{12}$  в сыворотке крови при лечении метформином сопряжены с гипергомоцистеинемией [29], более высокой частотой нейропатии [30, 31] и худшим течением нейропатии [32]. Недавно опубликованное исследование показало, что люди, принимающие данный препарат, имели больший риск развития нейропатии [ОР=1,84 (95% ДИ: 1,62–2,10)], чем те, кто не принимал метформин [30]. Выявлена зависимость «доза-эффект» между суточной дозой метформина и повышенным риском нейропатии [30], что может свидетельствовать о том, что низкие концентрации витамина  $B_{12}$  являются прямой причиной нейропатии у таких пациентов.

Проблема недостаточности и дефицита витамина  $B_{12}$  на фоне приема метформина актуализируется авторитетными международными профессиональными сообществами, включая Американскую диабетическую ассоциацию (ADA), Европейскую ассоциацию по изучению сахарного диабета (EASD), Инициативную группу по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO) [33–36]. Несмотря на ранее упоминавшиеся сложности в диагностике недостаточности витамина  $B_{12}$  лицам, принимающим метформин длительное время рекомендуется периодический контроль уровня цианкобаламина для своевременного определения возможной недостаточности  $B_{12}$ , особенно тем, у кого есть анемия или периферическая нейропатия. Отмечается связь между длительностью применения метформина и нарастающим риском дефицита витамина  $B_{12}$  через 4–5 лет приема. При этом предполагается, что у пациентов с предиабетом, принимающих метформин более четырех лет или относящихся к группам риска по другим причинам (прежде всего веганы, пациенты, перенесшие бариатрическую операцию), вполне оправдано ежегодное мониторирование.

Для пациентов с СД2, соответственно, рекомендуется длительный (в реальных условиях фактически пожизненный) период терапии метформином, а следовательно, возможно прогрессирование симптомов нейропатии на этом фоне. У пациентов с СД2 и хронической болезнью почек также рассматривается ежегодное мониторирование кобаламина, если метформин принимается более четырех лет или есть факторы риска недостаточности  $B_{12}$ .

Отдельная, неуклонно растущая группа пациентов эндокринолога — те, кто подвергся метаболической хирургии. Они сразу после оперативного вмешательства попадают под градацию хронического дефицита витамина  $B_{12}$  в силу создавшейся анатомической ситуации. Им требуется регулярное мониторирование обеспеченности витамином  $B_{12}$ . Кроме того, даже на дооперационном этапе, по данным ретроспективного исследования, до 16,4% бариатрических пациентов с ожирением и без СД2 уже имели дефицит витамина  $B_{12}$ . Следует учитывать и тот факт, что сегодня метаболическая хирургия все больше входит в арсенал лечения СД2 у пациентов с ожирением, которые часто имеют анамнез длительного приема метформина.

Следует подчеркнуть, что при аутоиммунных заболеваниях эндокринной системы распространенность

дефицита и недостаточности витамина  $B_{12}$  также является высокой, особенно при СД 1 типа (СД1) (в том числе в рамках аутоиммунных полиэндокринных синдромов). Одной из причин может быть наличие у пациента аутоиммунного гастрита.

## 6. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА $B_{12}$

**Клинические проявления дефицита  $B_{12}$  неспецифичны, наиболее ранними и частыми среди них являются неврологические расстройства, существенно опережающие гематологические или иные изменения.**

Недостаточность и дефицит витамина  $B_{12}$  могут приводить к широкому спектру нарушений как в центральной нервной системе (снижение концентрации внимания, памяти, забывчивость и другие когнитивные нарушения; астенические, депрессивные и другие аффективные расстройства, нарушение сна), так и в периферической (онемение, парестезии, нарушение глубокой чувствительности и пошатывание при ходьбе, синдром беспокойных ног, нарушение обоняния и др.) [5, 6]. Поражение нервной системы различной степени тяжести регистрируется примерно у 30–50% пациентов с дефицитом витамина  $B_{12}$  [5]. У пациентов с дефицитом кобаламина также часто наблюдаются симптомы психиатрических нарушений, таких как психические расстройства, расстройства настроения и когнитивная дисфункция [5, 37, 38]. При несвоевременной диагностике неврологических и психиатрических проявлений дефицита витамина  $B_{12}$  симптомы могут стать необратимыми [39–41], что происходит через различные периоды времени (от нескольких месяцев до нескольких лет), в зависимости от остаточных запасов витамина  $B_{12}$  в печени.

С учетом сложности и недостаточной информативности лабораторной диагностики предписание пациенту с нарушенным всасыванием препарата цианкобаламина с точки зрения соотношения польза/риск выглядит целесообразным *ex juvantibus*, позволяя предотвратить развитие значимых нарушений в организме.

## 7. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ $B_{12}$ ПРИ $B_{12}$ -ДЕФИЦИТНОМ СОСТОЯНИИ

**Стандартом лечения  $B_{12}$ -дефицитных состояний является заместительная терапия препаратом витамина  $B_{12}$ . При этом в большинстве клинических случаев, за исключением тяжелой  $B_{12}$ -дефицитной анемии, существенным преимуществом обладает пероральный прием препарата витамина  $B_{12}$  ввиду удобства его использования и возможности избежать развития нежелательных постинъекционных осложнений.**

Существуют разные формы введения препарата витамина  $B_{12}$  и различные схемы его терапевтического применения в клинической практике. Согласно заключению организации FDA, препарат цианкобаламина признан безопасным биологическим соединением, а его избыток выводится с мочой и калом (вместе с желчью), поэтому не установлена верхняя граница применения, как и верхний предел переносимости этого витамина, и неизвестны симптомы его передозировки [42].

При дефиците/недостаточности витамина В<sub>12</sub> оправданными считаются следующие схемы терапии: в случае тяжелого дефицита рекомендуется применение парентеральной формы цианокобаламина в дозе 100–200 мкг/сут через день до коррекции анемии в течение 14 дней; при нарушениях функции нервной системы использовать по 400–500 мкг/сут в первую неделю ежедневно, далее — с интервалами между введениями до 5–7 дней, вплоть до коррекции анемии. Пероральная терапия высокодозным цианокобаламином — 1000 мкг в сутки — не уступает по эффективности парентеральному применению препарата как в нормализации биохимических показателей (уровень кобаламина и гомоцистеина), так и в купировании неврологических проявлений [42–48], но отличается большей продолжительностью. Высокодозный пероральный цианокобаламин как более современная и безопасная альтернатива инъекционной форме позволяет избежать нежелательных постинъекционных реакций, существенно повышает комплаентность пациентов к данной терапии [43, 44].

Пациентам с недостаточностью витамина В<sub>12</sub> рекомендуется пероральный прием цианокобаламина в дозе 1000 мкг в сутки на протяжении 3–4 месяцев [44–47].

Пероральный прием цианокобаламина в высоких дозах обеспечивает пассивное или независимое от внутреннего фактора Касла всасывание 1% потребляемой дозы, что покрывает не только суточную потребность в витамине В<sub>12</sub>, но и оказывает лечебный эффект у больных с его дефицитом [48]. При этом прием лекарственных препаратов, нарушающих активный транспорт кобаламина, никак не влияет на пассивный транспорт, и не требуется отмена или коррекция базовой терапии.

Если причина развития недостаточности/дефицита витамина В<sub>12</sub> не устранена, минимальный курс терапии пероральным лекарственным средством цианокобаламином в дозировке 1000 мкг ежедневно рекомендуется в течение 8 недель с повторными курсами 2 раза в год [49].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Старчина Ю.А. Витамины группы В в лечении заболеваний нервной системы // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2009. — №2. — С. 84–87 [Ya.A. Starchina. B-Group vitamins in the treatment of nervous system diseases // *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2009;2;84–87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2009-45>
2. Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Строков И.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний // *PMЖ*. — 2009. — Т. 17. — №11. — С. 776–83 [Akhmedzhanova L.T. et al Vitamins of group B in the treatment of neurological diseases // *RMJ*. 2009;17(11);776–83. (In Russ.)]
3. Markle H.V. Cobalamin // *Crit Rev Clin Lab Sci*. — 1996. — Т. 33. — С. 247–356
4. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алехина Р.М., и др. Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина В<sub>12</sub> // *Клиницист*. — 2016. — Т. 10. — №3. — С. 15–25 [Krasnovskiy AL. Modern diagnostic and treatment of B12 deficiency // *The Clinician*. 2016;10(3);15–25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-3-15-25>
5. Divate PG, Patanwala R. Neurological manifestations of B<sub>12</sub> deficiency with emphasis on its aetiology. *J Assoc Physicians India*. 2014; 62: 400–5
6. Clarke R, et al. Low vitamin B<sub>12</sub> status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clinical Nutrition*. 2007;86(5):1384–91. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1384>
7. Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM*. 2009;102:17–28. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn138>
8. Khodabandehloo N, et al. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(8):e13138. doi: [https://doi.org/10.5812/ircmj.17\(6\)2015.13138](https://doi.org/10.5812/ircmj.17(6)2015.13138)
9. Hannibal L, Lysne V, Monsen ALB. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;27:3:27. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00027>
10. Ших Е.В., Сизова Ж.М., Астаева М.О. Пероральное применение цианокобаламина при функциональном дефиците витамина В<sub>12</sub>: эффективность и безопасность // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2021. — Т. 13. — №4. [Shikh EV, Sizova ZhM, Astaeva MO. Oral administration of cyanocobalamin for functional vitamin B12 deficiency: efficacy and safety. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):109–115 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-109-115>
11. Полякова О.А., Клепикова М.В., Остроумова О.Д. Диагностика В<sub>12</sub>-дефицитной анемии и способы ее коррекции в разных клинических ситуациях // *Non nocere. Новый терапевтический журнал*. — 2021. — Т. 11. — С. 64–74. [Polyakova OA, Klepikova MV, Ostroumova OD. Diagnosis of B12-deficiency anemia and ways to correct it in different clinical situations. *Non Nocere. Novyj terapeuticheskij zhurnal*. 2021;11:64–74. (In Russ.)].
12. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *BMJ*. 2014;349:g5226. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g5226>
13. Hannibal L, Lysne V, Björke-Monsen AL, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;3:27–42. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00027>
14. Means R.T., Fairfield K.M. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency [Internet]. *UpToDate* [cited 03.03.2023]. Available from: <https://medilib.ir/uptodate/show/7155>
15. Fedosov SN, Brito A, Miller JW, et al. Combined indicator of vitamin B<sub>12</sub> status: modifications for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clin Chim Lab Med*. 2015;53(8):1215–25. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0818>
16. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.12959>
17. Екушева Е.В., Ших Е.В., Аметов А.С., и др. Проблема дефицита витамина В<sub>12</sub>: актуальность, диагностика и таргетная терапия / По материалам Междисциплинарного совета экспертов с международным участием // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2021. — Т. 121. — №11. — С. 17–25. [Ekusheva EV, Shikh EV, Ametov AS, et al. The problem of vitamin B12 deficiency: Relevance, diagnosis and targeted therapy (based on materials of AN Interdisciplinary Expert Council with international participation). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021; 121(11): 17–25 (In Russ.)]. doi: <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112111117>
18. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: A systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.12697>
19. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;27(11):1110–21. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03658.x>
20. Andrès E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B<sub>12</sub> (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004;171(3):251–59. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.103115>
21. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B<sub>12</sub> status in older adults? *J Am Med Dir Assoc*. 2008;9(3):162–7 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2007.10.004>
22. Parlesak A, Klein B, Schecher K, et al. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth and its association with nutrition intake in nonhospitalized older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(6):768–73. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2389.2003.51259.x>

23. Khodabandehloo N, et al. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17(8) e13138. doi: [https://doi.org/10.5812/ircmj.17\(6\)2015.13138](https://doi.org/10.5812/ircmj.17(6)2015.13138)
24. Damião ChP, Rodrigues AO, Pinheiro M, et al. Prevalence of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2016;134 (6): 473–9. doi: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.01382111>
25. Niafar M, Hai F, Porhomyon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B 12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med.* 2015;10(1):93–102. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-014-1157-5>
26. Yang W, Cai X, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B 12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes.* 2019;11:729–43. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12900>
27. Didangelos T, et al. Vitamin B<sub>12</sub> supplementation in diabetic neuropathy: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2021;13(2):395. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020395>
28. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2016;42:316–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.03.008>
29. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffélé MG, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B<sub>12</sub> deficiency: Randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010;340 2181. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c2181>
30. Yang R, Yu H, Wu J, et al. Metformin treatment and risk of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Beijing. *China Front. Endocrinol.* 2023;14:1082720. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1082720>
31. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1754–61. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3754>
32. Miyan Z, Waris N. Association of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in people with type 2 diabetes on metformin and without metformin: A multicenter study. Karachi Pakistan. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8:e001151. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-001151>
33. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl. 1):S158–78. doi: <https://doi.org/10.2337/dc24-S009>
34. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes—2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022;65(12):1925–66. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
35. De Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2022;102(5):974–89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.012>
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022; 102 (5S):S1–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
37. Aaron S, Kumar S, Vijayan J, et al. Clinical and laboratory features and response to treatment in patients presenting with vitamin B<sub>12</sub> deficiency-related neurological syndromes. *Neurol India.* 2005;53:55–8. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.15057>
38. Lachner C, Martin C, John D, et al. Older adult psychiatric inpatients with non-cognitive disorders should be screened for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *J Nutr Health Aging.* 2014;18:209–12. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0378-z>
39. Jain KK, Malhotra HS, Garg RK, et al. Prevalence of MR imaging abnormalities in vitamin B<sub>12</sub> deficiency patients presenting with clinical features of subacute combined degeneration of the spinal cord. *J Neurol Sci.* 2014;342:162–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.020>
40. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood.* 1990;76:871–81
41. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med.* 1988;318:1720–8
42. Green R, Allen LH, Bjorke-Monsen AL, et al. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;29;3:17040. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>
43. Sanz-Cuesta T, González-Escobar P, Riesgo-Fuertes R, et al. OB<sub>12</sub> Group. Oral versus intramuscular administration of vitamin B<sub>12</sub> for the treatment of patients with vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a pragmatic, randomised, multicentre, non-inferiority clinical trial undertaken in the primary healthcare setting (Project OB<sub>12</sub>). *BMC Public Health.* 2012;12:394. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-394>
44. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, et al. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD004655. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub3>
45. Eussen SJ, De Groot LC, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1167-72. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1167>
46. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004655. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub2>
47. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B<sub>12</sub> formulation and intermittent intramuscular vitamin B<sub>12</sub> in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther.* 2011;33(3):358–371.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.03.003>
48. Butler ChC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Family Practice.* 2006;23(3):279–285. doi: <https://doi.org/10.1093/fampra/cml008>
49. Болиева Л. З., Болотина Л. В., Галстян, Г. Р., и соавт. Резолюция совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина В12 в клинической практике» // *Терапия.* — 2023. — Т. 9. — №1. — С. 116–121. [Bolieva LZ, Bolotina LV, Galstyan GR, et al. Resolution of the expert council «Vitamin B12 deficiency in clinical practice». *Therapy.* 2023;9(1):116-121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.116-121>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

### Председатели совета экспертов:

**Мокрышева Наталья Георгиевна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru  
**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: Shestakova.Marina@endocrincentr.ru

### Эксперты:

\***Дзгоева Фатима Хаджимуратовна**, к.м.н. [Fatima K. Dzgoeva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0533-7652>; eLibrary SPIN: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com

- Аметов Александр Сергеевич**, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com
- Анциферов Михаил Борисович**, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru
- Бакулин Игорь Геннадьевич**, д.м.н., профессор [Igor G. Bakulin, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>; Scopus Author ID: 6603812937; WoS ResearcherID: P-4453-2014;  
eLibrary SPIN: 5283-2032; e-mail: igbakulin@yandex.ru
- Вавилова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор [Tatyana V. Vavilova, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8537-3639>; eLibrary SPIN: 9003-6455; e-mail: Vavilova\_TV@almazovcentre.ru
- Галстян Гагик Радикович**, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; Scopus Author ID: 6701438348; eLibrary SPIN: 9815-7509;  
e-mail: galstyangagik964@gmail.com
- Демидова Татьяна Юльевна**, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com
- Каронова Татьяна Леонидовна**, д.м.н., гл.н.с., профессор [Tatiana L. Karonova, PhD, chief researcher, Associate Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; Scopus Author ID: 55812730000;  
eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru
- Лукина Елена Алексеевна**, д.м.н., профессор [Elena A. Lukina, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>; eLibrary SPIN: 7829-5794; e-mail: elenalukina02@gmail.com
- Мкртумян Ашот Мусаелович**, д.м.н., профессор [Ashot M. Mkrtyumyan, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru
- Петунина Нина Александровна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Nina A. Petunina, PhD, Professor, Corr. Member of the RAS];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; e-mail: napetunina@mail.ru
- Пономарев Родион Викторович**, к.м.н. [Rodion V. Ponomaryov, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1218-0796>; eLibrary SPIN: 1618-7375; e-mail: ponomarev.r@blood.ru
- Супонева Наталья Александровна**, д.м.н., профессор [Natalia A. Suponeva, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>; Scopus Author ID: 35773598900; eLibrary SPIN: 3223-6006;  
e-mail: nasu2709@mail.ru
- Сухарева Ольга Юрьевна**, к.м.н., доцент [Olga Sukhareva, MD, PhD, Associate Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; eLibrary SPIN: 5650-4416; e-mail: olgasukhareva@mail.ru
- Шамхалова Минара Шамхаловна**, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бакулин И.Г., Вавилова Т.В., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Дзгоева Ф.Х., Каронова Т.Л., Лукина Е.А., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Пономарев Р.В., Супонева Н.А., Сухарева О.Ю., Шамхалова М.Ш. Недостаточность/дефицит витамина В<sub>12</sub> у пациентов в практике эндокринолога // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 314-320. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13181>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Mokrysheva NG, Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Bakulin IG, Vavilova TV, Galstyan GR, Demidova TY, Dzgoeva FK, Karonova TL, Lukina EA, Mkrtyumyan AM, Petunina NA, Ponomaryov RP, Suponeva NA, Sukhareva OY, Shamkhalova MS. Insufficiency/deficiency of vitamin B12 in patients in the endocrinological practice. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):314-320. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13181>





