

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 27
выпуск 4 (2024)

научно-практический
медицинский журнал



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

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

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

Рекомендован ВАК

(приравнен к изданиям категории K1)
Q3 (Scopus)

Импакт-фактор РИНЦ 2022**2,492****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 Гривороновский пр-д, дом 4

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

Сдано в набор 26.07.2024 г.
Подписано в печать 30.08.2024 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

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

ПОДПИСКА:

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

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

Сахарный диабет

Том 27, №4**Июль-Август****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 (Падуя, Италия)
BATTILINO TADEJ, MD, PhD (Любляна, Словения)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Хадера, Израиль)
RASA I., MD, Lecturer (Рига, Латвия)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

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

SCOPUS metrics	CiteScore 2022	1.90*
	SJR 2022	0.214
	SNIP 2022	0.629

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

EDITORIAL CONTACT

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

E-mail: journal@rae-org.ru

WEB: www.endojournals.ru

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

Fax: +7 (499) 124-6203

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"

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

SUBSCRIPTION

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

T20795 - subscription index

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

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

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

Diabetes Mellitus

Vol. 27

Issue 4

July-August

2024

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
И.Б. Соколова, Г.И. Лобов		Sokolova I.B., Lobov G.I.
ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ K_{ATP}-КАНАЛОВ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ УКРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	304	THE EFFECT OF GLIBENCLAMIDE ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF K_{ATP} CHANNELS OF CEREBRAL ARTERIES IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN DIABETES MELLITUS
Д.Н. Лаптев, И.А. Еремина, Е.С. Шубина, Т.Э. Янкевич, Е.А. Сечко, Н.А. Гончарова, В.А. Петеркова		Laptev D.N., Eremina I.A., Shubina J.S., Yankevich T.E., Sechko E.A., Goncharova N.A., Peterkova V.A.
АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ЗАБОЛЕВШИХ В ДОШКОЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ	313	ALLELIC VARIANTS OF GENES OF THE MAIN HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS WHO BECAME ILL AT PRESCHOOL AGE
Н.В. Русяева, И.В. Кононенко, О.К. Викулова, М.А. Исаков, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева		Rusyaeva N.V., Kononenko I.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G.
ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ТИПОВ MODY ДИАБЕТА ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА	321	CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG, ACCORDING TO THE RUSSIAN DIABETES REGISTRY
Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.С. Дегтярева, Ю.А. Сорокина, В.В. Авруцкая		Volkova N.I., Davidenko I.Y., Degtiareva I.S., Sorokina J.A., Avrutskaya V.V.
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ ПОДТИПАМИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	336	CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH DIFFERENT SUBTYPES OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: RESEARCH RESULTS
М.В. Шестакова, Е.В. Бирюкова		Shestakova M.V., Biryukova E.V.
ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РОССИЙСКОГО ИНГИБИТОРА ДПП-4 ГОЗОГЛИПТИНА В МАСШТАБНОМ НАБЛЮДАТЕЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ «ПАЛИТРА»	347	PRACTICAL APPLICATIONS OF RUSSIAN DPP4 INHIBITOR GOSOGLIPTIN IN “PALITRA” LARGE-SCALE OBSERVATIONAL STUDY
О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева, А.Н. Рябиков		Tsygankova O.V., Apartseva N.E., Latyntseva L.D., Ryabikov A.N.
МЕТФОРМИН ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ, ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АБДОМИНАЛЬНЫМ ЖИРЕНИЕМ В СВЕТЕ ВЛИЯНИЯ НА КОМПАРТМЕНТЫ ЖИРОВЫХ ДЕПО И ПАРАМЕТРЫ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ	357	EXTENDED-RELEASE METFORMIN IN PATIENTS WITH PREDIABETES, CHRONIC HEART FAILURE AND ABDOMINAL OBESITY IN LIGHT OF THE EFFECT ON FAT DEPOT COMPARTMENTS AND GLUCOSE METABOLISM PARAMETERS
Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова, И.А. Кузина, А.О. Щетинина, Э.А. Эльмурзаева		Petunina N.A., Martirosian N.S., Goncharova E.V., Telnova M.E., Kuzina I.A., Shchetinina A.O., Elmurzaeva E.A.
МЕСТО ГЛИКЛАЗИДА МВ В СОВРЕМЕННЫХ СТРАТЕГИЯХ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	368	THE PLACE OF GLICLAZIDE MB IN MODERN TREATMENT STRATEGIES FOR PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
Е.Ю. Комелягина, М.Б. Анциферов		Komelyagina E.Y., Antsiferov M.B.
АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ	376	ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF OUTPATIENT TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC FOOT
ОБЗОР		REVIEW
В.Б. Бреговский, С.А. Оsnach, В.Н. Оболенский, А.Г. Демина, А.Л. Рыбинская, В.Г. Протско		Bregovskiy V.B., Osnach S.A., Obolenskiy V.N., Demina A.G., Rybinskaya A.L., Protsko V.G.
КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИИ ШАРКО: ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ	384	CLASSIFICATION OF THE CHARCOT NEUROOSTEOARTHROPATHY: EVOLUTION OF VIEWS AND UNSOLVED PROBLEMS
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
Е.И. Прокопенко, Ф.Ф. Бурумкулова, И.Г. Никольская, Т.С. Коваленко, В.А. Петрухин		Prokopenko E.I., Burumkulova F.F., Nikolskaya I.G., Kovalenko T.S., Petrukhin V.A.
УСПЕШНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПОСЛЕ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОЧКИ	395	SUCCESSFUL PREGNANCY IN A WOMAN OF LATE REPRODUCTIVE AGE WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AFTER COMBINED PANCREAS — KIDNEY TRANSPLANTATION
ОШИБКИ		ERRATUM
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		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., Mkrtyumyan A.M., Petunina N.A., Ponomaryov R.V., Suponeva N.A., Sukhareva O.Y., Shamkhalova M.S.
ОШИБКИ: НЕДОСТАТОЧНОСТЬ/ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В₁₂ У ПАЦИЕНТОВ В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА (САХАРНЫЙ ДИАБЕТ. – 2024. – Т. 27. – №3. DOI: 10.14341/DM13181)	402	ERRATUM: INSUFFICIENCY/DEFICIENCY OF VITAMIN B12 IN PATIENTS IN THE ENDOCRINOLOGICAL PRACTICE (DIABETES MELLITUS. 2024;27(3). DOI: 10.14341/DM13181)

ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ K_{ATP} -КАНАЛОВ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© И.Б. Соколова, Г.И. Лобов

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

АКТУАЛЬНОСТЬ. В терапии сахарного диабета (СД) для стойкого снижения уровня глюкозы в крови широко применялся глибенкламид — блокатор K_{ATP} -каналов. Однако его воздействие на мозговую циркуляцию исследовано очень мало. Понижение функциональной активности K_{ATP} -каналов вследствие их блокирования глибенкламидом на фоне развившейся эндотелиальной дисфункции может привести к нарушению мозговой циркуляции (особенно на микроциркуляторном уровне) и способствовать ремоделированию сосудистой сети.

ЦЕЛЬ. Оценить влияние глибенкламида на реактивность церебральных артерий у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом (СТЗ-СД).

ЗАДАЧИ. 1. Изучить изменение функционального состояния K_{ATP} -каналов пиальных артерий при СТЗ-СД. 2. Оценить влияние глибенкламида на участие K_{ATP} -каналов в формировании базального тонуса и эндотелий-зависимой дилатации пиальных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Работа проведена на 54 крысах-самцах линии Sprague Dawley. СТЗ-СД был смоделирован посредством содержания животных на высокожировой диете и введении стрептозотоцина (35 мг/кг). С помощью установки для прижизненного изучения реактивности пиальных сосудов через 3 мес с начала эксперимента измеряли диаметр артерий при орошении поверхности мозга растворами Кребса-Хенселейта, ацетилхолина, глибенкламида, пинацидила и ацетилхолина на фоне действия глибенкламида или пинацидила.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При моделировании СТЗ-СД крысы развили толерантность к глюкозе, инсулинорезистентность (ИР); относительно контрольных животных масса тела была больше в 1,3 раза, процентное содержание висцерального жира — в 3 раза, уровень глюкозы в крови — в 3,2 раза. Показали, что при СТЗ-СД число констрикций пиальных артерий под действием глибенкламида уменьшилось в 1,3–1,9 раза по сравнению с интактными крысами. Глибенкламид не блокировал эндотелий-зависимую дилатацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У крыс со СТЗ-СД K_{ATP} -каналы принимают участие в формировании базального тонуса пиальных артерий, но вклад этих каналов снижен в среднем в 1,5 раза по сравнению со здоровыми крысами.

Применение глибенкламида при СТЗ-СД не влияет на эндотелий-зависимую дилатацию церебральных артерий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; стрептозотоцин; церебральная циркуляция; глибенкламид; K_{ATP} -каналы; эндотелий-зависимая дилатация.

THE EFFECT OF GLIBENCLAMIDE ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF K_{ATP} CHANNELS OF CEREBRAL ARTERIES IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN DIABETES MELLITUS

© Irina B. Sokolova, Gennadii I. Lobov

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: In the treatment of diabetes mellitus (DM) for a persistent reduction in blood glucose levels it was widely used glibenclamide — a K_{ATP} channels blocker. However, its effects on cerebral circulation have been studied very little. A decrease in the functional activity of K_{ATP} channels due to their blocking by glibenclamide against the background of developed endothelial dysfunction may lead to impaired cerebral circulation (especially at the microcirculatory level) and promote remodeling of the vascular network.

AIM: To evaluate the effect of glibenclamide on the reactivity of cerebral arteries in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus (STZ-T2DM).

TASKS: 1. To study changes in the functional state of K_{ATP} channels of pial arteries in STZ-T2DM. 2. To evaluate the effect of glibenclamide on the participation of K_{ATP} channels in the formation of basal tone and endothelium-dependent dilatation of pial arteries.

MATERIALS AND METHODS: The study was performed on 54 male Sprague Dawley rats. Streptozotocin-induced diabetes mellitus (STZ-T2DM) was modeled by keeping animals on a high-fat diet and administering streptozotocin (35 mg/kg). Using an installation for intravital study of pial vessels reactivity, 3 months from the beginning of the experiment, the diameter of the arteries was measured when the brain surface was irrigated with Krebs-Henseleit solution, acetylcholine, glibenclamide, pinacidil and acetylcholine against the background of the action of glibenclamide or pinacidil.



RESULTS: With modeling STZ-T2DM, rats developed glucose tolerance and insulin resistance. Compared to control animals, body weight was 1,3 times higher, the percentage of visceral fat was 3 times higher, and the blood glucose level was 3,2 times higher. It was shown that in STZ-T2DM the number of pial artery constrictions under the action of glibenclamide decreased by 1,3 — 1,9 times compared to intact rats. Glibenclamide did not block endothelium-dependent dilation.

CONCLUSION: In rats with streptozotocin diabetes, K_{ATP} channels take part in the formation of the basal tone of the pial arteries, but the contribution of these channels is reduced on average by 1.5 times compared to healthy rats. The use of glibenclamide in STZ-T2DM does not affect endothelium-dependent dilatation of cerebral arteries.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; streptozotocin; cerebral circulation; glibenclamide; K_{ATP} channels; endothelium-dependent dilation.

Для стойкого снижения уровня глюкозы в крови больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) широко применяют производные сульфомочевины, в том числе глибенкламид [1, 2]. Механизм действия глибенкламида заключается в следующем. ATP -чувствительные калиевые каналы (K_{ATP} -каналы) β -клеток поджелудочной железы — это гетерооктамеры, состоящие из четырех субъединиц Kir6.2 и четырех субъединиц SUR1. Посредством сульфомочевинной и бензамидной групп глибенкламид связывается с рецептором SUR1 и дезактивирует K_{ATP} -канал. Ингибирование K_{ATP} -каналов приводит к деполяризации клеточной мембраны, входу Ca^{2+} в β -клетки через открывшиеся кальциевые каналы и высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных депо в эндоплазматическом ретикулуле и митохондриях. Повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле β -клеток активирует выход инсулина в кровь. Однако глибенкламид является блокатором K_{ATP} -каналов в клетках всего организма, в том числе и в сердечно-сосудистой системе. При СД2 высок риск развития ишемических и лакунарных инсультов головного мозга и церебральной ангиопатии. Основной причиной ухудшения кровообращения при метаболическом синдроме (МС) и СД2 считается эндотелиальная дисфункция — дисбаланс в выработке вазодилататоров/вазоконстрикторов, активация процессов тромбообразования и воспаления [3]. Ранее показано, что при развитии МС и СД2 в стенках церебральных сосудов может откладываться β -амилоидный белок, вызывая повреждение эндотелиальных клеток и, как следствие, уменьшение выработки NO и снижение чувствительности артерий к ацетилхолину [4]. К эндотелиальной дисфункции также приводят инсулинорезистентность (ИР) и хроническая гипергликемия. Инсулин в высокой концентрации вызывает пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, пролиферацию фибробластов, активацию системы свертывания крови, снижение активности фибринолиза [5]. При хронической гипергликемии глюкоза вступает во взаимодействие с белками и липидами крови с образованием продуктов гликирования [6]. Связывание конечных продуктов гликирования с базальной мембраной сосудистой стенки приводит к ее утолщению, снижению эластичности, развитию воспалительной реакции и повреждению эндотелиальных клеток [7, 8]. Но патологические изменения реактивности церебральных сосудов могут происходить и из-за сбоя в работе ионных каналов эндотелиальных и гладкомышечных клеток (ГМК) [9, 10]. Посредством K_{ATP} -каналов в значительной мере регулируется сосудистый тонус [11]. В литературе данных о влиянии СД2 на функционирование K_{ATP} -каналов мозговых артерий представлено мало, и эти данные очень противоречивы. Одни авторы утверждают, что K_{ATP} -каналы не участвуют в формировании сосудистого тонуса при

СД2 [9], другие — что блокирование K_{ATP} -каналов негативно сказывается на постинсультном состоянии нейронов у больных СД2 [10]. Вопрос о влиянии глибенкламида на мозговую циркуляцию у больных СД2 в настоящее время остается открытым.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние глибенкламида на реактивность церебральных артерий у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом (СТЗ-СД).

В рамках представленного исследования были поставлены следующие экспериментальные задачи: 1. Изучить изменение функционального состояния K_{ATP} -каналов пиальных артерий при СТЗ-СД. 2. Оценить влияние глибенкламида на участие K_{ATP} -каналов в формировании базального тонуса и эндотелий-зависимой дилатации пиальных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на животных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем» (Санкт-Петербург). Исследования проводили в соответствии с этическими стандартами, утвержденными правовыми актами РФ, принципами Базельской декларации и требованиями Комиссии по контролю над содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол №04/12 от 12.04.2022 г.). Крыс содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище по 6 особей в клетках Т4 в условиях искусственного освещения (цикл: 12 часов свет/12 часов темнота).

Дизайн

В экспериментальной работе были использованы линейные крысы — самцы Sprague Dawley, возраст которых в начале работы составлял 3 месяца, вес 400–420 г, 54 особи. Изначально были сформированы 2 пула животных: контрольные животные (содержались на стандартном комбикорме для лабораторных животных (Тосненский комбикормовый завод, Россия)) (Группа 1, 18 особей) и крысы, которые в течение двух месяцев получали высокожировую диету (ВЖД). ВЖД включала стандартный комбикорм (370 г/кг) и добавки в виде жира свиного (313 г/кг), казеина (253 г/кг), витаминно-минеральной смеси (61 г/кг): 58% жира, 25% белка, 17% углеводов [12, 13]. Перед использованием все компоненты корма тщательно перемалывались, и из смеси формировались гранулы, подобные стандартному комбикорму. Через 2 месяца крысам, у которых моделировали СТЗ-СД

(Группа 3, 18 особей), был введен внутривенно панкреотоксичный препарат стрептозотцин в концентрации 35 мг/кг (Sigma-Aldrich, USA). Часть животных, находящихся на ВЖД, без введения стрептозотцина являлась второй контрольной группой (Группа 2, 18 особей). Еще 1 месяц животные из групп 2 и 3 получали ВЖД. Графики изменения веса крыс из экспериментальных групп и уровня глюкозы в крови представлены на рис. 1.

Затем животные из всех экспериментальных групп были протестированы на толерантность к глюкозе с помощью глюкозо-толерантного теста (ГТТ) и на инсулино-резистентность с помощью инсулин-толерантного теста (ИТТ) (по 6 особей из каждой группы) [14] (рис. 2).

ГТТ проводили после 16-часового голодания при свободном доступе к воде. В начале эксперимента измеряли уровень глюкозы в крови из хвостовой вены с помощью глюкометра Акку-Чек Актив («Рош Диабетс Кеа ГМБХ», Германия). Затем внутривенно вводили углеводную нагрузку из расчета 2 г глюкозы на килограмм веса. Далее измерения уровня глюкозы в крови проводили через 30, 60 и 120 мин. ИТТ проводили после 4-часового голодания крыс. После фонового измерения уровня глюкозы в крови животным подкожно вводили инсулин (ООО «Завод Медсинтез», Россия) в дозе 0,75 Ед/кг. Уровень глюкозы в крови измеряли через 15, 30, 60 и 120 мин.

После эвтаназии у животных тщательно изымали висцеральный жир и определяли его вес. Висцеральная жировая ткань у грызунов включает в себя мезентериальную (располагается по ходу кишечника), забрюшинную (располагается за почками) и эпидидимальную (располагается вдоль семенников) жировую ткань [15].

Удельный вес висцерального жира в группах 1, 2 и 3 составлял $2,1 \pm 0,3\%$, $4,5 \pm 0,5\%$ ($*p \leq 0,05$ относительно группы 1) и $6,1 \pm 0,3\%$ ($***p \leq 0,0001$ относительно группы 1) соответственно.

Эксперименты проводились на наркотизированных (золетил (Virbac, Франция) (20 мг/кг) внутривенно) животных; для эвтаназии использовали повышенную дозу наркоза.

Метод прижизненного микроскопирования

Для проведения прижизненного исследования реакций пиаальных артерий в теменной области черепа животного на площади примерно 1 см² удаляли кость и твердую мозговую оболочку. Во время эксперимента поверхность мозга непрерывно орошали раствором Кребса-Хенселейта (рН 7,4, температура 38 °С) и контролировали среднее АД [16]. Прямое измерение среднего АД производили через канюлю в бедренной артерии. Среднее АД составляло 125 ± 2 мм рт.ст., 131 ± 3 мм рт.ст. и 135 ± 5 мм рт.ст. у животных

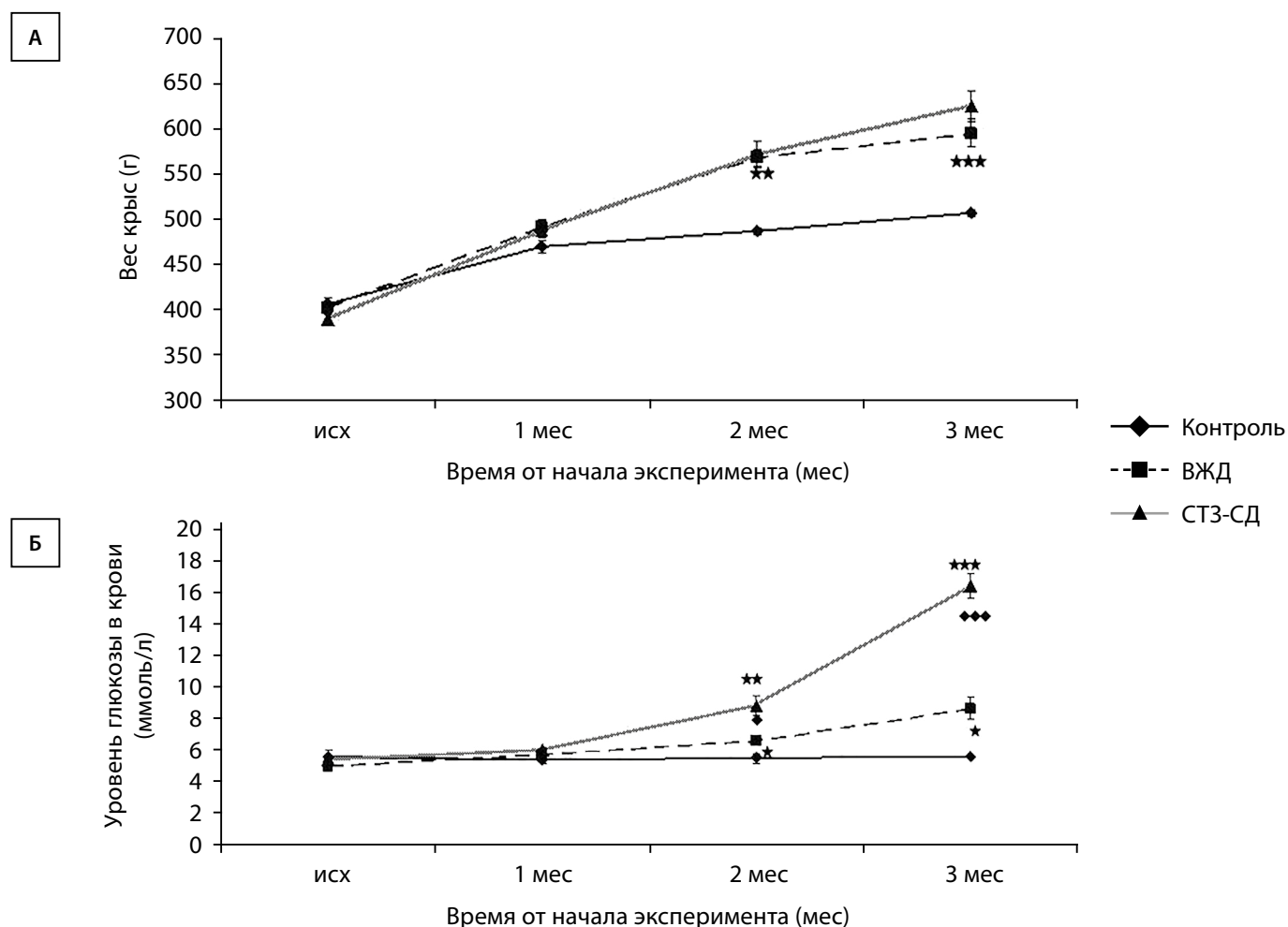


Рисунок 1. Динамика изменения веса экспериментальных крыс и уровня глюкозы в крови.

Примечание. ВЖД — высокожировая диета; СТЗ-СД — стрептозотциновый сахарный диабет. По горизонтали — время от начала эксперимента (месяцы), по вертикали — а) вес крыс (г); б) уровень глюкозы в крови (ммоль/л). * — изменения значимы по сравнению с контрольными животными; ° — изменения значимы между группами ВЖД и СТЗ-СД. Данные представлены в виде среднего арифметического ± ошибка среднего (*, ° $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ непарный t-критерий).

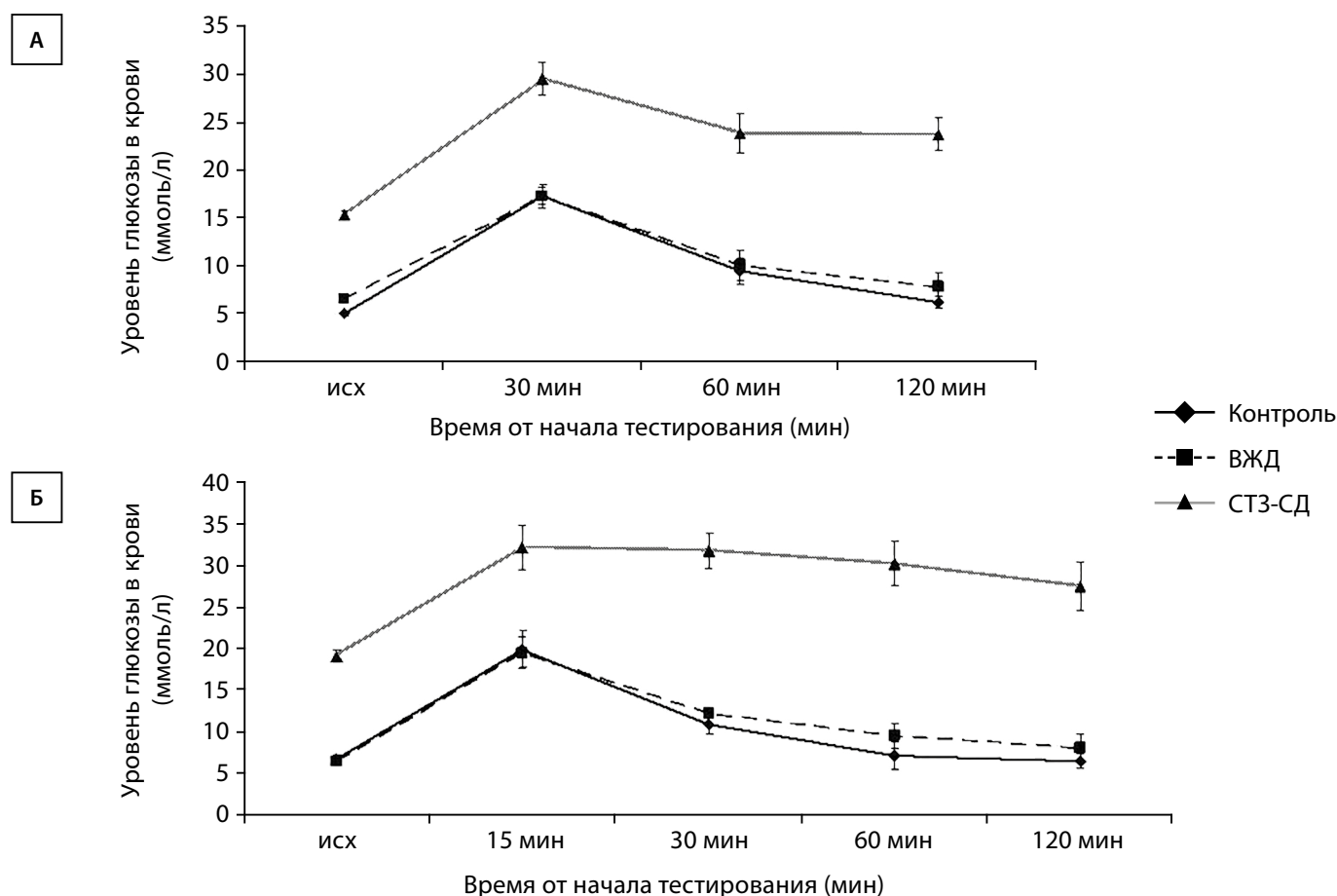


Рисунок 2. Графики тестирования экспериментальных крыс на толерантность к глюкозе с помощью глюкозо-толерантного теста (ГТТ) и на инсулинорезистентность с помощью инсулин-толерантного теста (ИТТ).

Примечание. ВЖД — высокожировая диета; СТЗ-СД — стрептозотоциновый сахарный диабет. По горизонтали — время от начала тестирования (мин), по вертикали — уровень глюкозы в крови (ммоль/л). Данные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ ошибки среднего.

из 1, 2 и 3 групп соответственно. Температуру тела крысы поддерживали на уровне 38 °С. Экспериментальная установка состояла из стереоскопического микроскопа MC-2ZOOM («Микромед», Россия), цветной камеры — видеоокуляра для микроскопа DCM-510 (Scorpetek, Китай) и персонального компьютера. Диаметры сосудов измеряли на статических изображениях, используя программу «Photo M», разработанную для цитофотометрии (автор А. Черниговский, http://www.t_lambda.chat.ru). У каждой крысы измерения проводились не менее чем на 50 артериях, которые были разбиты на группы: 60–80 мкм, 40–60 мкм, 20–40 мкм, менее 20 мкм. Исходным значением считали диаметр сосуда без воздействия (орошение раствором Кребса-Хенселейта: в мМ: NaCl 120,4; KCl 5,9; NaHCO₃ 15,5; MgCl₂ 1,2; CaCl₂ 2,5; NaH₂PO₄ 1,2; глюкоза 11,5; pH 7,4), аэрированного карбогеном). В качестве вазореактивных препаратов использовали раствор ацетилхолина (ACh) (10⁻⁷ М/л, 8 мин) (Sigma-Aldrich, USA) в растворе Кребса-Хенселейта. После 20-минутной отмывки поверхности мозга раствором Кребса-Хенселейта и повторной фиксации диаметров при этом воздействии на поверхность мозга наносили раствор блокатора K_{ATP}-каналов глибенкламида (Glybenclamide, Sigma-Aldrich, 10 мкМ, 10 мин) в диметилсульфоксиде (DMSO, Sigma-Aldrich, США) (GB) или раствор активатора K_{ATP}-каналов пинацидила (Pinacidil monohydrate, Sigma-Aldrich, 200 мкМ, в растворе DMSO, 5 мин) (PI). Концентрация растворителя DMSO составляла 0,1% и не влияла на реактивность исследуемых

сосудов [16]. На последнем этапе эксперимента на поверхность мозга наносили раствор ACh в глибенкламиде или пинацидиле. В статистическую обработку были отобраны сосуды, у которых изменение диаметра превышало 5% от исходного [16].

Статистический анализ данных

Математический анализ данных проведен с помощью статистических программ Microsoft Excel 2003 и InStat 3.02 («GraphPad Software Inc.», США). Данные представлены в виде среднего арифметического значения и его ошибки. Сравнение двух групп при нормальном распределении (проверка с помощью критерия Колмогорова-Смирнова) проводили с использованием непарного t-теста. Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты микроциркуляторного исследования показали, что под воздействием блокатора K_{ATP}-каналов глибенкламида (GB) у крыс из группы СТЗ-СД число сужившихся пиальных артерий уменьшилось в 1,3–1,9 раза относительно контрольных животных (Группа 1). При этом с контрольной группой крыс, находящейся на ВЖД (Группа 2), статистически значимой разницы по числу констрикций не выявлено (рис. 3А), кроме мельчайших артерий диаметром менее 20 мкм.

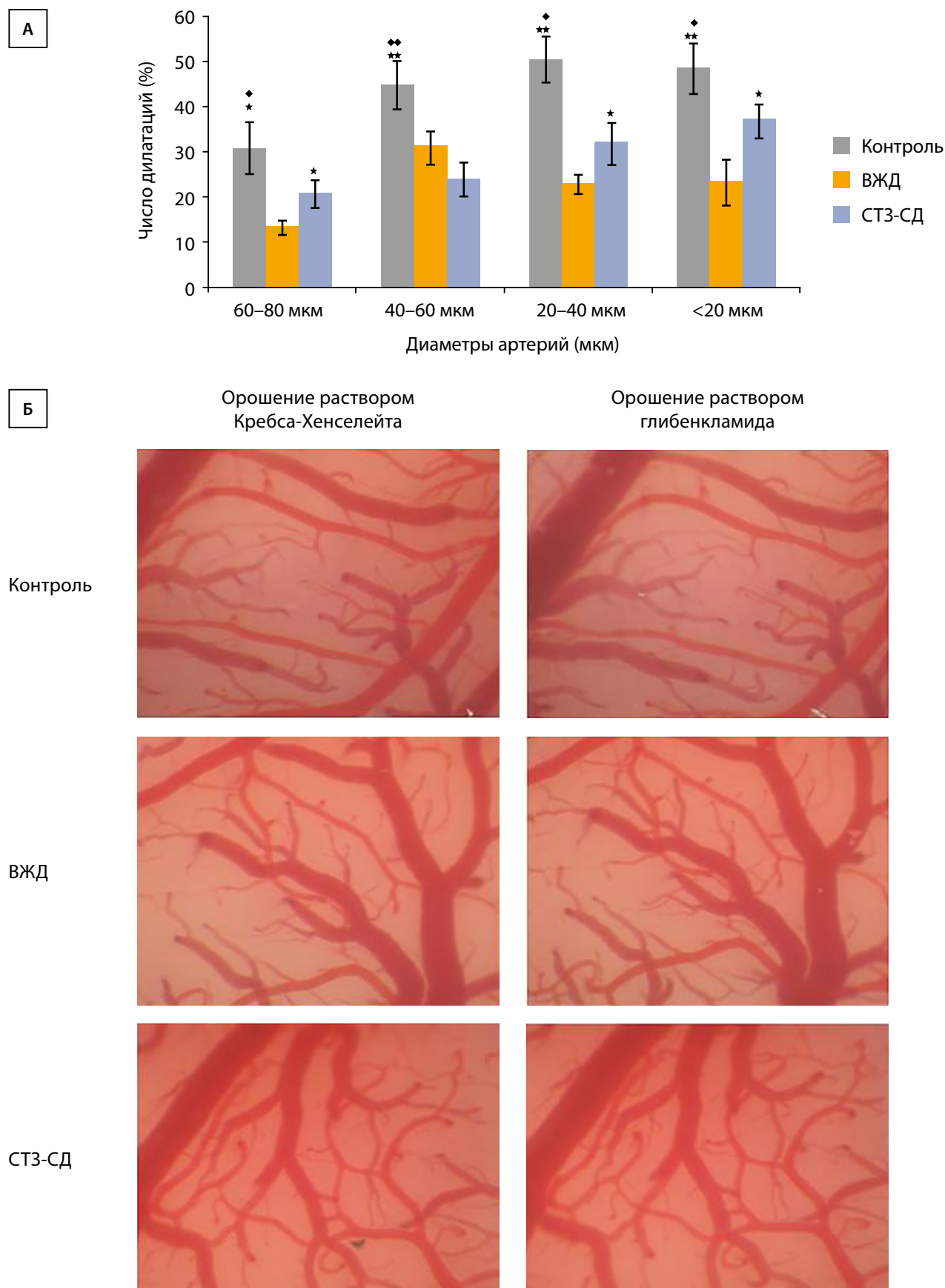


Рисунок 3. Оригинальные изображения микрососудистой сети пиальной оболочки коры головного мозга экспериментальных животных.

Примечание. ВЖД — высокожировая диета; СТЗ-СД — стрептозотоциновый сахарный диабет.

А. Число пиальных артерий, ответивших констрикцией на воздействие глибенкламида. По горизонтали — группы сосудов, по вертикали — число сосудов, сузившихся в ответ на воздействие GB (% от общего числа исследованных сосудов). Данные представлены в виде среднего арифметического ± ошибка среднего. * — изменения значимы по сравнению с числом констрикций у животных ВЖД; ° — изменения значимы по сравнению с числом констрикций у крыс СТЗ-СД (*, ° $p < 0,05$, **, ° $p < 0,01$, непарный t-тест).

Б. Микрофотографии пиальных сосудов крыс экспериментальных животных, $\times 140$: исходное состояние (орошение поверхности мозга раствором Кребса-Хенселейта) — реакция на орошение поверхности мозга раствором глибенкламида (10 мкМ, 10 мин).

На рис. 4 на примере крупных (диаметром 40–60 мкм) и мелких (диаметром менее 20 мкм) пиальных артерий представлено влияние глибенкламида на эндотелий-зависимую дилатацию. У контрольных животных из группы 1 при применении ACh на фоне действия GB (ACh + GB) число расширившихся артерий уменьшилось в 2,2–3,5 раза по сравнению с воздействием чистого ACh. У животных из группы 2 (ВЖД) не выявлено значимой разницы в числе дилатаций на ACh и ACh + GB (данные не показаны). В группе СТЗ-СД GB также не влиял на ACh-опосредованную дилатацию пиальных артерий.

На рис. 5 представлено сравнение числа расширившихся пиальных артерий на воздействие пи-

нацидила (PI) и пинацидила на фоне ацетилхолина (PI+ACh).

Результаты показали, что в контрольной группе 1 применение ACh на фоне действия PI привело к увеличению числа расширившихся артерий по сравнению с чистым PI (рис. 5). В контрольной группе 2 (ВЖД) не выявили статистически значимой разницы по числу дилатаций при воздействии на поверхность мозга растворами ACh, PI и PI+ACh (данные не показаны). В группе СТЗ-СД число сузившихся артерий под воздействием GB в 1,3–1,5 раза меньше, чем расширившихся под воздействием PI (кроме мельчайших артерий диаметром менее 20 мкм) (рис. 3А и 5). ACh-опосредованная дилатация на фоне действия PI не выявлена (рис. 5).

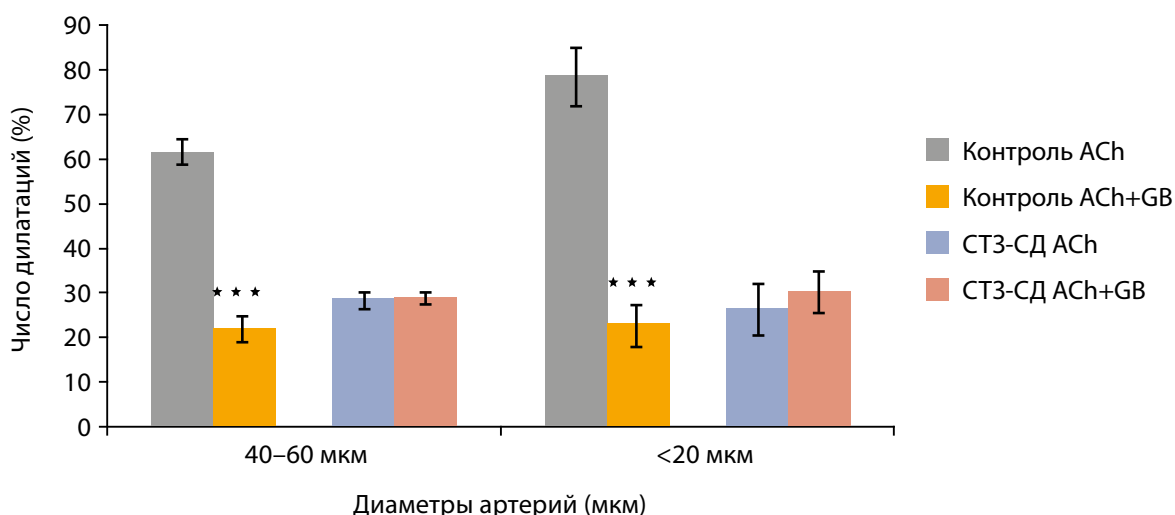


Рисунок 4. Сравнение числа пиальных артерий, ответивших дилатацией на воздействие ацетилхолина и ацетилхолина при блокировании K_{ATP} -каналов глибенкламидом на примере пиальных артерий диаметром 40–60 мкм и менее 20 мкм.

Примечание. ВЖД — высокожировая диета; СТЗ-СД — стрептозотоциновый сахарный диабет. По горизонтали — группы сосудов, по вертикали — число сосудов, расширившихся в ответ на воздействие ACh и ACh+GB (% от общего числа исследованных сосудов). Данные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ ошибка среднего. * — изменения значимы по сравнению с числом дилатаций на ACh (***) $p < 0,001$, непарный t-тест).

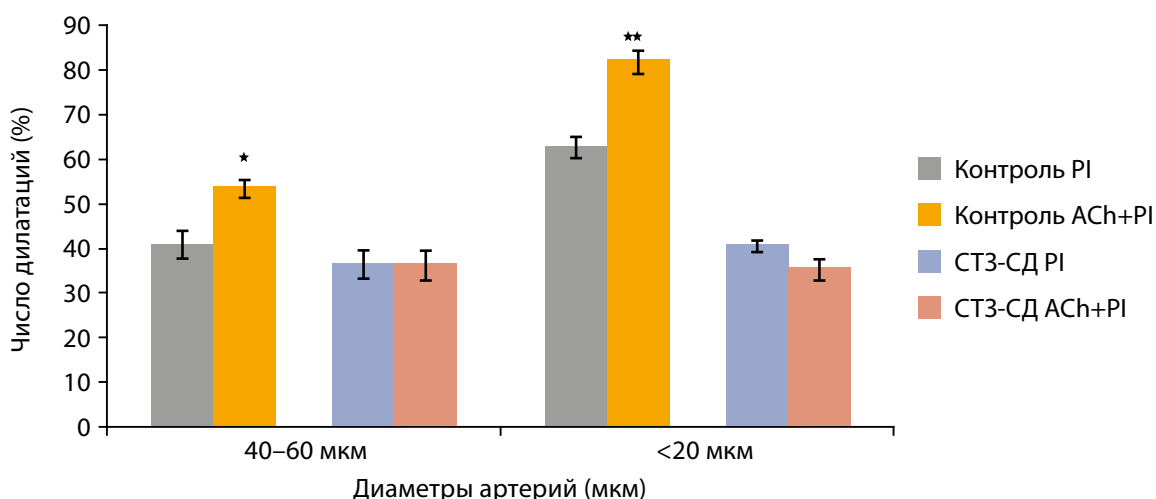


Рисунок 5. Сравнение числа пиальных артерий, ответивших дилатацией на воздействие пинацидила и ацетилхолина при активации K_{ATP} -каналов пинацидилем на примере пиальных артерий диаметром 40–60 мкм и менее 20 мкм.

Примечание. ВЖД — высокожировая диета; СТЗ-СД — стрептозотоциновый сахарный диабет. По горизонтали — группы сосудов, по вертикали — число сосудов, расширившихся в ответ на воздействие ACh и PI+ACh (% от общего числа исследованных сосудов). Данные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ ошибка среднего. * — изменения значимы по сравнению с числом дилатаций на ACh (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, непарный t-тест).

ОБСУЖДЕНИЕ

$K_{\text{АТФ}}$ -каналы являются определяющим звеном в поддержании тонуса церебральных артерий посредством регуляции внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [10, 11]. Результаты нашей работы показали, что после формирования у крыс СТЗ-СД под воздействием глибенкламида сузилось 20–40% пиальных артерий, что в 1,3–1,9 раза меньше, чем у крыс из контрольной группы 1 (рис. 3А). С контрольной группой 2 (ВЖД) разницы в реакции на GB не выявлено, за исключением артерий с исходным диаметром менее 20 мкм. Воздействие GB может быть снижено из-за дезактивации $K_{\text{АТР}}$ -каналов мозговых артерий или понижения их плотности в сосудистой стенке. Блокирование $K_{\text{АТР}}$ -каналов при СД2 может происходить по нескольким причинам. Гипергликемия приводит к повышению концентрации глюкозы в цитозоле эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Это, в свою очередь, вызывает повышение уровня АТФ, которая присоединяется к Kir6.1 единице и тем самым закрывает $K_{\text{АТР}}$ -канал [17]. Но мы видим уменьшение числа констрикций пиальных артерий на воздействие GB и в группе животных, которые потребляли только высокожировую корм без введения им стрептозотоцина. Следовательно, можно предположить, что доминирующую роль в блокировании $K_{\text{АТР}}$ -каналов пиальных артерий играет не уровень глюкозы в крови, а окислительный стресс. Как при ВЖД, так и при СД2, увеличивается количество субстратов окисления (глюкозы и липидов) и уменьшается образование и понижается активность антиоксидантных систем, таких как глутатион, супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионовая пероксидаза [18]. В результате реакции между супероксид-анионом и оксидом азота образуется пероксинитрит (ONOO^-) [19], который, с одной стороны, активирует $K_{\text{АТФ}}$ -каналы и кальций-чувствительные калиевые каналы большой проводимости. Далее происходит гиперполяризация клеточной мембраны, расслабление ГМК и увеличение диаметра артерий. С другой стороны, ONOO^- вступает в реакцию с сульфгидрильными группами в составе молекул $K_{\text{АТФ}}$ -каналов, тем самым понижая их функциональную активность [20], что приводит к констрикторной реакции артериальных сосудов. Вероятно, плотность $K_{\text{АТФ}}$ -каналов в сосудистой стенке церебральных артерий при развитии СТЗ-СД уменьшается, но функционирующие $K_{\text{АТФ}}$ -каналы есть и они принимают участие в поддержании базального тонуса мозговых сосудов. По нашим данным, у животных из группы СТЗ-СД глибенкламид блокировал меньшее число $K_{\text{АТФ}}$ -каналов, чем активировал PI (в 1,5–1,3 раза, за исключением артерий диаметром менее 20 мкм) (рис. 3А, рис. 5). Следовательно, помимо функционирующих, имеются заблокированные, но не поврежденные $K_{\text{АТФ}}$ -каналы, которые потенциально могут быть активированы и задействованы в регуляции сосудистой реактивности.

Открытие $K_{\text{АТФ}}$ -каналов ГМК с выходом ионов K^+ из клетки — одно из составляющих в формировании эндотелий-зависимой дилататорной реакции пиальных артерий. У контрольных животных GB блокировал ACh-зависимую дилатацию на 45–71% в зависимости от диаметра артерий (рис. 4). На фоне действия актива-

тора $K_{\text{АТФ}}$ -каналов пинацидила число дилатаций на ACh было статистически значимо выше, чем на чистый PI (рис. 5). Следовательно, расслабление ГМК может происходить за счет активации других сигнальных путей, например посредством Ca^{2+} — активируемых калиевых каналов, потенциал-зависимых калиевых каналов и т.д. [21]. У контрольных крыс, находящихся на ВЖД, не было выявлено статистически значимой разницы по числу дилатаций пиальных артерий на воздействие чистого ACh и ACh на фоне блокады $K_{\text{АТФ}}$ -каналов (рис. 4) или между PI и PI + ACh (рис. 5). Вероятно, у животных на ВЖД для поддержания базального сосудистого тонуса задействованы все функционирующие $K_{\text{АТФ}}$ -каналы. В формировании эндотелий-зависимой дилатации церебральных артерий эти каналы у данной группы животных практически не принимают участия. В литературе представлены данные, что при употреблении больших количеств калорийной пищи в сосудистой стенке мозговых сосудов откладывается β -амилоидный пептид и развивается β -амилоидная ангиопатия [22, 23]. β -амилоид нарушает функционирование митохондрий, вызывает деградацию клеточных мембран, нарушает транспорт ионов [24]. В более поздних работах было установлено, что β -амилоидная ангиопатия затрагивает и $K_{\text{АТФ}}$ -каналы [25], понижая их функциональную активность, хотя данный механизм до конца не изучен [26].

Применение глибенкламида не повлияло на ACh-опосредованное расширение пиальных артерий у крыс из группы СТЗ-СД (рис. 4). Можно предположить, что $K_{\text{АТФ}}$ -каналы практически не принимают участия в формировании эндотелий-зависимой дилатации церебральных артерий и в этом процессе задействованы другие сигнальные пути [21]. Однако, в отличие от контрольной группы 1, число дилатаций пиальных артерий на PI + ACh примерно такое же, как на PI, т.е. расширение сосудов идет преимущественно за счет открывания $K_{\text{АТФ}}$ -каналов. Налицо явное противоречие. Тут следует вспомнить, что СД2 приводит к эндотелиальной дисфункции и уменьшению выработки NO посредством каскада L-аргинина/eNOS/NO. При СТЗ-СД NO производится в основном за счет iNOS [27], т.е. имеет место не эндотелий-зависимая дилатация. Изучение механизмов реактивности церебральных сосудов при СТЗ-СД является следующей задачей авторского коллекттива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У крыс со СТЗ-СД $K_{\text{АТФ}}$ -каналы принимают участие в формировании базального тонуса пиальных артерий, но вклад этих каналов снижен в среднем в 1,5 раза по сравнению со здоровыми крысами.

Применение глибенкламида при СТЗ-СД не влияет на эндотелий-зависимую дилатацию церебральных артерий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования — госбюджет. Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030 гг.), тема 0134-2019-0001.

Конфликта интересов относительно публикации этой статьи не существует.

Участие авторов. Соколова И.Б. — концепция и дизайн исследования, сбор данных, обработка данных, написание и редактирование статьи; Лобов Г.И. — концепция исследования, редактирование и финаль-

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Чернышова Т.Е., Стяжкина С.Н. Глибенкламид: место в современной терапии сахарного диабета 2 типа // *Эффективная фармакотерапия*. — 2023. — Т. 19. — №31. — С. 18–23. [Chernyshova TE, Styazhkina SN. Glibenclamide: a place in modern therapy of type 2 diabetes mellitus // *Effective pharmacotherapy*. 2023;19(31):18-23 (in Russ.).] doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-31-18-23>
2. Faraji A, Tahamtani L, Maharlouei N, et al. Effects of oral glibenclamide versus subcutaneous insulin on perinatal outcome of patients with gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *Asadi N. Obstet Med*. 2023;16(2):98-103. doi: <https://doi.org/10.1177/1753495X221100167>
3. Sun D, Wang J, Toan S, et al. Molecular mechanisms of coronary microvascular endothelial dysfunction in diabetes mellitus: focus on mitochondrial quality surveillance. *Angiogenesis*. 2022;18. doi: <https://doi.org/10.1007/s10456-022-09835-8>
4. Price JM, Chi X, Hellermann G, Sutton ET. Physiological levels of beta-amyloid induce cerebral vessel dysfunction and reduce endothelial nitric oxide production. *Neurol Res*. 2001;23(5):506-12. doi: <https://doi.org/10.1179/016164101101198758>
5. White MF, Kahn CR. Insulin action at molecular level — 100 years of progress. *Mol Metab*. 2021;52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101304>
6. Ahmad MN, Farah AI, Al-Qirir TM. The cardiovascular complications of diabetes: a striking link through protein glycation. *Rom J Intern Med*. 2020;58(4):188-198. doi: <https://doi.org/10.2478/rjim-2020-0021>
7. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2002. — Т.5. — №4. — С.18-16. [Balabolkin MI. Rol' glikirovaniya belkov, oksitel'nogo stressa v patogeneze sosudistykhn oslozhneniy pri sakharom diabete. *Diabetes mellitus*. 2002;5(4):8-16 (in Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM200248-16>
8. Cao X, Xia Y, Zeng M, et al. Caffeic acid inhibits the formation of advanced glycation end products (AGEs) and mitigates the AGEs-induced oxidative stress and inflammation reaction in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *Chem Biodivers*. 2019;16(10):e1900174. doi: <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900174>
9. Nichols CG, York NW, Remedi MS. ATP-Sensitive Potassium Channels in Hyperinsulinism and Type 2 Diabetes: Inconvenient Paradox or New Paradigm? *Diabetes*. 2022;71(3):367-375. doi: <https://doi.org/10.2337/db21-0755>
10. Szeto V, Chen NH, Sun HS, Feng ZP. The role of K_{ATP} channels in cerebral ischemic stroke and diabetes. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(5):683-694. doi: <https://doi.org/10.1038/aps.2018.10>
11. Syed AU, Koide M, Brayden JE, Wellman G. Tonic regulation of middle meningeal artery diameter by ATP-sensitive potassium channels. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2019;39(4):670-679. doi: <https://doi.org/10.1177/0271678X17749392>
12. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological Res*. 2005;52(4):313-320. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.05.004>
13. Спасов А.А., Бабков Д.А., Мулеева Д.Р., Майка О.Ю. Моделирование сахарного диабета типа 2 у крыс на высокожировой диете с индукцией стрептозоточином // *Вестник ВолгГМУ*. — 2017. — Т. 1. — №61. — С. 30-32 [Spasov AF, Babkov DA, Muleeva DR, Mayka OYu. Modeling streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus in rats on a high-fat diet // *Bulletin of the VolgSMU*. 2017;1(61):30-31(in Russ.).]
14. Balog M, Ivic V, Scitovski R, et al. A mathematical model reveals sex-specific changes in glucose and insulin tolerance during rat puberty and maturation. *Croat Med J*. 2020;61(2):107-118. doi: <https://doi.org/10.3325/cmj.2020.61.107>
15. Якимов И.Ю., Бородин Д.А., Подрезов И.К. и др. Морфометрические параметры белой жировой ткани разной локализации у крыс при высокожировой диете // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — №5. [Yakimovich IY, Borodin DA, Podrezov IK, et al. White adipose tissue morphometric characteristics in hi-fat diet rats. *Modern problems of science and education*. 2015;5 (In Russ.).]
16. Gorshkova OP, Sokolova IB. H₂S-mediated dilation of pial arteries in rats of different ages: contribution of K_{ATP} and BK_{Ca} channels. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(4):1414-1425. doi: <https://doi.org/10.1134/S1234567823040328>
17. Tseng CH. Dementia risk in type 2 diabetes patients: acarbose use and its joint effects with metformin and pioglitazone. *Aging Dis*. 2020;11(3):658-667. doi: <https://doi.org/10.14336/AD.2019.0621>
18. Arshad NA, Lin TS, Yahaya MF. Metabolic syndrome and its effect on the brain: possible mechanism. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(8):595-603. doi: <https://doi.org/10.2174/1871527317666180724143258>
19. Sancho M, Fletcher J, Welsh DG. Inward rectifier potassium channels: membrane lipid-dependent mechanosensitive gates in brain vascular cells. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:869481. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.869481>
20. Zeidner G, Sadja R, Reuveny E. Redox-dependent gating of G protein-coupled inwardly rectifying K⁺ channels. *J Biol Chem*. 2001;276(38):35564-70. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M105189200>
21. Гусакова С.В., Смаглий Л.В., Бирулина Ю.Г. и др. Молекулярные механизмы действия газотрансмиттеров NO, CO и H₂S в гладкомышечных клетках и влияние NO-генерирующих соединений (нитратов и нитритов) на среднюю продолжительность жизни // *Успехи физиологических наук*. — 2017. — Т. 48. — №1. — С. 24-52. [Gusakova SV, Smagliy LV, Birulina YG, et al. Molecular mechanisms of action of gas transmitters NO, CO and H₂S in smooth muscle cells and effect of NO-generating compounds (nitrates and nitrites) on average life expectancy. *Advances in physiological sciences*. 2017;48(1):24-52 (in Russ.).]
22. Weber S, Patel R, Lutsep H. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis and potential therapies. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(6):503-513. doi: <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1480938>
23. Kakoty V, Kc S, Kumari S, et al. Brain insulin resistance linked Alzheimer's and Parkinson's disease pathology: An undying implication of epigenetic and autophagy modulation. *Inflammopharmacology*. 2023;23. doi: <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01187-z>
24. Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, et al. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(1):30-42. doi: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0281-2>
25. Maqoud F, Scala R, Hoxha M, et al. ATP-sensitive potassium channel subunits in neuroinflammation: novel drug targets in neurodegenerative disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022;21(2):130-149. doi: <https://doi.org/10.2174/1871527320666210119095626>
26. Nuñez-Díaz C, Pocevičiūtė D, Schultz N, et al. Contraction of human brain vascular pericytes in response to islet amyloid polypeptide is reversed by pramlintide. *Mol Brain*. 2023;16(1):25. doi: <https://doi.org/10.1186/s13041-023-01013-1>
27. Sokolova IB. Involvement of inducible nitric oxide synthase in pial arterial tone formation under metabolic disorders and streptozotocin-induced diabetes in rats kept on a high-fat diet. *J of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2022;58(5):1482-1490. doi: <https://doi.org/10.1134/S0022093022050180>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Соколова Ирина Борисовна**, к.б.н. [Irina B. Sokolova, PhD in Biology]; адрес: Россия, 188680, Ленинградская обл., с. Павлово, ул. Быкова, д. 36 [address: 36 Bykova str., 188680 Pavlovo village, Leningrad Region, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7483-1080>; eLibrary SPIN: 6470-0190; e-mail: SokolovaIB@infran.ru

Лобов Геннадий Иванович, д.м.н., профессор [Gennadii I. Lobov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3088-4647>; eLibrary SPIN: 6436-1404; e-mail: gilobov@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Соколова И.Б., Лобов Г.И. Влияние глибенкламида на функциональную активность КАТФ-каналов церебральных артерий у крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 304-312. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13103>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sokolova IB, Lobov GI. The Effect of Glibenclamide on the Functional Activity of KATP Channels of Cerebral Arteries in Rats with Streptozotocin Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):304-312. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13103>

АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ЗАБОЛЕВШИХ В ДОШКОЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ



© Д.Н. Лаптев¹, И.А. Еремина¹, Е.С. Шубина², Т.Э. Янкевич³, Е.А. Сечко¹, Н.А. Гончарова^{1*}, В.А. Петеркова¹

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

²Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва

³ООО «НПФ ДНК-Технология», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением инсулинопродуцирующих клеток поджелудочной железы, что со временем приводит к потребности в заместительной инсулинотерапии. Клиническая картина СД1 гетерогенна: начало заболевания в раннем возрасте характеризуется более острой манифестацией и быстрым истощением остаточной секреции инсулина. Вариации HLA-генов, вероятно, могут определять клинические особенности течения СД1. Установлены возрастные особенности HLA-генов в различных популяциях, однако для российской популяции такие данные отсутствуют.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние HLA-генов на предрасположенность к СД1 в дошкольном возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одноцентровое одномоментное исследование, включающее 885 детей (1–18 лет) с СД1, находящихся на интенсифицированной инсулинотерапии. Участники разделены на две группы: с манифестацией СД1 <7 лет и ≥7 лет. Проанализированы возраст диагностики СД1, SDS индекса массы тела, уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и С-пептида, частота выявления аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (GADA), тирозинфосфазе (IA-2A), транспортеру цинка (ZnT8A), генов HLA I и II классов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе с манифестацией СД1 <7 лет выявлены более низкие показатели С-пептида (0 против 0,3 нг/мл, $p < 0,001$), реже определялись AT GADA (48% против 67%, $p = 0,028$), IA-2 (52% против 62%, $p = 0,014$), ZnT8 (44% против 71%, $p = 0,002$). Не было значимых различий по полу, уровню HbA_{1c} и SDS ИМТ. В группе с манифестацией СД1 <7 лет отмечалась большая частота наиболее сильного предрасполагающего генотипа *DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01* (*DR3-DQ2*)/*DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02* (*DR4-DQ8*) (27,5% против 21,5%, $p = 0,039$) и меньшая частота протекторного гаплотипа *DRB1*01-DQA1*01-DQB1*05:01* (19,1% против 24,9%, $p = 0,035$). В группе с манифестацией <7 лет была большая частота предрасполагающего гаплотипа *A*24:02* (35,6% против 24,1%, $p = 0,002$). Независимо от возраста начала и длительности заболевания, отсутствие остаточной секреции С-пептида (<0,1 нг/мл) было связано с предрасполагающим гаплотипом *DR4-DQ8* (65,7% против 60,8%, $p = 0,04$) и *B*18:01* (20,9% против 16,9%, $p = 0,026$), с меньшей частотой протекторных гаплотипов *DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:03* или *DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02* (1,3% против 3,3%, $p = 0,047$). Наличие IA-2A и ZnT8A было ассоциировано с гаплотипом *DR4-DQ8* (28,2% против 16,5%, $p = 0,037$, и 33,3% против 15,4%, $p = 0,018$). GADA связаны с предрасполагающим гаплотипом *DR3-DQ2* (55,0% против 34,5%, $p = 0,03$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В российской популяции установлены предрасполагающие и протекторные HLA гаплотипы I и II класса, связанные с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте и резервной функцией бета-клеток. Показана взаимосвязь наличия островковых AT с предрасполагающими *DR3/DR4* гаплотипами, что может определять различные механизмы формирования и течения аутоиммунного процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; главный комплекс гистосовместимости; аутоантитела; подростки; дети дошкольного возраста.

ALLELIC VARIANTS OF GENES OF THE MAIN HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS WHO BECAME ILL AT PRESCHOOL AGE

© Dmitry N. Laptev¹, Irina A. Eremina¹, Jekaterina S. Shubina², Tatjana E. Yankevich³, Elena A. Sechko¹, Natalia A. Goncharova^{1*}, Valentina A. Peterkova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²National Medical Research Center For Obstetrics, Gynecology And Perinatology Named After Academician V.I.Kulakov, Moscow, Russia

³NPF DNA Technology LLC, Moscow, Russia

BACKGROUND: Type 1 diabetes mellitus (DM1) is a chronic autoimmune disease characterized by damage to insulin-producing cells of the pancreas, which eventually leads to the need for insulin replacement therapy. The clinical picture of DM1 is heterogeneous: the onset of the disease at an early age is characterized by a more acute manifestation and rapid depletion of residual insulin secretion. Variations of HLA genes can probably determine the clinical features of the course of DM1. To date, age-related features of HLA genes have been established in various populations, at the same time, such data are not available in the Russian population.

AIM: To study the effect of HLA genes on predisposition to DM1 in preschool age.

MATERIALS AND METHODS: A single-center, one-stage study, including data from 885 children (1 year — 18 years old) with previously diagnosed DM1 who are on intensified insulin therapy. The study participants're divided into two groups: a group with a manifestation of DM1 <7 years and a group with a manifestation of DM1 ≥7 years. The age of diagnosis of DM1, SDS body mass index, glycated hemoglobin (HbA_{1c}) and C-peptide levels, specific islet autoantibodies glutamate decarboxylase (GADA), tyrosine phosphatase (IA-2A), zinc transporter (ZnT8A), HLA genes of classes I and II (NGS genotyping by high-performance sequencing) were analyzed.

RESULTS: In the group with manifestations of DM1 <7 years, lower levels of C-peptide're detected (0 vs. 0.3 ng/ml, $p<0.001$), AT GAD was less often determined (48% vs. 67%, $p=0.028$), IA-2 (52% vs. 62%, $p=0.014$), ZnT8 (44% vs. 71%, $p=0.002$). There were no significant differences in the sex ratio, the level of HbA_{1c} and SDS BMI. In the group with manifestations of DM1 <7 years, there was a high frequency of the most severe predisposing genotype DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01 (DR3-DQ2)/DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (DR4-DQ8) (27.5% vs 21.5%, $p=0.039$) and a lower frequency of the protective haplotype DRB1*01-DQA1*01-DQB1*05:01 (19.1% vs. 24.9%, $p=0.035$). With respect to class I HLA genes, in the group with manifestation <7 years, there was a high frequency of predisposing haplotype A*24:02 (35.6% vs. 24.1%, $p=0.002$). Regardless of the age of onset and duration of the disease, the absence of residual C-peptide secretion (<0.1 ng/ml) was associated with the presence of the predisposing haplotype DR4-DQ8 (65.7% vs. 60.8%, $p=0.04$) and B*18:01 (20.9% vs. 16.9%, $p=0.026$), and also with a lower frequency of tread haplotypes DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:03 or DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02 (1.3% vs. 3.3%, $p=0.047$). The presence of IA-2A and ZnT8A was associated with the DR4-DQ8 haplotype (28.2% vs. 16.5%, $p=0.037$, and 33.3% vs. 15.4%, $p=0.018$, respectively). GADAs were associated with the predisposing haplotype DR3-DQ2 (55.0% vs. 34.5%, $p=0.03$).

CONCLUSION: Predisposing and protective HLA haplotypes of class I and II associated with the manifestation of DM1 in preschool age and the reserve function of beta cells have been established in the Russian population. The relationship of the presence of islet AT with predisposing DR3/DR4 haplotypes is shown, which can determine various mechanisms of formation and course of the autoimmune process.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; HLA; autoantibodies; adolescents; preschool children.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое, аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы, что со временем приводит к истощению и развитию потребности в заместительной инсулинотерапии. Несмотря на общие основные черты, клиническая картина СД1 может быть достаточно гетерогенной, особенно ярко это проявляется при манифестации СД1 в различные возрастные периоды. Так, заболевание в более раннем возрасте характеризуется более острой манифестацией и быстрым истощением остаточной секреции инсулина [1]. В то же время во взрослом возрасте аутоиммунный процесс может протекать в гораздо более мягкой форме, что, в частности, привело к выделению латентной формы аутоиммунного сахарного диабета — LADA (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) [2]. В связи с этим на сегодняшний день — в зависимости от возраста манифестации СД1, — выделяют так называемые эндотипы СД1, характеризующиеся различной иммунологической и морфологической картиной [3, 4].

Наличие данных обстоятельств может указывать на различные этиологические и патогенетические механизмы формирования и развития аутоиммунного процесса, которые модулируются генетическими особенностями каждого индивидуума. Основная генетическая связь с СД1 определяется генами главного комплекса гистосовместимости (HLA, human leukocyte antigen), наиболее значимыми из которых являются DR-DQ локусы [5].

Вариации HLA-генов могут определять различную чувствительность и специфичность клеточного иммунитета к различным аутоантигенам, что, вероятно, и определяет предрасположенность конкретного индивидуума к СД1 и, возможно, клинические особенности течения.

На сегодняшний день установлены возрастные особенности HLA-генов в различных европейских [6] и азиатских популяциях [7], в то же время в российской популяции такие данные отсутствуют.

ЦЕЛЬЮ данного исследования являлось изучение влияния HLA-генов на предрасположенность к СД1 в дошкольном возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Набор пациентов, биохимические, гормональные и иммунологические исследования проводились в детском отделении сахарного диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. Генетическое исследование и биоинформационная обработка данных проведены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ и ООО «НПФ ДНК-Технология».

Время исследования. В исследование включены пациенты, проходившие стационарное обследование с января 2022 по декабрь 2022 гг.

Исследуемые популяции

В исследование были включены 885 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с ранее диагностированным СД1, находившихся на интенсифицированной инсулинотерапии.

Анализ в подгруппах

В зависимости от возраста диагностики СД1 участники исследования были разделены на две группы: 1 группа — с манифестацией СД1 <7 лет, 2 группа — с манифестацией СД1 ≥7 лет.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное исследование.

Методы

Общеклинические данные включали показатели возраста диагностики СД1, возраст на момент обследования пациентов, индекс массы тела (ИМТ) и его Z-оценку (SDS).

Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определялся методом жидкостной ионообменной хроматографии на анализаторе BioRad D10 (BioRad, США). Уровень С-пептида оценивался методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000 фирмы Roche Diagnostics (Швейцария). Референсные значения С-пептида: 1,1–4,4 нг/мл. Уровень С-пептида менее 0,1 нг/мл оценивался как остаточный.

Иммунологическое исследование: количественное определение аутоантител (АТ) к глутаматдекарбоксилазе (GADA) и тирозинфосфатазе (IA-2) — с использованием иммуноферментных наборов Medizym фирмы Medipan MGBH, к транспортеру цинка 8 (ZnT8) — иммуноферментных наборов Zinc Transporter 8 Autoantibody Human ELISA фирмы BioVendor. Результаты считались положительными при значениях $ZnT8A > 30$ мМЕ/мл, $IA-2A > 30$ мМЕ/мл, $GADA > 30$ мМЕ/мл. Данные по GADA АТ были проанализированы у 135, по IA-2 АТ у 228 и по ZnT8 АТ у 130 участников исследования с длительностью СД1 менее 3 лет.

Генетическое исследование HLA

Выделение геномной ДНК проводили из цельной крови с помощью набора ПРОБА-МЧ МАКС (производство ООО «ДНК-Технология ТС» РУ №РЗН 2021/14391). Типирование генов HLA I и II классов проводили с помощью «Набора реагентов для подготовки библиотек фрагментов ДНК генов HLA I и II классов для генотипирования высокопроизводительным секвенированием (NGS) HLA-Эксперт» (производство ООО «ДНК-Технология ТС» РУ №РЗН 2019/9208) и программного обеспечения «HLA-Эксперт», входящего в состав набора.

Для анализа ассоциаций были отобраны ранее описанные в литературе предрасполагающие и протекторные в отношении СД1 DR-DQ гапло- и генотипы, а также не-DR-DQ локусы в пределах HLA-региона: HLA-A, HLA-B, HLA-C. В анализ были включены только аллели с частотой встречаемости не менее 1,0% в общей группе [8]. Анализировались частоты как гаплотипов, так и генотипов по аллелям DR и DQ, обладающие дополнительным риском или защитой по отношению к изолированному гаплотипу.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась в Python 3.10.2 с использованием открытой библиотеки statsmodels 0.13.2 [9].

Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Различия между количественными признаками в независимых выборках оценивалось с помощью критерия Манна-Уитни.

Номинативные данные описывались в виде абсолютной (n) и относительной частоты (%). Доверительный интервал (ДИ) для биномиальных пропорций (частот) рассчитывался методом Агрести-Коуллала. Для сравнения частот в каждой изучаемой группе использовались таблицы кросс-табуляции и статистика χ^2 с поправкой на непрерывность, когда это необходимо (количество ожидаемых наблюдений в любой из ячеек <5). Корректировка на конфаундеры была выполнена с использованием логистической регрессии. Поправка Бонферрони на множественные сравнения не применялась из-за ее чрезмерно консервативного характера.

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №26 от 22.12.2021). Информированное согласие подписывали родители участников исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

Общая и клиническая характеристики участников исследования представлены в табл.1. По сравнению с группой с манифестацией СД1 ≥7 лет, помимо паспортного возраста, возраста манифестации и длительности СД1, участники в группе с манифестацией СД1 <7 лет имели более низкие показатели уровня С-пептида (0 (0–0,2) против 0,3 (0–0,9) нг/мл), у них реже выявлялись АТ GAD (48% против 67%), IA-2 (52% против 62%), ZnT8 (44% против 71%). Не было значимых различий по соотношению полов, уровню HbA_{1c} и стандартизированной оценке (SDS) ИМТ.

Распределение HLA генов в зависимости от возраста манифестации

Частоты различных HLA гапло- и генотипов представлены в табл. 2. Среди всех предрасполагающих DR-DQ генотипов в группе с манифестацией СД1 <7 лет отмечалась большая частота генотипа $DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01/DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02$ (27,5% (23,7–31,7) против 21,5% (17,8–25,8)). Данная связь была опосредована большей частотой гаплотипа $DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01$ в этой группе (55,3% (50,8–59,7) против 46,7% (42,0–51,6)), так как частота гаплотипа $DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02$ между группами не различалась. Значимых различий в частоте протекторного DR-DQ генотипа между группами не было, однако в группе с манифестацией СД1 <7 лет реже встречался протекторный гаплотип $DRB1*01-DQA1*01-DQB1*05:01$ (19,1% (15,8–22,9) против 24,9% (21,0–29,3)).

Таблица 1. Характеристика групп по возрасту манифестации

Показатель	Общая популяция	Манифестация СД1 <7 лет	Манифестация СД1 ≥7 лет	Уровень р
n	885	472	413	
Возраст, лет	10,8 [7,2; 14]	7,5 [5,1; 10,8]	13,2 [11,1; 15,6]	<0,001
Пол (муж/жен), n (%)	464/422 (52/48)	249/223 (53/47)	215/198 (52/48)	0,836
Длительность диабета, лет	2,5 [1,2; 5,3]	3 [1,4; 6,7]	2,2 [1,1; 4,1]	<0,001
Возраст манифестации, лет	6,6 [3,7; 9,6]	3,9 [2,4; 5,4]	9,8 [8,4; 12,1]	<0,001
SDS ИМТ	0,3 [-0,5; 0,9]	0,3 [-0,3; 0,8]	0,3 [-0,6; 0,9]	0,464
GAD* АТ+, n (%)	80 (59)	27 (48)	53 (67)	0,028
IA-2* АТ+, n (%)	131 (57)	52 (52)	79 (62)	0,0141
ZnT8* АТ+, n (%)	78 (60)	24 (44)	54 (71)	0,002
Уровень HbA _{1c} , %	7,7 [6,9; 8,7]	7,7 [6,9; 8,5]	7,6 [6,7; 8,9]	0,973
С-пептид, нг/мл	0,1 [0; 0,4]	0 [0; 0,2]	0,3 [0; 0,9]	<0,001

Примечание. данные предоставлены в виде Ме [Q1; Q3] или в виде n (%). Для сравнения групп использован критерий Манна-Уитни. СД1 — сахарный диабет 1 типа; SDS ИМТ — стандартное отклонение индекса массы тела; GAD АТ — антитела к глутаматдекарбоксилазе; IA-2 АТ — антитела к тирозинфосфатазе; ZnT8 АТ — антитела к транспортеру цинка 8; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

*Участники с длительностью СД1 менее 3 лет.

Таблица 2. Связь HLA-генов с возрастом манифестации сахарного диабета 1 типа

	Манифестация СД1 <7 лет n=474	Манифестация СД1 ≥7 лет n=417	р
Генотипы и гаплотипы по аллелям генов HLA II класса			
Предрасполагающие			
DR3-DQ2/DR4-DQ8	27,5% (23,7–31,7)	21,5% (17,8–25,8)	0,039
DR4-DQ8/DR4-DQ8	4,2% (2,7–6,5)	4,8% (3,1–7,4)	0,665
DR3-DQ2/DR1	3,6% (2,2–5,7)	4,4% (2,7–6,8)	0,564
DR3-DQ2/DR3-DQ2	5,5% (3,8–8,0)	4,6% (2,9–7,1)	0,540
DR4-DQ8/X	23,7% (20,1–27,8)	27,4% (23,3–31,9)	0,216
DR3-DQ2/X	16,3% (13,2–19,9)	14,5% (11,4–18,3)	0,464
DR4-DQ8	64,0% (59,6–68,2)	63,9% (59,2–68,4)	0,985
DR3-DQ2	55,3% (50,8–59,7)	46,7% (42,0–51,6)	0,011
Протекторные			
DR4/DR13 или DR15	0,8% (0,2–2,2)	2,2% (1,1–4,2)	0,100
DR1	19,1% (15,8–22,9)	24,9% (21,0–29,3)	0,035
DR4-DQ7	6,8% (4,8–9,4)	6,1% (4,1–8,8)	0,661
DR13 или DR15	1,5% (0,7–3,1)	2,7% (1,4–4,8)	0,215
DR8	5,7% (3,9–8,2)	5,3% (3,5–8,0)	0,798
Аллели генов HLA I класса			
Предрасполагающие			
B*39:06	2,7% (1,4–5,0)	2,8% (1,3–5,5)	0,937
A*24:02	35,6% (30,9–40,6)	24,1% (19,5–29,4)	0,002
A*02:05	3,2% (1,8–5,6)	1,4% (0,4–3,7)	0,130
C*06:02	19,9% (16,2–24,3)	16,4% (12,6–21,2)	0,249
A*02:01	52,0% (46,9–57,1)	54,9% (49,1–60,6)	0,464
B*18:01	19,7% (15,9–24,0)	19,2% (15,1–24,2)	0,886
A*03:01	25,1% (20,9–29,7)	23,4% (18,9–28,7)	0,627
Протекторные			
B*44:03	4,3% (2,6–6,9)	3,1% (1,6–6,0)	0,439

Примечание. Данные представлены как % и 95% доверительный интервал. Для сравнения частот в каждой изучаемой группе использовались статистика χ^2 . DR3-DQ2 — DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01; DR4-DQ8 — DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02; DR4-DQ7 — DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03:01; DR1 — DRB1*01-DQA1*01-DQB1*05:01; DR13 — DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:03; DR15 — DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:03 или DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02; DR8 — DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*04:02; X — любой гаплотип за исключением DR3-DQ2 или DR4-DQ8.

В отношении генов HLA I класса в группе с манифестацией <7 лет была большая частота предрасполагающего гаплотипа *A*24:02* (35,6%(30,9–40,6) против 24,1% (19,5–29,4)), других различий в предрасполагающих и протекторных генах отмечено не было.

Распределение HLA-генов в зависимости от уровня С-пептида

В табл. 3 представлен анализ частот HLA-генов в зависимости от уровня секреции С-пептида, непосредственно и с учетом возраста манифестации и длительности СД1. Различий в частоте предрасполагающих DR-DQ генотипов между группами не было. В то же время у пациентов с уровнем С-пептида <0,1 нг/мл после коррекции на возраст манифестации и длительность СД1 частота гаплотипа *DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02* была выше (65,7% (61,7–69,5) против 60,8% (55,5–65,9)).

Также у пациентов с уровнем С-пептида <0,1 нг/мл реже встречался протекторный генотип *DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02/DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:03* или *DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:03* (0,7% (0,2–1,9) против 2,7% (1,3–5,1)), однако после коррекции на возраст манифестации и длительность СД1 данная связь отсутствовала. В то же время отдельно частота протекторного гаплотипа *DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:03* или *DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:03* была значимо выше у пациентов с остаточной секрецией С-пептида (3,3% (1,8–5,8) против 1,3% (0,6–2,6)), как с коррекцией на возраст манифестации и длительность СД1 так и без нее.

В отношении HLA I класса у пациентов с уровнем С-пептида <0,1 нг/мл после коррекции на возраст манифестации и длительность СД1 отмечалась большая частота гаплотипа *B*18:01* (20,9% (17,3–25,0) против 16,9% (12,5–22,4)).

Таблица 3. Связь HLA-генов с уровнем С-пептида с коррекцией на возраст манифестации и длительность СД1

	С-пептид <0,1 нг/мл n=335	С-пептид ≥0,1 нг/мл n=370	p	p*
Генотипы и гаплотипы по аллелям генов HLA II класса				
Предрасполагающие				
<i>DR3-DQ2/DR4-DQ8</i>	26,7% (23,2–30,6)	22,0% (17,9–26,7)	0,066	0,390
<i>DR4-DQ8/DR4-DQ8</i>	4,5% (3,0–6,6)	4,5% (2,7–7,3)	0,941	0,670
<i>DR3-DQ2/DR1</i>	4,3% (2,9–6,4)	3,6% (2,0–6,2)	0,813	0,797
<i>DR3-DQ2/DR3-DQ2</i>	5,8% (4,1–8,1)	3,9% (2,2–6,5)	0,267	0,455
<i>DR4-DQ8/X</i>	25,3% (21,8–29,1)	25,2% (20,9–30,1)	0,669	0,108
<i>DR3-DQ2/X</i>	15,3% (12,6–18,6)	16,0% (12,5–20,3)	0,386	0,128
<i>DR4-DQ8</i>	65,7% (61,7–69,5)	60,8% (55,5–65,9)	0,065	0,040
<i>DR3-DQ2</i>	54,0% (49,8–58,1)	47,5% (42,2–52,8)	0,109	0,907
Протекторные				
<i>DR13 или DR15</i>	0,7% (0,2–1,9)	2,7% (1,3–5,1)	0,022	0,092
<i>DR1</i>	22,4% (19,1–26,0)	21,1% (17,0–25,7)	0,613	0,511
<i>DR4-DQ7</i>	6,0% (4,2–8,3)	7,1% (4,8–10,4)	0,335	0,368
<i>DR13, DR15</i>	1,3% (0,6–2,6)	3,3% (1,8–5,8)	0,019	0,047
<i>DR8</i>	4,9% (3,3–7,0)	6,5% (4,3–9,7)	0,515	0,758
Аллели генов HLA I класса				
Предрасполагающие				
<i>B*39:06</i>	3,2% (1,9–5,4)	1,8% (0,5–4,6)	0,22	0,095
<i>A*24:02</i>	32,0% (27,8–36,6)	27,6% (22,1–33,7)	0,253	0,730
<i>A*02:05</i>	2,8% (1,5–4,9)	1,8% (0,5–4,6)	0,220	0,851
<i>C*06:02</i>	18,3% (15,0–22,3)	18,7% (14,1–24,3)	0,566	0,681
<i>A*02:01</i>	51,3% (46,6–56,0)	57,3% (50,8–63,6)	0,394	0,230
<i>B*18:01</i>	20,9% (17,3–25,0)	16,9% (12,5–22,4)	0,521	0,026
<i>A*03:01</i>	25,5% (21,6–29,8)	22,2% (17,3–28,1)	0,253	0,633
Протекторные				
<i>B*44:03</i>	3,7% (2,3–6,0)	4,0% (2,0–7,5)	0,788	0,386

Примечание. Данные представлены как % и 95% доверительный интервал. Для сравнения частот в каждой изучаемой группе использовались статистика χ^2 .

*Корректировка на конфаундеры [длительность диабета, возраст манифестации СД1] была выполнена с использованием логистической регрессии.

Сокращения: *DR3-DQ2* — *DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01*; *DR4-DQ8* — *DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02*; *DR4-DQ7* — *DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:01*; *DR1* — *DRB1*01-DQA1*01:03-DQB1*05:01*; *DR13* — *DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:03*; *DR15* — *DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:03* или *DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02*; *DR8* — *DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*04:02*; *X* — любой гаплотип за исключением *DR3-DQ2* или *DR4-DQ8*.

Таблица 4. Связь HLA-генов с уровнем антител к GAD, IA2, ZnT8 у пациентов с длительностью сахарного диабета 1 типа менее 3 лет с коррекцией на возраст манифестации и длительность заболевания

HLA-гены	GAD AT+ n=80	GAD AT- n=55	p	p*
DR3-DQ2	55,0% (44,1–65,4)	34,5% (23,3–47,8)	0,019	0,03
	IA-2 AT+ n=131	IA-2 AT- n=97		
DR4-DQ8	64,9% (56,4–72,5)	41,2% (32,0–51,2)	<0,001	0,002
DR4-DQ8/X	28,2% (21,2–36,5)	16,5% (10,3–25,2)	0,038	0,037
	ZnT8 AT+ n=78	ZnT8 AT- n=52		
DR4-DQ8/X	33,3% (23,8–44,4)	15,4% (7,7–27,8)	0,023	0,018

Примечание. Данные представлены как % и 95% доверительный интервал. Для сравнения частот в каждой изучаемой группе использовались статистика χ^2 .

*Корректировка на конфаундеры [длительность диабета, возраст манифестации СД1] была выполнена с использованием логистической регрессии.

Сокращения: DR3-DQ2 — *DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01*; DR4-DQ8 — *DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02*; DR1 — *DRB1*01-DQA1*01-DQB1*05:01*; DR15 — *DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:03* или *DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02*; X — любой гаплотип за исключением DR3-DQ2 или DR4-DQ8.

Ассоциация HLA-генов с аутоантителами

Статистически значимые ассоциации с коррекцией на возраст манифестации и длительность СД1, между HLA-генами и АТ к GAD, IA-2, ZnT8 представлены в табл. 4.

Наличие GADA было связано с большей частотой гаплотипа *DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01* (55,0% (44,1–65,4) против 34,5% (23,3–47,8)) независимо от другого DR-DQ аллеля, в том числе после коррекции на возраст манифестации и длительность СД1.

Наличие IA-2A было связано с большей частотой predisposing генотипа *DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02*, как независимо от другого DR-DQ аллеля (64,9% (56,4–72,5) против 41,2% (32,0–51,2)), так и при исключении других основных predisposing аллелей DR3/4 (28,2% (21,2–36,5) против 16,5% (10,3–25,2)).

Наличие ZnT8 AT было ассоциировано с большей частотой predisposing гаплотипа *DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02* (33,3% (23,8–44,4) против 15,4% (7,7–27,8)), независимо от другого DR-DQ аллеля.

Обсуждение

Среди всех генов, ассоциированных с СД1, генетическая связь с HLA является наиболее сильной. При этом генетические характеристики индивидуума могут определять клиническую картину и возраст манифестации заболевания. В нашем исследовании проведена оценка взаимосвязи генов HLA с возрастом манифестации, степенью остаточной секреции инсулина и наличием островковых АТ.

По нашим данным, раннее начало заболевания в дошкольном возрасте связано с наличием генотипа *DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01/DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02*, который имеет наибольший эффект, predisposing к развитию СД1 [5]. В основном связь этого генотипа с дошкольным возрастом манифестации реализовалась за счет гаплотипа *DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01*, так как нами не отмечено независимой связи аллеля *DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02* с возрастом манифестации. В европейской популяции лица с более ранним возрастом манифестации СД1 также имеют более высокую частоту predisposing генотипа

*DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01/DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02*, но и более низкую частоту защитного *DRB1*15:01-DQB1*06:02* и *DRB1*07:01-DQB1*03:03* гаплотипов, чем у лиц с более старшим возрастом начала заболевания [6]. В азиатской популяции у пациентов с дебютом СД1 во взрослом возрасте была более низкая частота генотипов высокого риска DR3/DR4 и DR3/DR9 [7].

В нашей работе среди протекторных гаплотипов обратная связь с возрастом манифестации СД1 была показана только в отношении гаплотипа *DRB1*01-DQA1*01-DQB1*05:01*. По данным «Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC)», данный гаплотип имеет умеренный протекторный эффект в отношении развития СД1 в европейской популяции [10].

В отношении генов HLA I класса в нашей работе возраст манифестации в дошкольном возрасте определялся наличием predisposing к СД1 гаплотипа *A*24:02*. По данным исследований в европейских и азиатских популяциях, гаплотип *A*24:02* связан с повышенным риском развития СД1 [11, 12]. Кроме того, имеются данные, что *A*24:02* связан с ранней и полной деструкцией бета-клеток [13, 14] и более ранним началом СД1 [15, 16].

Считается, что в более раннем возрасте течение СД1 имеет более «агрессивный» характер, с быстрым прогрессированием болезни с начальных проявлений до клинической стадии и более редким возникновением ремиссии СД1 — «медового месяца» [17]. Основным показателем, определяющим клиническое течение СД1, является остаточная секреция инсулина, определяемая по уровню С-пептида. В связи с этим нами была изучена взаимосвязь HLA-генов с уровнем секреции С-пептида. Учитывая, что уровень секреции зависит от длительности и возраста манифестации СД1 [18], при оценке нами была проведена коррекция на эти факторы. По нашим данным, после учета влияния возраста начала и длительности заболевания отсутствие остаточной секреции С-пептида было связано с наличием predisposing к СД1 гаплотипов *DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02* и *B*18:01*. В то же время наличие остаточной секреции С-пептида было связано с наличием протекторного гаплотипа

DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:03 или DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02. Таким образом, по нашим данным, дошкольный возраст манифестации СД1 и отсутствие остаточной секреции С-пептида связаны с разными HLA-генами. Это может указывать на то, что более ранняя манифестация СД и быстрое прогрессирование болезни в детском возрасте является не только результатом более быстрого снижения остаточной секреции инсулина, но и меньшей изначальной бета-клеточной массой или структурными и функциональными дефектами бета-клетки у детей дошкольного возраста, как предполагалось ранее [19].

После учета влияния возраста манифестации и длительности СД1 мы обнаружили, что DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 был связан с наличием IA-2 и ZnT8 AT, что согласуется с более ранними выводами [20, 21]. Предыдущие исследования показали, что ZnT8A и IA-2A являются индикаторами более выраженного островкового аутоиммунитета и более быстрого прогрессирования заболевания, которое обычно проявляется ближе к клинической стадии СД1 [20, 22]. Также в нашем исследовании GAD AT были связаны с предрасполагающим гаплотипом DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01. Ранее уже было показано, что DR3 связан с GADA.

Значение связи определенных HLA-генов с AT может определяться различными этиологическими и патогенетическими механизмами формирования аутоиммунного процесса при СД1. При этом, как показано недавними исследованиями, антиген-специфическая иммунотерапия может быть наиболее эффективной при нацеливании на специфический HLA-гаплотип/аллель, связанный с толерантным антигеном [23]. Кроме того, эффективность неспецифической иммунотерапии, вероятно, также определяется наличием определенных HLA-гено-/гаплотипов и островковых AT с лучшей чувствительностью при наличии HLA-DR4 и отсутствии HLA-DR3, а также отсутствии AT ZnT8 [24]. Все это указывает на перспективность изучения HLA-аллелей в связи с их эффектами на иммуномодулирующую терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На достаточной выборке детей с СД1 в российской популяции нами установлены предрасполагающие

и протекторные HLA-гаплотипы I и II класса, связанные с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте и резервной функцией бета-клеток. Показана взаимосвязь наличия островковых AT с предрасполагающими DR3/DR4 гаплотипами, что может определять различные механизмы формирования и течения аутоиммунного процесса.

Изучение характеристик генетического профиля HLA генов в зависимости от возраста манифестации СД1, степени остаточной секреции инсулина и специфических островковых AT может улучшить понимание гетерогенности заболевания и особенностей его развития в разном возрасте, а также сформировать задел для персонализированной иммуномодулирующей терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках исполнения государственного задания № 123021000040-9.

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

Участие авторов. Лаптев Д.Н. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Еремина И.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Шубина Е.С. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Янкевич Т.Э. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Сечко Е.А. — набор материала, редактирование текста; Гончарова Н.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Петеркова В.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Romanenkova EM, Zufarova IM, Sorokin DY, et al. Islet autoantibodies and residual beta-cell function in children with type 1 diabetes depending on age of manifestation. *Diabetes Mellit.* 2023;26(3):204-212. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12955>
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Supplement_1):S19-S40. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
3. Carré A, Richardson SJ, Larger E, Mallone R. Presumption of guilt for T cells in type 1 diabetes: lead culprits or partners in crime depending on age of onset? *Diabetologia.* 2021;64(1):15-25. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05298-y>
4. Battaglia M, Ahmed S, Anderson MS, et al. Introducing the Endotype Concept to Address the Challenge of Disease Heterogeneity in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(1):5-12. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0880>
5. Noble JA, Erlich HA. Genetics of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(1):a007732-a007732. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007732>
6. Inshaw JRJ, Cutler AJ, Crouch DJM, Wicker LS, Todd JA. Genetic variants predisposing most strongly to type 1 diabetes diagnosed under age 7 years lie near candidate genes that function in the immune system and in pancreatic B-cells. *Diabetes Care.* 2020. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0803>
7. Ren W, Yang D, Jiang Z, et al. Adult-onset type 1 diabetic patients with less severe clinical manifestation have less risk DR-DQ genotypes than childhood-onset patients. *Diabetes Metab Res Rev.* 2021;37(1). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3357>
8. Redondo MJ, Geyer S, Steck AK, et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Predicts Progression of Islet Autoimmunity and Development of Type 1 Diabetes in Individuals at Risk. *Diabetes Care.* 2018;41(9):1887-1894. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0087>
9. Seabold S, Perktold J. Statsmodels: Econometric and Statistical Modeling with Python. In: *Proceedings of the 9th Python in Science Conference.*; 2010:92-96. doi: <https://doi.org/10.25080/Majora-92bf1922-011>

10. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et al. Development and Standardization of an Improved Type 1 Diabetes Genetic Risk Score for Use in Newborn Screening and Incident Diagnosis. *Diabetes Care*. 2019;42(2):200-207. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1785>
11. Noble JA, Valdes AM, Varney MD, et al. HLA Class I and Genetic Susceptibility to Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2010;59(11):2972-2979. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-0699>
12. Zhang J, Zhao L, Wang B, et al. HLA -A*33- DR 3 and A*33- DR 9 haplotypes enhance the risk of type 1 diabetes in Han Chinese. *J Diabetes Investig*. 2016;7(4):514-521. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12462>
13. Koskinen MK, Mikk M-L, Laine A-P, et al. Longitudinal Pattern of First-Phase Insulin Response Is Associated With Genetic Variants Outside the Class II HLA Region in Children With Multiple Autoantibodies. *Diabetes*. 2020;69(1):12-19. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-0329>
14. Nakanishi K, Inoko H. Combination of HLA-A24, -DQA1*03, and -DR9 Contributes to Acute-Onset and Early Complete β -Cell Destruction in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2006;55(6):1862-1868. doi: <https://doi.org/10.2337/db05-1049>
15. Inshaw JRJ, Cutler AJ, Crouch DJM, Wicker LS, Todd JA. Genetic variants predisposing most strongly to type 1 diabetes diagnosed under age 7 years lie near candidate genes that function in the immune system and in pancreatic B-cells. *Diabetes Care*. 2020. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0803>
16. Nejentsev S, Howson JMM, Walker NM, et al. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature*. 2007;450(7171):887-892. doi: <https://doi.org/10.1038/nature06406>
17. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1175-1187. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13410>
18. 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>
19. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(3):150-161. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00443-4>
20. Gorus FK, Balti E V., Messaoui A, et al. Twenty-Year Progression Rate to Clinical Onset According to Autoantibody Profile, Age, and HLA-DQ Genotype in a Registry-Based Group of Children and Adults With a First-Degree Relative With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1065-1072. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2228>
21. Vermeulen I, Weets I, Asanghanwa M, et al. Contribution of Antibodies Against IA-2 β and Zinc Transporter 8 to Classification of Diabetes Diagnosed Under 40 Years of Age. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1760-1765. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-2268>
22. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. *JAMA*. 2013;309(23):2473. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6285>
23. Hannelius U, Beam CA, Ludvigsson J. Efficacy of GAD-alum immunotherapy associated with HLA-DR3-DQ2 in recently diagnosed type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(10):2177-2181. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05227-z>
24. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1902226>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гончарова Наталья Андреевна [Natalia A. Goncharova]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9765-868X>; eLibrary SPIN: 7768-2745; e-mail: nata.goncharova.9595@mail.ru

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>;

ResearcherID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Еремина Ирина Александровна, к.м.н. [Irina A. Eremina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7021-1151>;

ResearcherID: S-3979-2016; Scopus Author ID: 6701334405; eLibrary SPIN: 9411-4710; e-mail: ieremina58@gmail.com

Шубина Екатерина Сергеевна, к.б.н. [Jekaterina S. Shubina, PhD in Biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4383-7428>; Scopus Author ID: 57817222400; eLibrary SPIN: 7994-9637;

e-mail: e_shubina@oparina4.ru

Янкевич Татьяна Эдуардовна, к.м.н. [Tatjana E. Yankevich, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0603-3394>;

ResearcherID: 57221439561; eLibrary SPIN: 1841-7970; e-mail: tat-shapovalov@yandex.ru

Сечко Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Sechko, PhD]; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8181-5572>;

ResearcherID: S-4114-2016; Scopus Author ID: 55880018700; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD,

Professor, Academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>;

eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Еремина И.А., Шубина Е.С., Янкевич Т.Э., Сечко Е.А., Гончарова Н.А., Петеркова В.А. Аллельные варианты генов главного комплекса гистосовместимости у детей с сахарным диабетом 1 типа, заболевших в дошкольном возрасте // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 313-320. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13101>

TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Eremina IA, Shubina ES, Yankevich TE, Sechko EA, Goncharova NA, Peterkova VA. Allelic variants of genes of the main histocompatibility complex in children with type 1 diabetes mellitus who became ill at preschool age. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):313-320. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13101>

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ТИПОВ MODY ДИАБЕТА ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА



© Н.В. Русыева*, И.В. Кононенко, О.К. Викулова, М.А. Исаков, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

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

ОБОСНОВАНИЕ. Молекулярно-генетические исследования (МГИ) становятся более доступными, что улучшило диагностику моногенных форм сахарного диабета (СД). Среди них наиболее распространен диабет «зрелого типа» у молодых — MODY. Большинство исследований MODY проводились среди детей и посвящены клиническим проявлениям и генетическим особенностям MODY. Однако диагностика MODY возможна в возрасте >18 лет. Федеральный регистр сахарного диабета (ФРСД) — уникальная база данных, содержащая информацию о пациентах с MODY, что позволит оценить ведение таких больных в реальной клинической практике.

ЦЕЛЬ. Проанализировать клинические особенности дебюта СД, состояния углеводного обмена, осложнения и сахароснижающую терапию (СТ) у пациентов с основными типами MODY на основании данных ФРСД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одномоментное сравнительное исследование с ретроспективным анализом данных. Включены все пациенты, у которых по состоянию на 01.06.2023 г. указан тип СД: «Генетические дефекты функции β -клеток (MODY1), (MODY2), (MODY3), (прочие MODY)». Указанный конкретный тип MODY рассматривался как результат проведенного МГИ. Непосредственные результаты МГИ в ФРСД не фиксируются.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включено 640 пациентов. Среди пациентов с указанными типами MODY 69,4% имели диагноз MODY2 ($n=331$), 18,2% ($n=87$) — MODY1, 12,4% ($n=59$) — MODY3. У 163 человек тип MODY не указан. MODY диагностировался в возрасте до 18 лет у 71,4% пациентов. Медиана возраста диагностики СД составила для MODY1 — 19 [13; 36], MODY2 — 10 [5; 15], MODY3 — 14 [11; 21] лет. Длительность наблюдения — 6 [3; 9] лет.

Только 61% пациентов с MODY2 получали монотерапию диетой, остальные — различную СТ. Препараты сульфонилмочевины получали 45,8% пациентов с MODY3 и 14,1% с MODY1. Инсулинотерапия чаще назначалась при MODY1 и 3 (35,9 и 31,2%). Целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) отмечался у 82% пациентов с MODY2 и 50,7% и 52,9% — с MODY1 и 3.

Диабетические осложнения наблюдались у 6,04% пациентов с MODY2, 23,0% — с MODY1 и 22,0% — с MODY3. Диабетическая ретинопатия — у 5,75, 1,21 и 3,39% пациентов с MODY1, MODY2, MODY3 соответственно; диабетическая нефропатия — у 10,3, 2,11, 11,9%; диабетическая полинейропатия — у 14,9, 4,53, 15,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Данные ФРСД позволили проанализировать распространенность, особенности течения основных типов MODY, характер и эффективность СТ в реальной клинической практике. Отражено отсутствие единых подходов в лечении MODY, часто необоснованное назначение инсулинотерапии, что наряду с ожидаемым увеличением количества пациентов с MODY указывает на необходимость разработки клинических рекомендаций по ведению данных пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; диабет зрелого типа у молодых; MODY; диагностика; Федеральный регистр сахарного диабета.

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG, ACCORDING TO THE RUSSIAN DIABETES REGISTRY

© Nadezhda V. Rusyaeva*, Irina V. Kononenko, Olga K. Vikulova, Mikhail A. Isakov, Marina V. Shestakova, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Molecular genetic testing (MGT) is increasingly accessible, improving diagnosis of monogenic diabetes (DM), particularly maturity-onset diabetes of the young (MODY). While most MODY research focuses on pediatric populations, diagnosis is possible after age 18. The Federal Diabetes Registry (FDR) offers unique insights into real-world management of MODY patients.

AIM: To analyze the clinical features of DM onset, carbohydrate metabolism, complications, and hypoglycemic therapy (HT) in patients with the main types of MODY based on the FDR data.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional analysis of the FDR was conducted. All patients with registered MODY diagnoses (MODY-1, MODY-2, MODY-3, or other) as of June 1, 2023, were included. The specified MODY type was considered indicative of prior MGT. Direct MGT results are not recorded in the FDR.

RESULTS: The study included 640 patients. MODY2 was the most prevalent type (69.4%), followed by MODY1 (18.2%) and MODY3 (12.4%). The median age of DM diagnosis was 19 years for MODY1, 10 years for MODY2, and 14 years for MODY3. The majority of patients (71.4%) were diagnosed with MODY before the age of 18 years.

While 61% of MODY2 patients received monotherapy with diet, others received various ADT. Sulfonylureas were commonly prescribed for MODY3 patients (45.8%), and for a smaller portion of MODY1 patients (14.1%). Insulin therapy was more

frequent in MODY1 and 3 (35.9% and 31.2%, respectively). The target glycosylated hemoglobin level was achieved in 82% of MODY2 patients and in 50.7% and 52.9% of MODY1 and 3 patients, respectively.

Diabetic complications were observed in 6.04% of MODY2 patients, 23.0% of MODY1 patients, and 22.0% of MODY3 patients. Specific complications included diabetic retinopathy (5.75%, 1.21%, and 3.39% in MODY1, MODY2, and MODY3, respectively), diabetic nephropathy (10.3%, 2.11%, and 11.9%), and diabetic polyneuropathy (14.9%, 4.53%, and 15.3%).

CONCLUSION: The FDR analysis revealed real-world practice patterns in MODY management, highlighting a lack of standardized treatment approaches and potentially unnecessary insulin use. These findings, coupled with an expected rise in MODY diagnoses, underscore the need for clinical guidelines for this population.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; maturity-onset diabetes of the young; MODY; diagnosis; Federal Diabetes Registry.*

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) «зрелого» типа у молодых или MODY (Maturity onset diabetes of the young) — это гетерогенная группа нарушений углеводного обмена, обусловленная гетерозиготными мутациями различных генов, ассоциированных с секрецией и/или действием инсулина, закладкой и развитием поджелудочной железы. Пациенты с MODY составляют как минимум 1–6,5% случаев СД у молодых людей [1–3].

Вслед за развитием технологий молекулярно-генетических исследований (МГИ) в последние два десятилетия значительно возросло количество исследований, посвященных изучению MODY. Термин MODY был впервые использован в 1964 г., однако на тот момент были описаны лишь типичные признаки этого заболевания: молодой возраст дебюта, чувствительность к препаратам сульфонилмочевины (ПСМ), аутосомно-доминантный тип наследования [4]. Лишь в 1992 г. Hattersley и соавт. была обнаружена связь MODY с мутацией гена глюкокиназы (GCK) [5], затем была открыта связь «инсулинонезависимого» СД с мутациями генов транскрипционных факторов — ядерных факторов гепатоцитов 1а и 4а (*HNF1a*, *HNF4a*) и других генов. Последним был открыт *APPL1*-MODY (MODY14) [6].

МГИ являются верифицирующим методом диагностики MODY, однако знание клинических особенностей заболевания необходимо для своевременного проведения данных исследований. Часто клиническая картина MODY расценивается как СД 1 типа (СД1) или СД 2 типа (СД2), что приводит к ошибкам в выборе сахароснижающей терапии (СТ).

Большая часть отечественных исследований посвящена изучению MODY у детей. Первое описание MODY в России принадлежит Институту детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: были описаны 13 пациентов с подтвержденным диагнозом MODY2 [7]. Позже были описаны случаи MODY6 (2016 г.) [8], MODY9 (2017 г.) [9], MODY10 (2022 г.) [10].

Так, в исследовании Кураевой Т.Л. и соавт. (2015 г.) [11] с целью дифференциальной диагностики типа СД МГИ было проведено обследование 169 детей с нарушениями углеводного обмена. Выявлено 62 пациента с MODY2 (36,7%) и 18 пациентов (10,7%) с MODY3 (соотношение равно 3,4:1).

В исследовании Сечко Е.А. и соавт. при обследовании 121 ребенка у 18 был диагностирован MODY [12], наглядно показан наследственный характер заболевания — нарушения углеводного обмена у одного из родителей выявлены в 94,5% случаев.

Особый интерес представляет исследование Зубковой Н.А., которое включало 312 пациентов в возрасте от 3 мес до 25 лет и 93 родственников без аутоантител к антигенам бета-клеток и с сохранной секрецией инсу-

лина. У 178 (57,1%) пробандов выявлены мутации в генах-кандидатах MODY (в генах *GCK* — 41,4%, *HNF1A* — 6,1%, *HNF4A* — 2,9%) [13].

Манифестация MODY, как правило, наблюдается в детском и подростковом возрасте, что требует проведения дифференциальной диагностики с СД1. Многолетний опыт диагностики и лечения MODY у детей накоплен благодаря реализации программы «Альфа-Эндо» [14]. Отсутствие симптомов острой декомпенсации углеводного обмена,отягощенный семейный анамнез, отсутствие антител к антигенам бета-клетки позволяет предположить у ребенка MODY и направить на МГИ. Кроме того, некоторые мутации генов *ABCC8*, *KCNJ11*, *HNF4A*, а по некоторым данным и *HNF1A* характеризуются неонатальной гиперинсулинемической гипогликемией [15, 16] и в дальнейшем могут приводить к развитию MODY.

Полномасштабных исследований MODY у взрослых пациентов не так много. В 2017 г. Овсянниковой А.К. и соавт. проведено исследование 20 пациентов с клиническим диагнозом MODY, среди них выявлено 11 случаев MODY2, 2 случая MODY3, 1 случай MODY8 и 2 случая MODY12 [17]. В исследовании тех же авторов у 85 пациентов с фенотипом MODY2 диагноз был верифицирован с помощью МГИ лишь у 25 (29,4%) [18].

Хотя мутация, приводящая к нарушению углеводного обмена, наблюдается с рождения, диагностика СД (или преддиабета) происходит значительно позднее, иногда даже после 18 лет. Настороженность взрослых эндокринологов в отношении MODY гораздо ниже. Часто у взрослых родителей МГИ проводятся уже после подтверждения диагноза у ребенка. Переход ребенка из под наблюдения детского эндокринолога во взрослую поликлинику в реальной клинической практике вызывает множество вопросов. Особого внимания заслуживают исследования, посвященные впервые диагностированным случаям MODY во время беременности [19, 20].

Федеральный регистр сахарного диабета (ФРСД) представляет собой уникальную базу данных о пациентах с СД, которые состоят на диспансерном учете в 87 регионах России, и содержит сведения, важные для оценки эпидемиологии, мониторингования лечения и развития осложнений СД. Численность пациентов с СД в ФРСД на 01.01.2023 г. составляет 4 962 762 человека (3,31% населения РФ). Из них 5,6% — это пациенты с СД1, 92,3% — пациенты с СД2, 2,1% — с другими типами СД [21]. Пациенты с MODY относятся к последней группе пациентов. Для их классификации в ФРСД имеется 4 рубрики: «MODY1», «MODY2», «MODY3», «прочие MODY». ФРСД позволяет не только провести одномоментный анализ пациентов с СД типа MODY, но и проследить динамику течения заболевания, оценить эффективность проводимой терапии и характер осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ клинических особенностей дебюта СД, состояния углеводного обмена, распространенности осложнений и структуры СТ у пациентов с основными типами MODY на основании данных ФРСД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Время и место проведения исследования

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

Время проведения исследования: июнь–август 2023 г.

Дизайн исследования

Одномоментное исследование с ретроспективным анализом базы данных.

Исследуемая популяция

Пациенты с MODY, проживающие на территории РФ.

Способ формирования выборки

В исследование были включены все пациенты с диагнозом MODY, зарегистрированные в базе данных ФРСД по состоянию на 01.06.2023 г.

Методы

Отбор пациентов в ФРСД (<https://www.sd.diaregistry.ru/>) производился по фильтру «Другие типы диабета». Критериями отбора были следующие формулировки в поле «тип СД» карты регистра: «Генетические дефекты функции β -клеток (MODY-1)», «Генетические дефекты функции β -клеток (MODY-2)», «Генетические дефекты функции β -клеток (MODY-3)» или «Генетические дефекты функции β -клеток (прочие MODY)». Информация о результатах

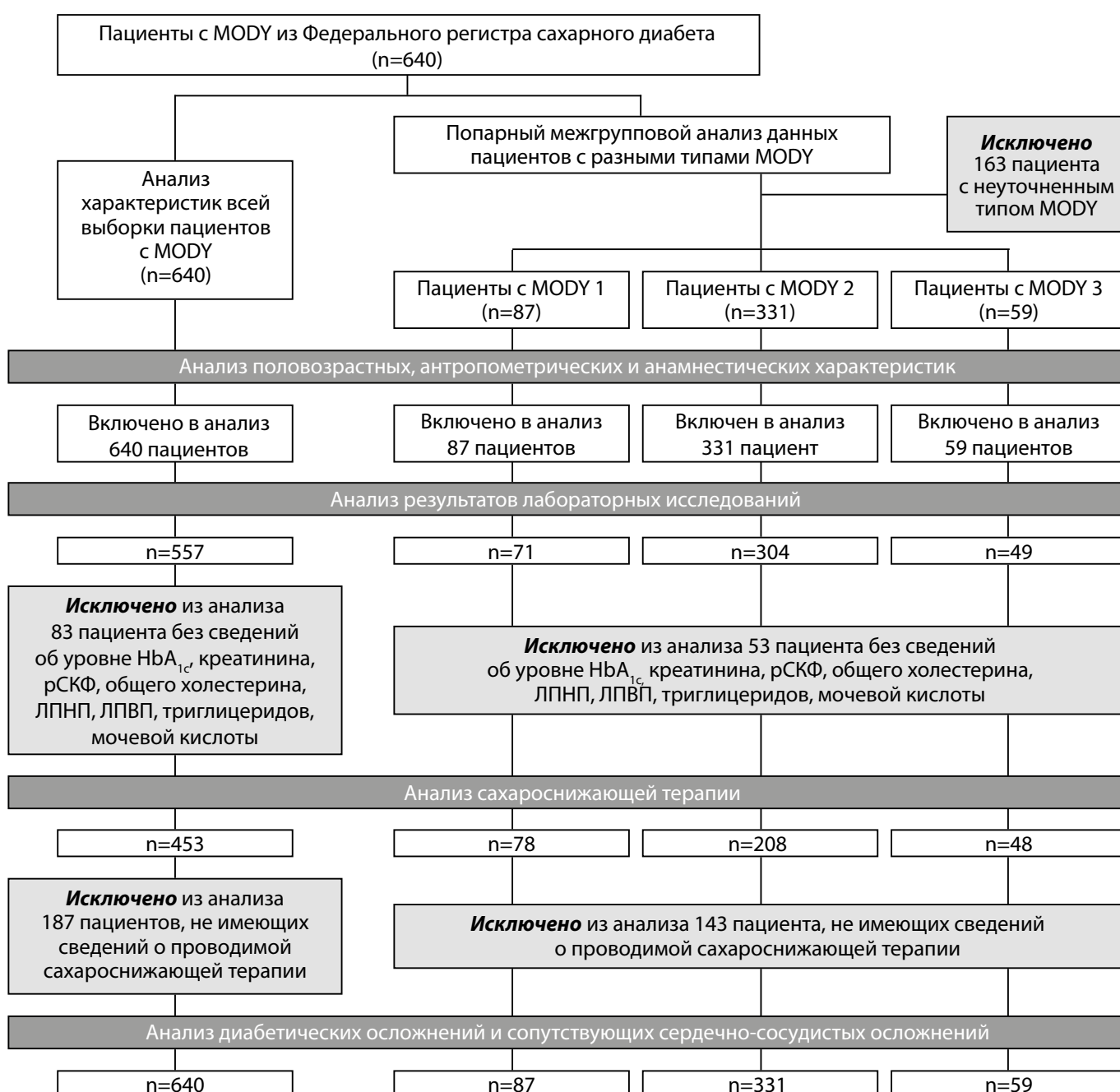


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечание. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

МГИ в регистре не отображается. Формулировка типа СД в карте указывается лечащим врачом. При этом наличие указанного врачом-эндокринологом конкретного типа MODY рассматривалось как результат проведенного ранее МГИ.

Пациенты были разделены на четыре группы по типу MODY: пациенты с MODY1, MODY2, MODY3, а также с неопределенными типами MODY (прочие MODY). Также для ряда параметров пациенты были дополнительно разделены на две группы: пациенты с СД, диагностированным в возрасте до 18 лет, с СД, диагностированным в возрасте ≥ 18 лет.

Обезличенные данные анамнеза, антропометрические характеристики, результаты лабораторных исследований были загружены из анкет пациентов ФРСД.

Компенсация углеводного обмена оценивалась на основании данных раздела регистра — «% недостижения HbA_{1c} (Последний визит)» в анкетах пациентов, который содержит информацию о степени превышения индивидуального целевого уровня HbA_{1c} . Наличие «дислипидемии» указывалось специалистом, заполнявшим ФРСД, без указания абсолютного значения показателей.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 13.5.0.17 x86 (Tibco Software, 2018). Для оценки нормальности распределения признаков применялся критерий Колмогорова-Смирнова.

Распределение количественных признаков представлено в виде медиан и межквартильного интервала (25%-и 75%-квартили) — Me [Q1; Q3]. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин (%).

Для межгруппового анализа клинических характеристик пациентов с MODY1, MODY2 и MODY3 данные из категории «прочие MODY» не использовались. Значимость различий между количественными признаками в независимых выборках оценивалась с помощью критерия Краскела-Уоллиса для всей выборки в целом, попарные межгрупповые различия — с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия между качественными признаками во всей выборке оценивались с помощью критерия

Фримана-Холтона, попарные межгрупповые различия — с помощью точного критерия Фишера (two-sided p). Статистически значимым считали уровень ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$), также учитывалась поправка на множественные сравнения.

Этическая экспертиза

Исследование представляло собой ретроспективный анализ данных из ФРСД. Протокол для оценки исследований на основе анализа данных ФРСД был рассмотрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ №20 от 14 декабря 2016 г., принято положительное решение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее число пациентов, включенных в исследование, составило 640 человек. Из них у 163 человек тип MODY не был указан (25,5% всей выборки). Среди пациентов с уточненным типом СД наибольшую группу составили пациенты с MODY2 (мутация в гене глюкокиназы) — 69,4% (331 человек). Пациенты с MODY1 (мутация в гене *HNF4A*) составили 18,2% (87 человек) и MODY3 (мутация в гене *HNF1A*) — 12,4% (n=59 человек) (рис. 2). Длительность наблюдения 6 [3; 9] лет.

Основные характеристики групп суммированы в табл. 1.

На момент исследования 266 пациентов (41,6%) имели возраст младше 18 лет, 228 человек (35,6%) — от 18 до 30 лет, и 146 человек (22,8%) были старше 30 лет.

Диагноз «СД» установлен в возрасте до 18 лет у 71,4% всех случаев MODY, у 28,6% — в возрасте ≥ 18 лет. Выявлены статистически значимые различия по возрасту дебюта СД между группами. При MODY2 диагноз «СД» был установлен в возрасте до 18 лет у 85,2%, в группе пациентов с MODY3 — у 67,2% (у 32,2% диагноз «СД» был установлен после 18 лет, медиана в этой группе 33 [21; 50]), при MODY1 — у 47,1% (у 52,9% пациентов диагноз был поставлен в возрасте старше 18 лет, в среднем — 34 [27; 51] года). При этом в группе MODY3 число пациентов женского пола превышало число пациентов мужского пола более, чем в 2 раза (71,2 vs 28,8%).

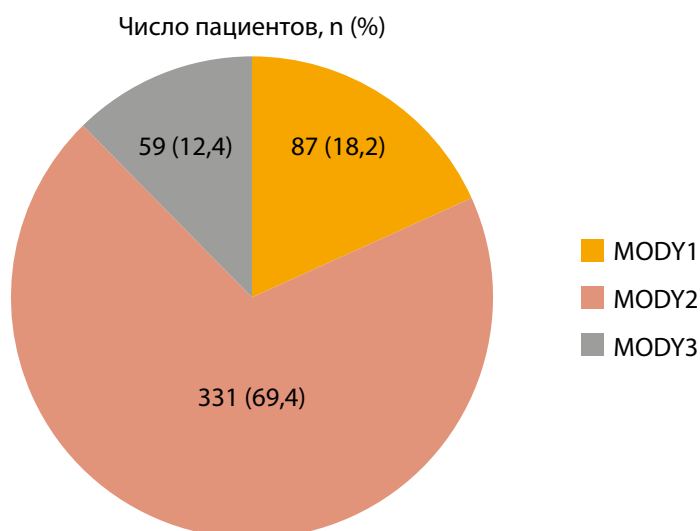


Рисунок 2. Распределение пациентов с уточненным типом MODY в базе данных Федерального регистра сахарного диабета.

Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов с MODY1, MODY2 и MODY3 по данным Федерального регистра сахарного диабета

	Вся выборка (n=640)	MODY1 (n=87)	MODY2 (n=331)	MODY3 (n=59)	р-значение
Дети/взрослые (на момент исследования), n (%)	344/296 (53,8/46,3)	29/58 (33/67)	229/102 (69,2/30,8)	22/37 (37/63)	-
Возраст на момент исследования, лет	19 [13; 28]	26 [18; 44]	15 [10; 21]	20 [17; 27]	$<0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,040$ $p_{2-3}=0,001$
Число пациентов в возрасте <18 лет и ≥18 лет на момент постановки диагноза «СД», n (%)	457/183 (71,4/28,6)	41/46 (47,1/52,9)	282/49 (85,2/14,8)	40/19 (67,8/32,2)	$<0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,018$ $p_{2-3}=0,003$
Возраст на момент постановки диагноза «СД», лет	13 [7; 19]	19 [13; 36]	10 [5; 15]	14 [11; 21]	$<0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,026$ $p_{2-3}=0,001$
Возраст диагностики СД у пациентов с дебютом СД <18 лет, лет	10 [5; 13]	12 [9; 14]	8 [4; 13]	12 [9,5; 14]	$<0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,789$ $p_{2-3}=0,001$
Возраст диагностики СД у пациентов с дебютом СД ≥18 лет, лет	32 [24; 43]	34 [27; 51]	32 [24; 40]	33 [21; 50]	0,232
Длительность наблюдения, лет	6 [3; 9]	6 [4; 10]	6 [3; 8]	7 [4; 10]	0,109
Пол, М/Ж, n (%)	326/314 (50,9/49,1)	42/45 (48,3/51,7)	186/145 (56,2/43,8)	17/42 (28,8/71,2)	$<0,001$ $p_{1-2}=0,226$ $p_{1-3}=0,025$ $p_{2-3}=0,001$
ИМТ ¹ , кг/м ²	22,7 [20,3; 26,6]	23,7 [20,5; 26,8]	21,4 [20,1; 25,3]	23,4 [21,5; 28,7]	$<0,001$ $p_{1-2}=0,150$ $p_{1-3}=0,687$ $p_{2-3}=0,077$
Лабораторные показатели					
HbA _{1c} (n=522), %	6,4 [6; 6,9]	6,9 [6,2; 7,9]	6,3 [6; 6,6]	6,6 [6,1; 7,5]	$<0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,494$ $p_{2-3}=0,001$
Креатинин (n=323), мкмоль/л	65 [54; 78]	67,1 [59,5; 87]	64,1 [54; 77]	66 [54; 79]	0,675
Расчетная СКФ ² , мл/мин/1,73м ²	99,5 [82,5; 117]	102 [71,4; 116]	96,0 [79,9; 120]	103 [84,2; 116]	0,514
Общий холестерин (n=340), ммоль/л	4,3 [3,7; 4,9]	4,3 [3,8; 5,6]	4,2 [3,6; 4,8]	4,5 [4; 5,05]	0,069
ЛПВП (n=142), ммоль/л	1,4 [1,2; 1,8]	1,4 [1,2; 1,9]	1,5 [1,1; 1,8]	1,45 [1,3; 1,8]	0,810
ЛПНП (n=156), ммоль/л	2,3 [1,9; 2,9]	2,8 [2,1; 3,5]	2,2 [1,9; 2,73]	2,2 [1,7; 2,8]	0,092
Триглицериды (n=205), ммоль/л	0,9 [0,6; 1,2]	1 [0,85; 1,3]	0,8 [0,6; 1]	1 [0,6; 1,2]	0,023
Мочевая кислота (n=43), мкмоль/л	238 [205; 272]	243 [227; 356]	248 [223; 308]	228 [181; 275]	0,846

Примечание. Здесь и далее количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Ме [Q1; Q3], качественные данные представлены в виде абсолютного и относительного значения n (%). Пороговый уровень р при межгрупповом сравнении, учитывая поправку Бонферрони, составил 0,0016.

СД — сахарный диабет; М/Ж — мужчины/женщины; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

¹ ИМТ рассчитывался только для пациентов в возрасте 18 лет и старше на момент заполнения анкеты.

² СКФ рассчитывалась по формуле Шварца для пациентов младше 18 лет на момент заполнения анкеты и по формуле CKD-EPI — для пациентов от 18 лет.

Различий по ИМТ у взрослых пациентов при межгрупповом анализе не выявлено.

Сведения о родственниках с СД указаны лишь у 9 пациентов, о беременности — у 7 из 314 женщин с MODY.

Пациенты с MODY2 имели более низкий уровень HbA_{1c} , чем пациенты с MODY1 и 3 ($p<0,05$). Причем эти различия наблюдались как в группе пациентов, у которых нарушения углеводного обмена были выявлены

в детском возрасте, так и при диагностике заболевания у взрослых. Показатели креатинина, расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) и мочевой кислоты в группах не различались.

Лечение

Структура СТ у пациентов с основными типами MODY представлена на рис. 3, 4.

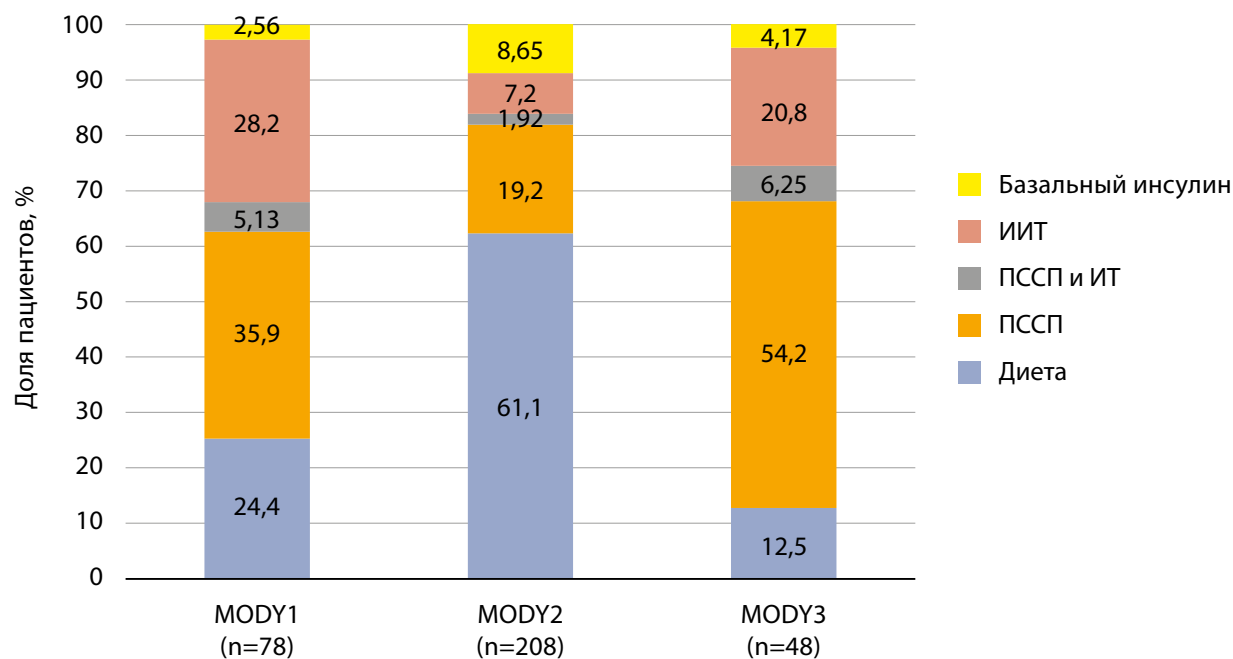


Рисунок 3. Сахароснижающая терапия у пациентов с MODY1, 2 и 3 по данным Федерального регистра сахарного диабета. На графике не отображены пациенты, получающие только болюсный инсулин (по 1 пациенту в каждой группе), пациенты на помповой инсулинотерапии (2 пациента в группе MODY1), получающие смешанные препараты инсулина (3 пациента в группе MODY2).

Примечание. ИИТ — интенсифицированная инсулинотерапия с/без сахароснижающих препаратов других классов; ПССП — пероральные сахароснижающие препараты; ИТ — инсулинотерапия.

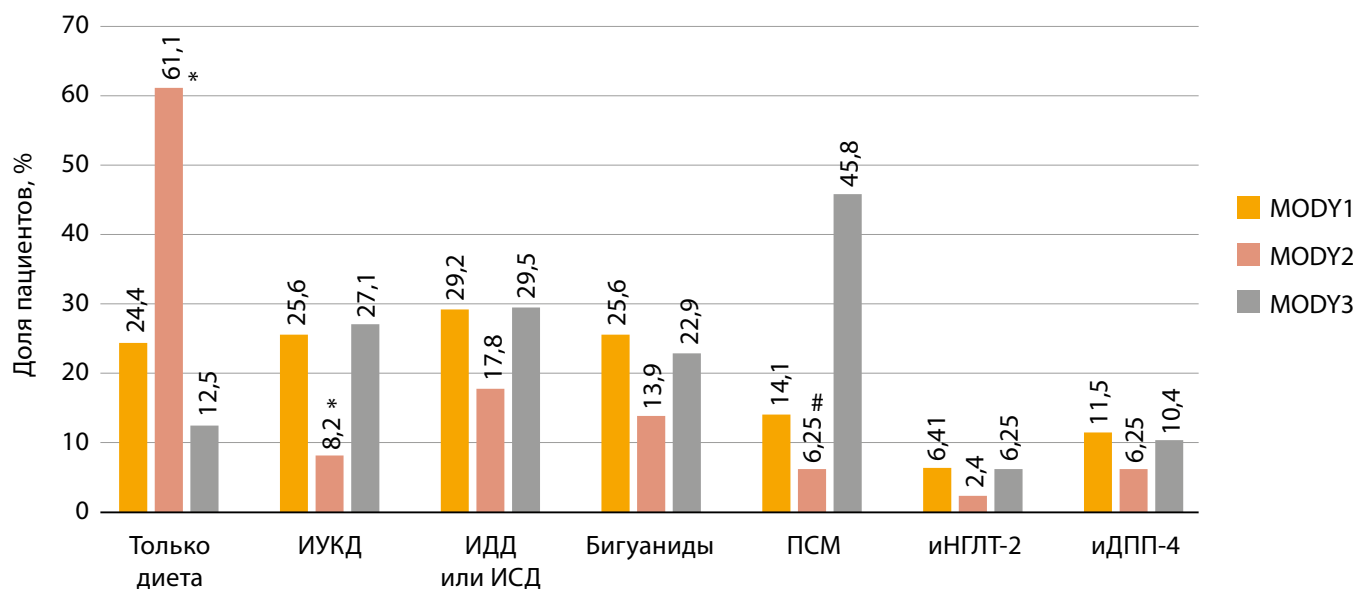


Рисунок 4. Частота назначения различных классов сахароснижающих препаратов у пациентов с MODY1, 2 и 3 по данным Федерального регистра сахарного диабета.

Примечание. ИУКД — инсулин ультракороткого действия; ИДД — инсулин длительного действия; ИСД — инсулин средней продолжительности действия; ПСМ — препараты сульфонилмочевины; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа; идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4.

* — статистически значимые различия с другими группами ($p<0,001$).

— статистически значимые различия между всеми группами ($p<0,001$).

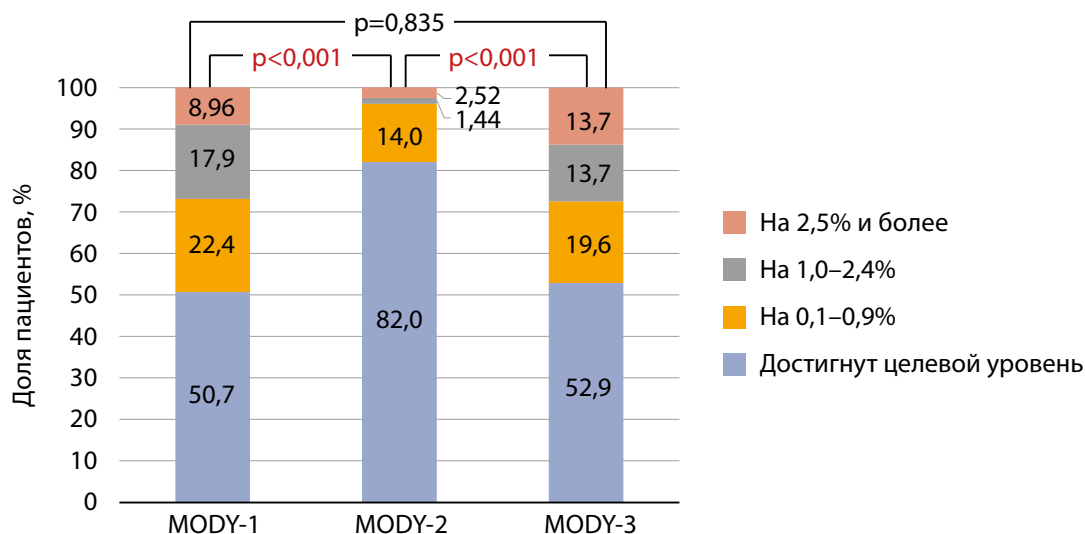


Рисунок 5. Степень превышения целевого уровня гликированного гемоглобина в группах.

В группе MODY1 различные пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) получали 35,9% пациентов (25,6% бигуаниды, 14,1% — ПСМ), 35,9% — инсулинотерапию (ИТ) (28,2 — интенсифицированную инсулинотерапию (ИИТ), 5,3% — ИТ в комбинации с ПССП и 2,56% — базальный инсулин) и 24,4% только соблюдали диету.

3 из 5 пациентов (60,1%) с MODY2 не получали медикаментозного лечения и находились на диетотерапии. Однако почти 40% получали какие-либо ПССП или инсулин (19,2 — ПССП и 17,81% различные схемы инсулинотерапии).

В группе пациентов с MODY3 различные ПССП получали 54,2% (при этом 45,8% — ПСМ), ИТ — 31,2% (ИИТ — 20,8%), только соблюдали диету — 12,5%.

Наибольшая частота назначения инсулина, в том числе ИИТ, наблюдалась в группах MODY1 и 3 (35,9 и 31,2%), в то время как в группе MODY2 ИТ получали значительно меньше пациентов (17,8%, $p<0,001$). По частоте назначения базального инсулина в комбинации с ПССП различий между группами не обнаружено. В группах MODY1, 2 и 3

медиана сроков назначения ИТ не различалась и составляла 0 [0; 2], 1 [0; 6] и 1 [0; 3] лет соответственно. Ассоциации между сроками назначения ИТ и возрастом дебюта (младше 18 лет или от 18 лет и выше) также не выявлено.

Анализ частоты назначения разных сахароснижающих препаратов при разных типах MODY представлен на рис. 4.

Целевой уровень HbA_{1c} был достигнут у большинства пациентов с MODY2 — 82%, и лишь у половины пациентов с MODY1 и 3 (рис. 5). У 26,9% пациентов с MODY1 и у 27,4% с MODY3 уровень HbA_{1c} превышал целевой более чем на 1%.

В группе MODY2 у пациентов на диетотерапии уровень HbA_{1c} в среднем был на 0,4% ниже, чем в группе пациентов, получающих медикаментозное лечение (6,2 vs 6,6% $p=0,015$).

У пациентов, получающих ИТ, в группе MODY2 длительность заболевания оказалась больше, чем у пациентов без ИТ (9,53 vs 6,1 лет, $p=0,003$), в то время как у пациентов с MODY1 и 3 такой связи не было (табл. 2).

Таблица 2. Длительность заболевания, уровень гликированного гемоглобина и наличие осложнений у пациентов с MODY1, 2 и 3, получающих и не получающих инсулинотерапию

	Пациенты на инсулинотерапии	Пациенты, не получающие инсулин	р-значение
Длительность заболевания, лет			
Вся выборка	7 [4; 11]	6 [4; 8]	0,003
MODY1	7 [4,5; 11]	5 [4; 8]	0,098
MODY2	7 [5; 12]	6 [3; 8]	0,003
MODY3	7 [4; 10]	6,0 [4; 9]	0,9413
Уровень HbA_{1c}, %			
Вся выборка	7,0 [6,3; 7,9]	6,3 [6,0; 6,8]	<0,001
MODY1	7,3 [6,8; 8,4]	6,65 [6,2; 7,1]	0,048
MODY2	6,5 [6,0; 6,8]	6,3 [6,0; 6,6]	0,263
MODY3	7,45 [6,5; 9,6]	6,4 [5,9; 6,9]	0,001
Наличие осложнений, n (%)¹			
Вся выборка	52 (34,7)	39 (7,96)	<0,001

Примечание. $P_0=0,05/3=0,017$ (поправка Бонферрони); HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

¹ Доли (%) указаны из расчета на количество пациентов на инсулинотерапии и без инсулинотерапии в разных группах.

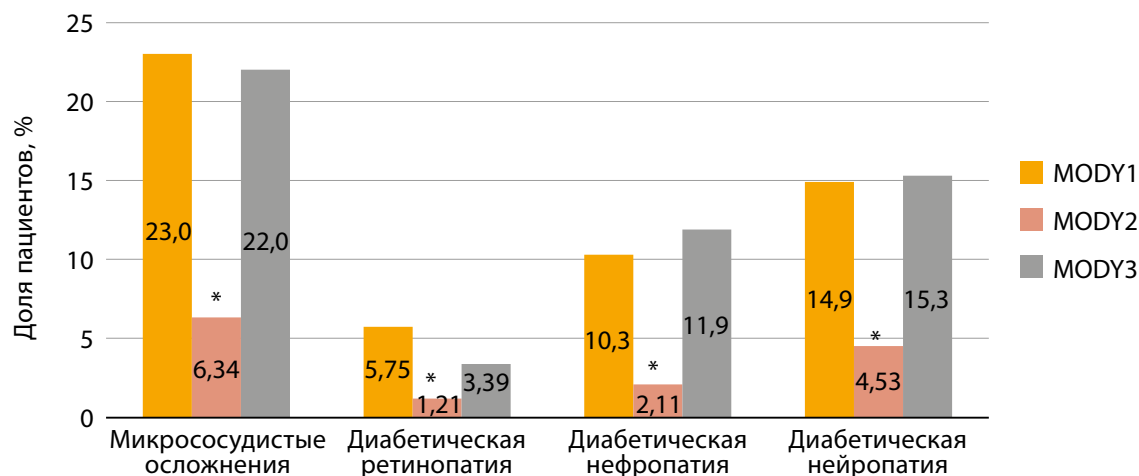


Рисунок 6. Доля пациентов с микрососудистыми осложнениями (диабетической ретинопатией, диабетической нефропатией, диабетической нейропатией) сахарного диабета в группах с разными типами MODY.

Примечание. * — статистические значимые различия с другими двумя группами.

У пациентов с MODY1 и 3, получающих ИТ, наблюдался более высокий уровень HbA_{1c} . В целом при анализе всей выборки осложнения СД более часто наблюдались у пациентов, получающих инсулин, однако, учитывая недостаточное количество данных, сравнительный анализ в зависимости от типа MODY не проведен.

Осложнения и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания

Только 14,2% анкет регистра содержали сведения о наличии микрососудистых осложнений (в том числе без уточнения их характера).

Выявлены статистически значимые различия по частоте микрососудистых осложнений между разными типами MODY ($p < 0,001$).

При post-hoc анализе пациенты с MODY1 и MODY3 не различались по общему количеству микрососудистых осложнений (23,0 и 22,0% пациентов соответственно) (рис. 6). В группе MODY2, как и следовало ожидать, наблюдалась наименьшая частота микрососудистых осложнений (6,34% пациентов, $p < 0,05$).

Частота диабетической ретинопатии (ДР), диабетической нефропатии (ДН) и диабетической дистальной полинейропатии (ДПН) в группах MODY1 и MODY3 оказалась одинаковой ($p > 0,05$). У пациентов с MODY1 и 3 ДР наблюдались у 5,75 и 3,39% пациентов, ДН — у 10,3

и 11,9% пациентов, ДПН — у 14,9% и 15,3% пациентов соответственно. MODY2 характеризуется меньшей частотой осложнений ($p < 0,05$).

Был проведен анализ взаимосвязи между наличием осложнений и возрастом диагностики СД и длительностью заболевания. В общей выборке у пациентов с осложнениями возраст диагностики СД был выше, чем у пациентов без осложнений. Так, у пациентов с ДР, ДН и ДПН СД был диагностирован в 27 лет [9,5; 32], в 28,5 года [14; 33,5] и в 19,5 года [12; 32] соответственно, тогда как у пациентов без этих осложнений СД был диагностирован в 13 лет [7; 18,5], в 12 лет [7; 18] и в 12 лет [7; 18] соответственно ($p < 0,05$). Однако при анализе каждого отдельного типа MODY данная закономерность прослеживалась лишь в отношении ДН, в группах MODY1 и 2. ДР была связана с большей длительностью заболевания (8,5 года [4,5; 19,5] vs 6 лет [3; 9], $p = 0,002$).

Острые осложнения СД (гипогликемическая, гиперосмолярная кома, разные степени кетоацидоза, лактацидоз) встречались в единичных случаях.

У пациентов с MODY1 и 3 по сравнению с MODY2 почти в 2 раза чаще встречалась дислипидемия, и в 5,6 раза чаще — артериальная гипертензия ($p < 0,05$, однако p -критерий не достигал порога статистической значимости с учетом поправки Бонферрони) (рис. 7).

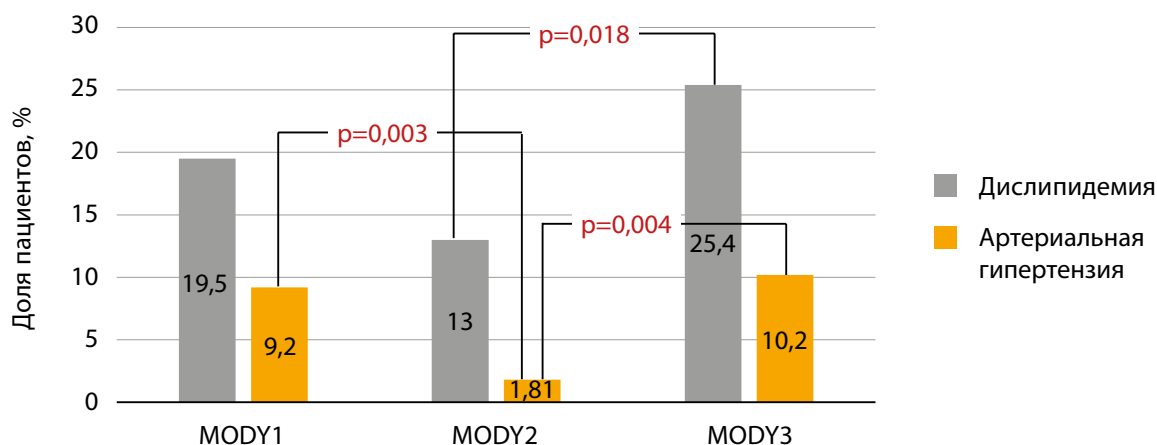


Рисунок 7. Доля пациентов с дислипидемией и артериальной гипертензией в группах.

Синдром диабетической стопы, макроангиопатии в целом, ишемическая болезнь сердца, в том числе острый инфаркт миокарда, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность были указаны в анкетах пациентов в единичных случаях (не более трех пациентов во всей выборке).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Регистрация пациентов в ФРСД осуществляется во всех регионах Российской Федерации; таким образом, выборка, использованная для статистического анализа в нашем исследовании, включает в себя все доступные на данный момент сведения о пациентах с MODY в реальной клинической практике на основе всероссийской базы данных пациентов с СД в РФ и является наиболее репрезентативной для российской популяции.

Сопоставление с другими публикациями

Распространенность MODY

MODY объединяет типы СД с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которых лежат мутации генов, ассоциированных с нарушением функции бета-клеток. Для MODY характерно: выявление гипергликемии в раннем возрасте, классически — до достижения 25 лет, хотя диагноз может быть установлен и в более старшем возрасте; моногенные мутации приводят к нарушению секреции инсулина при минимальных или отсутствующих дефектах в его действии, аутосомно-доминантный тип наследования, отсутствие антител к антигенам бета-клетки.

Схожесть клинической картины заболевания и с СД1, и с СД2, в ряде случаев случайное обнаружение гипергликемии, необходимость проведения для дифференциальной диагностики дорогостоящих иммунологических и генетических исследований объясняют трудности своевременной диагностики данного типа СД. Очевидно, что большинство случаев MODY остаются вовремя не диагностированными [22, 23].

Оценка заболеваемости MODY требует проведения популяционных исследований и в настоящее время изучена недостаточно. По данным литературы, минимальная заболеваемость MODY оценивается как 0,2 случая на 100 000 детей и молодежи до 18 лет в год [24], тогда как предполагаемая заболеваемость MODY в Германии составляет 2,4% у детей и подростков до 15 лет с впервые диагностированным СД [25, 26].

В отличие от заболеваемости, предполагаемая распространенность MODY широко описана в литературе. Общая распространенность MODY, в основном среди европейских когорт, оценивается в 1–5 на 10 000 человек (и примерно 1 на 23 000 у детей), что составляет 1–5% всех больных СД [2, 27–30].

В Великобритании, где имеется хорошо организованный регистр пациентов с СД и условия для проведения централизованного генетического тестирования, распространенность моногенного диабета составляет 2,5%, а распространенность MODY составляет не менее 68–108

случаев на 1 000 000 [2, 22, 31, 32]. Наиболее распространены в Великобритании MODY3 (52% всех генетически подтвержденных случаев), MODY2 (32%), MODY1 (10%), MODY5 (6%) [2, 22]. Тем не менее считается, что примерно у 80% пациентов с MODY ошибочно диагностируется СД1 или СД2 [22].

Распространенность и распределение типов MODY среди молодых людей, проживающих в Норвегии, Нидерландах, Германии и Польше, сопоставимы с британскими данными [1].

В США распространенность MODY составляет порядка 1,2% от всех случаев СД у детей, а распространенность MODY у людей в возрасте до 20 лет составляет не менее 21 на 1 000 000 [28]. В Австралии распространенность MODY у пациентов с СД в возрасте до 35 лет составляет 0,24% (не менее 89 на 1 000 000 населения) [33]. Распространенность MODY среди населения Африки, Азии, Южной Америки неизвестна.

Очевидно, что значение распространенности будет определяться характеристиками исследуемой группы. Так, доля MODY выше, если в исследование включены только пациенты с СД с отрицательным результатом на аутоантитела или если в исследование включены пациенты с преддиабетическими показателями, как в итальянском исследовании, где распространенность MODY составила 5,5% [34].

Клинические особенности и молекулярно-генетические основы MODY2 и MODY3 в российской популяции изучались у детей и подростков в группах пациентов, уже клинически интерпретированных как MODY (имеющих клинические особенности, позволяющие предположить наличие MODY) [35, 36].

Проведенное нами исследование — это первый анализ распространенности MODY в РФ. В нашем исследовании на момент сбора данных (август 2023 г.) в ФРСД насчитывалось 105 384 пациента младше 30 лет, из них диагноз MODY имели 494 пациента (0,46%). При аналогичном расчете для возрастной группы 0–20 лет диагноз MODY наблюдался у 318 (0,57%) пациентов из 55 401. Можно предположить, что повышение осведомленности клиницистов о MODY, улучшение доступности МГИ в дальнейшем приведет к увеличению доли MODY в структуре СД в РФ.

Структура MODY

В настоящее время известно 14 генов, приводящих к развитию различных типов MODY, при этом наиболее часто встречаются два — MODY2 и MODY3, обусловленные мутациями в генах глюкокиназы (GCK) и ядерного фактора гепатоцитов (HNF1a) [3]. Несколько реже встречается MODY1, ассоциированный с мутацией HNF4A. Иные типы MODY встречаются существенно реже.

Глюкокиназа катализирует превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат в бета-клетках поджелудочной железы, гепатоцитах печени, специфических нейронах гипоталамуса и энтероцитах кишечника. В гепатоцитах глюкокиназа регулирует поглощение глюкозы и синтез гликогена и подавляет продукцию глюкозы через путь глюконеогенеза. Общеизвестна роль глюкокиназы в качестве сенсора глюкозы в процессе секреции инсулина панкреатическими бета-клетками. Последние

экспериментальные данные свидетельствуют об участии глюкокиназы и в регуляции функциональной массы бета-клеток [37].

При MODY2 клинические симптомы заболевания обычно отсутствуют, выявление нарушений углеводного обмена часто выявляются случайно, например при проведении профилактического обследования или по поводу сопутствующего заболевания, а также при скрининге во время беременности. При MODY2 какая-либо СТ не показана. Пациентам рекомендуется соблюдение диеты и контроль массы тела. Ведение беременных с MODY2 требует особого подхода [38, 39]. Нарушения углеводного обмена не прогрессируют с течением времени [40, 41].

MODY3 связан с мутациями в гене *HNF1A* [42]. *HNF1A*, наряду с *HNF1B* и *HNF4A*, принадлежит к семейству факторов транскрипции, совместно управляющих экспрессией генов, которые участвуют в регуляции синтеза и секреции инсулина, транспорта и метаболизма глюкозы и аминокислот в бета-клетках поджелудочной железы. В печени эти факторы транскрипции участвуют в синтезе липопротеидов, в почечных канальцах — в поддержании почечного порога глюкозурии [43]. Мутации *HNF1A* становятся причиной снижения эндогенной секреции инсулина и уменьшения массы бета-клеток в островках поджелудочной железы. Характерным признаком MODY3 является зугликемическая глюкозурия. MODY3 чаще дебютирует между 10 и 40 годами и характеризуется быстрым прогрессированием от преддиабетических нарушений к манифестному СД. Дебют часто связан с состояниями повышенной инсулинорезистентности (например, пубертат) [44].

Данные о том, какой тип MODY преобладает в популяции, разнятся. Так, соотношение распространенности MODY2 и MODY3 в различных исследованиях варьирует от 0,29 до 9,5 [2], и, по данным зарубежных авторов, доля пациентов с MODY3 примерно сопоставима с долей MODY2 или даже выше. Прослеживается тенденция к преобладанию MODY2 в более южных странах Европы и MODY3 — в странах Северной Европы.

В структуре MODY в РФ наибольшую долю занимает MODY2. При этом у 85,2% пациентов нарушения углеводного обмена были диагностированы в возрасте до 18 лет, т.е. детскими эндокринологами. Наряду с общими характеристиками MODY тип заболевания, обусловленный мутацией в гене глюкокиназы, имеет довольно характерные клинические особенности: умеренная гипергликемия натощак, часто при нормальном или невысоком уровне гликированного гемоглобина, нормальная масса тела, нарушения углеводного обмена прослеживаются в каждом поколении одной семьи. Пациенты с MODY2 длительное время могут наблюдаться с диагнозами «нарушенная гликемия натощак» или «нарушенная толерантность к глюкозе». Возможно, что данные клинические особенности делают более узнаваемым данный тип СД, что позволяет более активно направлять пациентов на МГИ. Доля MODY3 в нашем исследовании оказалась невелика — всего 12%. Эти результаты могут отражать как реальную картину структуры MODY в России, так и сложности в диагностике MODY3. MODY1 и 3 не имеют столь узнаваемой клинической картины, как MODY2, и зачастую пациенты длительно наблюдаются под диа-

гнозом более распространенных типов СД — СД1 или СД2. Как показало наше исследование, 32,2% с MODY3 и 52,9% с MODY1 имеют возраст постановки диагноза старше 18 лет, что требует проведения дифференциальной диагностики как с СД1, так и с СД2 врачами-эндокринологами.

Обращает на себя внимание, что число пациентов с MODY1 в ФПСД оказалось в 1,5 раза больше, чем число пациентов с MODY3, что не согласуется с результатами исследований, где показано, что MODY1 — третий по распространенности тип MODY.

В исследовании Зубковой Н.А. и соавт. [13] доля MODY2 в исследуемой выборке также превышала MODY3 в 6,8 раза. Однако в анализ были включены только пациенты в возрасте до 25 лет. При проведении МГИ у 180 пациентов с клинической картиной MODY в возрасте до 18 лет MODY2 диагностирован у 79 (44%), MODY3 — у 19 детей (10,5%) [35]. В исследовании с участием 312 пациентов с подозрением на MODY в возрасте до 25 лет проводилось МГИ методом NGS, при этом мутации в гене *GCK* (MODY2) были выявлены у 41,4% пациентов, в гене *HNF1A* (MODY3) — у 6,1% в изученной группе. Дефекты других ассоциированных с MODY генов встречались с частотой от 0,3 до 2,2% [36].

Ранее в проведенном Институтом детской эндокринологии исследовании показано, что при MODY2 нарушения углеводного обмена выявлялись раньше (в 7,8 года [4; 10,5]), чем при MODY3 (11,8 года [9,7; 13,5], $p < 0,01$) [11].

В целом на сегодняшний день, по данным регистра, 58,4% пациентов с MODY составляют пациенты старше 18 лет. При этом диагноз «СД» установлен в возрасте до 18 лет у 71,4% всей выборки. Таким образом, если диагностика и дифференциальная диагностика проводится, как правило, врачами детскими эндокринологами, то вопросы дальнейшего ведения данных пациентов, в том числе вопросы терапии, являются актуальными для врачей-эндокринологов.

Анализ сахароснижающей терапии

Как известно, у детей и подростков наиболее распространенным является СД1, который предполагает назначение ИТ. Своевременная диагностика MODY крайне важна для назначения патогенетически правильной терапии. Подтверждение инактивирующей мутации в гене *GCK* (MODY2), в отличие от других типов MODY, позволяет отказаться от малоэффективной в типичных случаях ИТ или ПССТ. Пациенты с мутациями в гене *HNF1A* и *HNF4A* по сравнению с другими типами СД наиболее чувствительны к гипогликемизирующему эффекту ПСМ [46, 47], однако по мере снижения инсулиновой секреции не исключено назначение ИТ. Описаны преимущества применения глинидов при MODY3, связанные со снижением риска гипогликемии при сравнении с ПСМ, однако проспективных исследований применения этой группы препаратов нет [48].

Данные о применении современных сахароснижающих препаратов ограничены. Имеются отдельные свидетельства успешного применения ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), чаще в комбинации с ПСМ, а также применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) у пациентов

с MODY3 [49, 50]. Так, добавление линаглиптина к терапии РСМ позволило снизить дозу последних, что привело к уменьшению числа гипогликемий и позволило избежать увеличения массы тела [51]. Лираглутид при сравнении с РСМ показал сходную эффективность: между группами не выявлено различий по уровню гликемии натощак и постпрандиальной гликемии ($p > 0,1$). Тем не менее в группе РСМ наблюдался в среднем более низкий уровень гликемии натощак, что, вероятно, связано с большей частотой эпизодов гипогликемии (18 vs 1 в группе лираглутида) [52]. Также был показан более выраженный глюкозурический эффект дапаглифлозина у пациентов с MODY2 и MODY3 по сравнению с СД2, однако эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГЛТ-2) в поддержании гликемического контроля не изучалась [53].

В нашем исследовании пациенты с MODY2 имели наилучшую компенсацию углеводного обмена — 85% достигли целевого уровня HbA_{1c} . При этом почти 40% получали какие-либо ПССП или инсулин, назначение которых не показано при данном типе MODY. Отмечается, что пациенты, получающие ИТ, имели большую длительность заболевания, но такую же компенсацию углеводного обмена, как и без ИТ (табл. 2).

Доля пациентов с MODY1 и 3, получающих РСМ, составила 14,1 и 45,8% соответственно. Примерно треть пациентов с MODY1 и 3 получали ИТ. Можно предположить, что назначение ИТ связано с ожидаемым со временем снижением секреции инсулина, однако не было выявлено ассоциации между длительностью заболевания и назначением ИТ. Анализ необходимости ИТ при мутации в генах транскрипционных факторов требует сопоставления клинической картины заболевания, уровня С-пептида и особенностей мутации соответствующих генов и может быть целью дальнейших исследований. В нашем исследовании уровень HbA_{1c} у пациентов на ИТ был даже выше, чем на фоне ПССТ, что указывает на неэффективность проводимой ИТ.

Высока доля пациентов с моногенным СД, которым назначены новые сахароснижающие препараты, в том числе влияющие на секрецию инсулина (иДПП-4), хотя арГПП-1 не получал ни один пациент с уточненным типом MODY. В группах MODY1 и MODY3 частота назначения иДПП4 достигает 6,4%, ИНГЛТ-2 — 11,5%. Частота назначения метформина, как препарата первой линии для лечения СД2, остается высокой во всех группах — 25,6 и 22,9% в группах MODY1 и 3, и почти 14% пациентов с MODY2.

Ранее в исследовании SEARCH for Diabetes in Youth также было показано отсутствие единого подхода в лечении MODY: немедикаментозная терапия была рекомендована только 55% пациентов с MODY2, ИТ получали более половины пациентов с MODY1 и 3 (67 и 58%) и четверть пациентов с MODY2 (27%) [28].

Полученные результаты свидетельствуют о сложностях при выборе СТ, возникающих у врачей-эндокринологов при длительном наблюдении данных больных и указывают на необходимость разработки клинических рекомендаций по ведению пациентов с основными типами MODY. При этом дальнейшие наблюдения и данные регистра помогут оценить эффективность современных сахароснижающих препаратов в терапии MODY.

Осложнения

По данным литературы, MODY2 характеризуется низким риском развития диабетических осложнений, в то время как при MODY1 и 3 осложнения развиваются с той же частотой, что и при СД1 и СД2. Данные регистра позволяют оценить наличие микрососудистых осложнений по тем полям, которые заполняют врачи-эндокринологи. Данные по осложнениям были внесены всего у 14,2% пациентов. При их анализе было установлено, что в целом микрососудистые осложнения (ДР, ДН, ДПН) отмечались у 23% с MODY1 и 22% с MODY3, и лишь у 6,5% при MODY2. Из микрососудистых осложнений наиболее часто отмечалась ДН.

Steele A.M. и соавт. показали, что частота развития клинически значимых микрососудистых осложнений у пациентов с MODY2 не отличается от таковой у здоровых контролей (1% (95% ДИ, 0–5) vs 2% (95% ДИ, 0,3–8)). Однако в этом исследовании была показана высокая частота фоновой ретинопатии у этих пациентов (30% (21–41)), что значительно отличалось от группы здорового контроля (14% (7–23)). Критерием фоновой ретинопатии считалось наличие хотя бы одной микроаневризмы ретинальных сосудов. Более тяжелые стадии ретинопатии, как-либо влияющие на функцию зрения, не имел ни один из пациентов с MODY2 [54]. В нашем исследовании ДР имела лишь у 1,21% (95% ДИ 0,3–3) пациентов.

Частота развития микроальбуминурии и ДПН в исследовании Steele у пациентов с MODY2 составила 1 и 2% пациентов соответственно (нет различий со здоровым контролем). В нашем исследовании ДН и ДПН у пациентов с MODY2 встречались примерно вдвое чаще — у 2,11% (95% ДИ 0,9–4,3) пациентов и у 4,53% пациентов (95% ДИ 2,5–7,4).

По данным Isomaa B. и соавт., при MODY3 ДР любой стадии страдают 34% пациентов, 13% имеют пре- и пролиферативную ДР. В нашем же исследовании это число составило лишь 3,4% (95% ДИ 0,4–11,7), что, вероятно, связано с меньшей длительностью заболевания пациентов в нашей выборке [55]. То же относится и к ДПН — в исследовании Isomaa доля таких пациентов составила 29%, в нашем исследовании — 15,3% (95% ДИ 7,2–27). По нашим данным, ДН имеется у 11,9% (95% ДИ 4,9–23) пациентов с MODY3 (без уточнения стадии хронической болезни почек). Isomaa и соавт. не оценивали степень снижения СКФ, однако показали, что у 19% пациентов имеется микроальбуминурия.

Клиническая значимость результатов

На сегодняшний день база данных пациентов с MODY ФРСД содержит наибольший объем информации о данной категории пациентов. Заполняемые непосредственно врачами эндокринологами на протяжении более 25 лет сведения позволяют судить и о распространенности данного типа СД, и о применяемых подходах в лечении, степени компенсации углеводного обмена, характере осложнений. Анализ всех пациентов с MODY, вне зависимости от возраста, возможность динамического наблюдения позволяет комплексно оценить проблемы диагностики и дальнейшего наблюдения пациентов с MODY. И хотя анализируемая нами база данных включала большое количество пациентов с MODY, очевидно, что истинная распространенность данного типа СД существенно выше, что указывает на необходимость повышения осведомленности врачей-эндокринологов,

и прежде всего детских эндокринологов, о принципах диагностики и тактики ведения пациентов с различными типами MODY и увеличении количества проводимых генетических исследований.

Для отбора пациентов с подозрением на MODY и дальнейшего проведения МГИ создаются различные вспомогательные инструменты. В 2023 г. в Институте детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» был разработан калькулятор для расчета риска MODY у пациентов в возрасте до 20 лет [56]. На выборке пациентов в возрасте от 0 до 18 лет данный калькулятор показал общую точность модели 94%, чувствительность — 98% и специфичность — 93%, прогностическую ценность положительного результата — 78%, отрицательного результата — 99% [57].

Также известен международный калькулятор, разработанный Shields и соавт. [58]. Данный калькулятор размещен по web-адресу <https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator>.

Полученные результаты указывают на ошибки в лечении пациентов с MODY: высокая доля пациентов с MODY2, получающих ПССП и даже инсулин; большая доля пациентов с MODY1 и 3, получающих инсулин, несмотря на небольшую длительность заболевания. При этом у пациентов с MODY1 и 3, получающих ИТ, показатели HbA_{1c} выше, чем у ПССП. Для пациентов с MODY1 и 3 достижение компенсации углеводного обмена крайне важно, так как частота развития диабетических осложнений у этих пациентов так же высока, как у пациентов с СД1 и СД2. Полученные нами данные о более высокой частоте встречаемости АГ и дислипидемии у данных пациентов по сравнению с MODY2 также указывают на наличие у них более высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний [54, 59, 60].

Ограничения исследования

Ограничения исследования преимущественно связаны с отсутствием непосредственных результатов МГИ, которые бы позволили верифицировать диагноз MODY у каждого конкретного пациента. Вместе с тем указание конкретного типа MODY подразумевает, что врачи репортируют в регистр именно верифицированный на основании МГИ диагноз.

Значительное количество пациентов из выборки отнесено в группу «Прочие MODY». Эту категорию, вероятнее всего, в основном составляют не пациенты с более редкими типами MODY (MODY 4–14), а все те же пациенты с MODY1, MODY2 и MODY3, у которых не был указан конкретный тип заболевания. Уточнение диагноза для этой группы пациентов не представлялось возможным, поэтому большое количество пациентов было исключено из межгруппового анализа.

По данным литературы, у пациентов с MODY в дебюте заболевания чаще всего диагностируется СД1 или СД2 [28]. Однако в ФРСД СД1 или СД2 указан в качестве первичного диагноза в дебюте только у 14,5% пациентов (СД1 — у 63 пациентов (9,69%) и СД2 — у 31 пациента (4,84%)). У остальных 85,5% пациентов в качестве первичного диагноза указаны другие типы диабета.

Направления дальнейших исследований

В качестве следующего шага планируется динамическое наблюдение пациентов с различными типами

MODY, анализ эффективности различных схем лечения, в том числе с применением новых инновационных препаратов. Важным будет являться анализ факторов риска и применение комплексного подхода для предотвращения развития осложнений при MODY1 и 3. Разработка и внедрение отечественных калькуляторов риска наличия MODY и помощников принятия врачебных решений для дифференциальной диагностики различных типов СД, как у детей, так и у взрослых, будет способствовать более широкому проведению МГИ и увеличению количества пациентов с MODY. Улучшение дифференциальной диагностики сложно классифицируемых типов СД у пациентов с нетипичным течением заболевания позволит улучшить диагностику не только MODY, но и аутоиммунного СД.

В ФРСД нет параметров для детализации характера генетической мутации. Это затрудняет и дальнейшее, более углубленное изучение моногенного диабета в России. Для всестороннего анализа данных крайне важным было бы наличие информации о характере мутации, уровне С-пептида, наличии аутоантител к бета-клеткам поджелудочной железы, эффективности проводимого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования уникальны, так как получены на основе наиболее масштабной и подробной базы данных пациентов с MODY в России. Данные ФРСД позволили проанализировать распространенность, особенности течения и осложнения основных типов MODY, а также характер и эффективность сахароснижающей терапии в реальной клинической практике. Полученные данные отражают отсутствие единых подходов в лечении основных типов MODY, наличие в ряде случаев необоснованной ИТ, что наряду с ожидаемым увеличением количества пациентов с MODY указывает на необходимость разработки клинических рекомендаций по ведению данных пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение номер 075-15-2024-645).

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

Участие авторов. Русяева Н.В. — разработка дизайна исследования, сбор материала, статистическая обработка и интерпретация результатов, написание статьи; Кононенко И.В. — разработка концепции исследования, сбор материала, статистическая обработка и интерпретация результатов, написание статьи; Викулова О.К. — разработка дизайна исследования, интерпретация результатов, написание статьи; Исаков М.А. — интерпретация результатов, написание статьи; Шестакова М.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение существенных правок в текст статьи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение существенных правок в текст статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2020;6(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00112-5>
2. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):110. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0681-7>
3. Firdous P, Nissar K, Ali S, et al. Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:253. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00253>
4. Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Invest*. 2022;13(9):1465-1471. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13860>
5. Hattersley AT, Turner RC, Permutt MA, et al. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. *Lancet*. 1992;339(8805):1307-1310. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91958-b](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91958-b)
6. Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, et al. Loss-of-Function Mutations in APPL1 in Familial Diabetes Mellitus. *Am J Hum Genet*. 2015;97(1):177-185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.05.011>
7. Дедов И.И., Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Акопова А.Г., Тюльпаков А.Н. MODY тип 2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №3. С. 3-7. [Dedov II, Zubkova NA, Arbatskaya NY, Akopova AG, Tyul'pakov AN MODY2: Clinical and molecular genetic characteristics of 13 cases of the disease. The first description of MODY in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(3):3-7. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20095533-7>
8. Гюева О.А., Колодкина А.А., Васильев Е.В., и др. Наследственный вариант сахарного диабета, обусловленного дефектом гена NEUROD1 (MODY6): первое описание в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №3. — С. 16-20. [Gioeva OA, Kolodkina AA, Vasilyev EV, et al. Hereditary variant of diabetes mellitus caused by a defect of the NEUROD1 gene (MODY6): the first description in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(3):16-20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662316-20>
9. Зубкова Н.А., Гюева О.А., Петров В.М., и др. Наследственный вариант сахарного диабета, обусловленного дефектом гена PAX4 (MODY9), — первое описание в России // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 384-387. [Zubkova NA, Gioeva OA, Petrov VM, et al. Monogenic diabetes associated with PAX4 gene mutations (MODY9): first description in Russia. *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):384-387. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9322>
10. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., и др. Сахарный диабет MODY, обусловленный мутацией в гене инсулина // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 89-94. [Sechko EA, Kuraeva TL, Andrianova EA, et al. MODY caused by a mutation in the insulin gene. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):89-94. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12807>
11. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №5. — С. 14-25. [Kuraeva TL, Sechko EA, Zilberman LI, et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(5):14-25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561514-25>
12. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетическая основа и клинико-лабораторные проявления // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №3. — С. 16-22. [Sechko EA, Kuraeva TL, Zil'berman LI, et al. MODY3 in the children and adolescents: the molecular-genetic basis and clinico-laboratory manifestations. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(3):16-22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561316-22>
13. Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В., и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1—3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NGS. *Проблемы Эндокринологии*. 2018;63(6):369-378. [Zubkova NA, Gioeva OA, Tikhonovich YV, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of MODY1—3 cases in the Russian Federation as shown by NGS. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):369-378. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636369-378>
14. Alfa-Endo.ru [интернет]. Программа – «Альфа-Эндо» [доступ от 18.04.2024]. Доступ по ссылке: <http://alfa-endo.ru/page/programma>
15. Rosenfeld E, Thornton PS. Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. MDText.com, Inc.; 2000. Accessed 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594592/>
16. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Клинические рекомендации «Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей». 2021. Доступ по ссылке: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/klinreki_vgi_final.pdf [Obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov». Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie vrozhdennogo giperinsulinizma u detei». 2021. (In Russ.)] Available from: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/klinreki_vgi_final.pdf
17. Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Шахтштейнер Е.В., и др. MODY в Сибири – молекулярная генетика и клинические проявления // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 5-12. [Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhshneider EV, et al. MODY in Siberia – molecular genetics and clinical characteristics. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):5-12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM7920>
18. Овсянникова А.К., Шахтштейнер Е.В., Иванощук Д.Е., и др. Течение GCK-MODY диабета у лиц старше 18 лет: данные проспективного наблюдения // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 133-140. [Ovsyannikova AK, Shakhshneider EV, Ivanoshchuk DE, et al. GCK-MODY diabetes course in persons over 18 years of age: prospective observation. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):133-140. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12319>
19. Зубкова Н.А., Рубцов П.М., Бурмукулова Ф.Ф., и др. Синонимичная замена в гене GCK как причина гестационного сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2019. Т. 22. — №2. — С. 165-169. [Zubkova NA, Rubtsov PM, Burumkulova FF, et al. A synonymous variant in GCK gene as a cause of gestational diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2019;22(2):165-169. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9938>
20. Зубкова Н.А., Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А., и др. Мутации в генах ядерных факторов гепатоцитов как редкая причина диабета у беременных // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №3. — С. 274-280. [Zubkova NA, Burumkulova FF, Petrukhin VA, et al. Mutations in transcription factor as rare causes of diabetes in pregnancy. *Diabetes mellitus*. 2019;22(3):274-280. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9945>
21. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104-123. [Dedov II, Shestakova 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>
22. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-2508. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
23. Кононенко И.В., Глибка А.А., Зубкова Н.А., и др. Трудности диагностики сахарного диабета типа MODY2 у взрослых // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №4. — С. 384-391. [Kononenko IV, Glibka AA, Zubkova NA, et al. MODY2 diagnostic issues in adults. *Diabetes mellitus*. 2019;22(4):384-391. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10063>
24. Amed S, Dean H, Panagiotopoulos C, et al. Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children: a prospective national surveillance study. *Diabetes care*. 2010;33(4):786-791. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1013>
25. Galler A, Stange T, Müller G, et al. Incidence of childhood diabetes in children aged less than 15 years and its clinical and metabolic characteristics at the time of diagnosis: data from the Childhood Diabetes Registry of Saxony, Germany. *Hormone research in pediatrics*. 2010;74(4):285-291. doi: <https://doi.org/10.1159/000303141>

26. Neu A, Feldhahn L, Ehehalt S, et al. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents is still a rare disease in Germany: a population-based assessment of the prevalence of type 2 diabetes and MODY in patients aged 0-20 years. *Pediatric diabetes*. 2009;10(7):468-473. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00528.x>
27. Weinreich SS, Bosma A, Henneman L, et al. A decade of molecular genetic testing for MODY: a retrospective study of utilization in The Netherlands. *European Journal of Human Genetics*. 2015;23(1):29. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.59>
28. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, Characteristics and Clinical Diagnosis of Maturity Onset Diabetes of the Young Due to Mutations in HNF1A, HNF4A, and Glucokinase: Results From the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055-4062. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279>
29. Sanyora M, Letourneau L, Knight Johnson AE, et al. GCK-MODY in the US Monogenic Diabetes Registry: Description of 27 unpublished variants. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.04.017>
30. Orphanet: MODY. Accessed 2024. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/552>
31. Kropff J, Selwood MP, McCarthy MI, Farmer AJ, Owen KR. Prevalence of monogenic diabetes in young adults: a community-based, cross-sectional study in Oxfordshire, UK. *Diabetologia*. 2011;54(5):1261-1263. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2090-z>
32. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, et al. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1879-1888. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0645>
33. Davis TM, Makepeace AE, Ellard S, et al. The prevalence of monogenic diabetes in Australia: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *Med J Aust*. 2017;207(8):344-347. doi: <https://doi.org/10.5694/mja16.01201>
34. Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, et al. Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(6):1826-1834. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2490>
35. Сечко Е.А. Сахарный диабет MODY2 и MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетические основы и клинические особенности: Дисс. ... канд. мед. наук. — Москва; 2016. [Sechko EA. Sakharnyi diabet MODY2 i MODY3 u detei i podrostkov: molekulyarno-geneticheskie osnovy i klinicheskie osobennosti [dissertation] Moscow; 2016. (In Russ.)] Доступно по ссылке: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/sechko_diss.pdf
36. Гюева О.А. Клинические особенности и молекулярные основы сахарного диабета типа MODY: Дисс. ... канд. мед. наук. — Москва; 2018. [Gioeva OA. Klinicheskie osobennosti i molekulyarnye osnovy sakharnogo diabeta tipa MODY [dissertation] Moscow; 2018. (In Russ.)] Доступно по ссылке: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/dissertacia_gioeva_o_a.pdf
37. Спасов А.А., Косолапов В.А., Бабков Д.А., Майка О.Ю. Активаторы глюкокиназы — перспективный класс противодиабетических средств // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №3. — С. 180-187. [Spasov AA, Kosolapov VA, Babkov DA, Mayka OY. Glucokinase activators — a promising class of antidiabetic drugs. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(3):180-187. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl8747>
38. Singh R, Pearson ER, Clark PM, Hattersley AT. The long-term impact on offspring of exposure to hyperglycaemia in utero due to maternal glucokinase gene mutations. *Diabetologia*. 2007;50(3):620-624. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0541-8>
39. Зубкова Н.А., Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А., и др. Весовые показатели детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, обусловленным мутациями в гене глюкокиназы // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 92-98. [Zubkova NA, Burumkulova FF, Petrukhin VA, et al. Birth weight and length in offsprings of mothers with gestational diabetes mellitus due to mutations in GCK gene. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(2):92-98. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9429>
40. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther*. 2020;11(8):1667-1685. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00864-4>
41. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1188-1211. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13426>
42. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*. 1996;384:455-458. doi: <https://doi.org/10.1038/384455a0>
43. Li LM, Jiang BG, Sun LL. HNF1A: From Monogenic Diabetes to Type 2 Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:829565. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.829565>
44. Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е., и др. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №1. — С. 51-56. [Zubkova NA, Arbatskaya NY, Petraykina EE, et al. Type 3 form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(1):51-56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460151-56>
45. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(4):200-213. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0778>
46. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, et al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2000;17(7):543-545. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00305.x>
47. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003;362(9392):1275-1281. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14571-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14571-0)
48. Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B, Sarelin L, Groop LC. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care*. 2006;29(2):189-194. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1314>
49. Naylor RN, Patel KA, Kettunen JLT, et al. Systematic Review of Treatment of Beta-Cell Monogenic Diabetes. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.05.12.23289807>
50. Bonner C, Saponaro C. Where to for precision treatment of HNF1A-MODY? *Diabetologia*. 2022;65(11):1825-1829. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05696-4>
51. Christensen AS, Hædersdal S, Støyl J, et al. Efficacy and Safety of Glimepiride With or Without Linagliptin Treatment in Patients With HNF1A Diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 3): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Trial (GLIMLINA). *Diabetes Care*. 2020;43(9):2025-2033. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0408>
52. Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1797-1805. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-3007>
53. Hohendorf J, Szopa M, Skupien J, et al. A single dose of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, induces higher glycosuria in GCK- and HNF1A-MODY than in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2017;57(2):272-279. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1341-2>
54. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014;311(3):279-286. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283980>
55. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia*. 1998;41(4):467-473. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250050931>
56. Расчет риска MODY диабета [интернет]. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. [доступ от 18.04.2024]. Доступ по ссылке: <https://www.endocrincentr.ru/raschet-riska-mody-diabeta> [Расчет риска MODY диабета [Internet]. Endocrinology Research Centre. [cited 2024 Apr 18]. Available from: <https://www.endocrincentr.ru/raschet-riska-mody-diabeta> (In Russ.)]

57. Лаптев Д.Н., Сечко Е.А., Романенкова Е.М., и др. Модель клинического прогнозирования сахарного диабета MODY типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 33-40. [Laptev DN, Sechko EA, Romanenkova EM, et al. Clinical prediction model for MODY type diabetes mellitus in children. *Diabetes mellitus*. 2024;27(1):33-40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13091>
58. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(5):1265-1272. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2418-8>
59. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
60. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med*. 2010;27(2):157-161. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02913.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Кононенко Ирина Владимировна, к.м.н., доцент [Irina V. Kononenko, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>; Researcher ID: H-5947-2016; Scopus Author ID: 35744972400; eLibrary SPIN: 6528-7986; e-mail: shakhtarina@bk.ru

Викулова Ольга Константиновна, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; Researcher ID: AAB-1682-2020; Scopus Author ID: 8697054500; eLibrary SPIN: 9790-2665; e-mail: gos.registr@endocrincentr.ru

Исаков Михаил Андреевич, к.б.н. [Mikhail A. Isakov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9760-1117>; Scopus Author ID: 36141603900; eLibrary SPIN: 5870-8933; e-mail: m.isakov@aston-health.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Researcher ID: D-9123-2012; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; Researcher ID: AAY-3761-2020; Scopus Author ID: 35269746000; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Русяева Н.В., Кононенко И.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Характеристика основных типов MODY диабета по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 321-335. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13100>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rusyaeva NV, Kononenko IV, Vikulova OK, Isakov MA, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Characteristics of patients with diagnosis of maturity-onset diabetes of the young, according to the Russian diabetes registry. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):321-335. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13100>

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

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

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

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

Принцип максимальной органопroteкции / максимально
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

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

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

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

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

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

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

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



Действуем

ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием
высокотехнологичных методов медицинской
помощи

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



Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

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



Отделение диабетической стопы

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



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

на опережение!

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

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



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

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

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

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

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



В домашних условиях пациентам проводятся:

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

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

Оформить заявку и уточнить стоимость консультации можно по телефону:

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ ПОДТИПАМИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ



© Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.С. Дегтярева*, Ю.А. Сорокина, В.В. Авруцкая

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

АКТУАЛЬНОСТЬ. Гестационный сахарный диабет (ГСД) — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний во время беременности, распространенность которого будет увеличиваться. На сегодняшний день имеются данные, показывающие, что не все беременные с ГСД имеют одинаковые риски развития акушерских и перинатальных осложнений. Выделение пациенток с повышенным риском развития осложнений может оказаться необходимым с учетом увеличения распространенности ГСД. Потребность в более детальном изучении подтипов ГСД, разработки методов диагностики подтипов для определения пациенток с высоким риском осложнений легла в основу исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определение анамнестических, фенотипических и биохимических характеристик подтипов ГСД для дальнейшей разработки методов диагностики и лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одноцентровое наблюдательное проспективное исследование выполнено на базе кафедры внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО Ростовского государственного медицинского университета Минздрава Российской Федерации в период с апреля 2021-го по август 2022 гг. В исследование включены 130 беременных женщин. Участницам проводился пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы с оценкой уровня глюкозы венозной плазмы и инсулина натощак, через 60 и 120 минут проводился забор крови натощак для определения уровней общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина А, аполипопротеина В, адипонектина, лептина и оментина, гликированного гемоглобина, С-реактивного белка. Все участницы исследования прошли сбор анамнеза и физикальный осмотр с оценкой индекса массы тела (ИМТ), артериального давления, признаков acanthosis nigricans, анкетирование. При обнаружении ГСД проводились расчеты индекса Matsuda: при получении значения >50-го перцентиля в сравнении со значениями беременных без нарушений углеводного обмена мы классифицировали пациентку как имеющую ГСД с преобладающей дисфункцией β -клеток. Если значение индекса составляло <50-го перцентиля, мы относили пациентку в группу ГСД с преобладающей инсулинорезистентностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Беременные с выраженной инсулинорезистентностью были старше, имели выше ИМТ до наступления беременности, большую прибавку веса с момента зачатия и до конца второго триместра, чаще имели признаки acanthosis nigricans в сравнении с пациентками с ГСД и дисфункцией β -клеток. Также при сравнении пациенток с различными подтипами ГСД были выявлены многочисленные биохимические различия (по уровням триглицеридов, аполипопротеинов А и В, С-реактивного белка, гликированного гемоглобина и адипонектина). Помимо этого, выявлены особенности питания и физической активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Мы продемонстрировали выраженные анамнестическую, фенотипическую и биохимическую неоднородность у пациенток с различными подтипами ГСД, что может стать основной для дальнейшей разработки способа верификации подтипов ГСД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гестационный сахарный диабет; подтипы; инсулинорезистентность; дисфункция бета-клеток.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH DIFFERENT SUBTYPES OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: RESEARCH RESULTS

© Natalya I. Volkova, Ilya Y. Davidenko, Iuliia S. Degtiareva*, Julia A. Sorokina, Valeria V. Avrutskaya

Rostov State Medical University, Rostov-On-Don, Russia

INTRODUCTION. Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most common diseases during pregnancy. To date, there is evidence showing that not all pregnant women with GDM have the same risks of developing complications. Identification of patients at increased risk of complications may be necessary given the increasing prevalence of GDM. The need for a more detailed study of GDM subtypes to identify patients at high risk of complications formed the basis of the study.

PURPOSE. Determination of anamnestic, phenotypic, and biochemical characteristics of GDM subtypes for the further development of diagnostic and treatment methods.

MATERIALS AND METHODS. A single-center observational prospective study was carried out at the Department of Internal Medicine No. 3 of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation in the period from April 2021 to August 2022. The study included 130 pregnant women. Participants underwent an oral glucose tolerance test with 75 g of glucose assessing fasting, 60- and 120-minutes venous plasma glucose and insulin levels, and fasting blood was drawn to determine levels of main lipid metabolism indicators, apolipoprotein A, and apolipoprotein B, adiponectin, leptin and omentin, glycated hemoglobin, C-reactive protein. All study participants underwent anamnesis and physical



examination with assessment of body mass index (BMI), blood pressure, signs of acanthosis nigricans, and a questionnaire. When GDM was detected, the Matsuda index was calculated: >50th percentile in comparison with the values of pregnant women without carbohydrate metabolism disorders, the patient belonged to the group of GDM with β -cell dysfunction; <50th percentile - to the GDM group with predominant insulin resistance.

RESULTS AND DISCUSSION. Women with GDM and insulin resistance were older, had a higher BMI before pregnancy, greater weight gain, and more often had signs of acanthosis nigricans compared to patients with GDM and β -cell dysfunction. Also, when comparing patients with different subtypes of GDM, numerous biochemical differences and lifestyle features were identified.

CONCLUSION. We demonstrated pronounced anamnestic, phenotypic, and biochemical heterogeneity in patients with different subtypes of GDM, which may become the basis for the further development of verification of GDM subtypes.

KEYWORDS: *gestational diabetes; subtypes; insulin resistance; dysfunction of beta cells.*

ОБОСНОВАНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — одно из наиболее часто встречающихся осложнений, возникающих во время беременности. В 2021 г. примерно каждые 6-е роды происходили у женщины на фоне гипергликемии, в подавляющем большинстве — вследствие ГСД. Согласно прогнозам, число таких пациенток будет драматически увеличиваться во всем мире, как и число больных другими типами сахарного диабета (СД) [1].

Поскольку ГСД протекает преимущественно бессимптомно и связан с риском множества неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [2, 3], у всех беременных проводится скрининг на ГСД, который заключается в определении глюкозы венозной плазмы натощак (ГПН) при первом визите к врачу и, в случае значения менее 5,1 ммоль/л, проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы и определением ГПН на 60-й и 120-й минутах теста [4].

На сегодняшний день хорошо известны осложнения неконтролируемой гипергликемии во время беременности, среди которых — преэклампсия, преждевременные роды, ускоренный рост плода и макросомия, кесарево сечение, родовые травмы, дистоция плечиков плода, неонатальная гипогликемия, гипербилирубинемия, респираторный дистресс-синдром новорожденных и необходимость в госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных [2, 3]. Помимо краткосрочных исходов, известно об отдаленных рисках. Так, женщины, перенесшие ГСД, имеют повышенные риски развития сахарного диабета 2 типа (СД2) в будущем. Дети, подвергшиеся гипергликемии внутриутробно, склонны к избыточной массе тела, ожирению и развитию нарушений углеводного обмена [3].

Гипергликемия, развивающаяся во время беременности и проходящая после родов, известна уже более 50 лет, но до сих пор факторы риска ГСД и патогенез остаются активно изучаемыми вопросами ввиду своего многообразия [5, 6].

Согласно имеющимся данным, не все беременные с ГСД имеют одинаковые риски развития краткосрочных осложнений [7]. Первые упоминания о гетерогенности ГСД появились примерно 30 лет назад, когда были выделены две группы пациенток на основании их веса. Cheney C. et al. продемонстрировали, что женщины с ИМТ >27 кг/м² рожали более крупных детей, у которых чаще развивалась гипогликемия в сравнении с женщинами с более низким ИМТ [8]. За последние несколько лет появились исследования, более подробно изучаю-

щие неоднородность таких пациенток на основании патогенетических звеньев, лежащих в основе развития гипергликемии [9], которая определялась с применением расчетных индексов [12]. Благодаря уже проведенным ранее исследованиям удалось продемонстрировать, что существует несколько подтипов ГСД: подтип с выраженной инсулинорезистентностью (ИР), подтип с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы и, по данным некоторых авторов, смешанный подтип, при котором выражены оба патогенетических механизма [10, 11, 13–15]. Согласно данным, патогенетическая неоднородность сопровождается фенотипическими, биохимическими различиями, а также влияет на риски краткосрочных осложнений [9]. Так, по результатам исследования, проведенного в 2019 г., беременные с ГСД и выраженной ИР имели больший риск развития неблагоприятных исходов беременности. Относительно долгосрочных осложнений, а именно развития СД2 в ближайшем будущем, риски у пациенток с различными подтипами схожие [16].

Предотвращение быстрых темпов роста плода и развития других осложнений беременности является основной терапевтической целью при лечении гипергликемии во время беременности. На сегодняшний день терапевтический подход к пациенткам с ГСД универсален и осуществляется методом подбора терапии: диетотерапия, увеличение физической активности и самоконтроль глюкозы (не менее четырех измерений в сутки), которые в большинстве случаев достаточны для достижения и поддержания уровня глюкозы в целевом диапазоне. У 30% пациенток с ГСД есть потребность в дополнительном медикаментозном лечении [17]. Однако, учитывая данные, указывающие на наличие явной неоднородности пациенток с ГСД, вероятно, есть возможность для оказания персонализированной медицинской помощи на основании подтипа ГСД, а не только методом подбора. Кроме того, выделение пациенток с ГСД и повышенным риском развития осложнений может оказаться необходимым с учетом неуклонного роста количества таких пациенток во всем мире. Потребность в более детальном изучении подтипов ГСД, определении методов диагностики пациенток с высоким риском осложнений легла в основу текущего исследования.

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования было определение анамнестических, фенотипических и биохимических характеристик различных подтипов ГСД с возможностью дальнейшей разработки методов их диагностики и своевременного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн, место и время проведения исследования

Описанное одноцентровое наблюдательное проспективное исследование было выполнено на базе кафедры внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО Ростовского государственного медицинского университета Минздрава Российской Федерации в период с апреля 2021-го по август 2022 гг.

В исследование были включены 130 беременных женщин, прошедших обследование на ГСД (ГПН или ПГТТ с 75 г глюкозы при ГПН менее 5,1 ммоль/л ранее), давших согласие на участие в исследовании и заполнивших анкеты.

Критерии соответствия

Критерии включения: беременные совершеннолетние женщины, давшие добровольное письменное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии исключения: наличие прегестационного СД и манифестного СД, наличие других хронических некомпенсированных заболеваний, прием глюкокортикоидов. Участие в проспективном исследовании прекращалось по желанию пациентки, при невозможности очного наблюдения (в случае смены места жительства), прерывании беременности.

Описание медицинского вмешательства

Беременным женщинам, давшим согласие на участие в данном исследовании, на сроке 24–28 недель проводился ПГТТ с 75 г глюкозы по стандартной методике, описанной в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [4].

Помимо уровня глюкозы, в рамках теста оценивались уровни инсулина (натощак, через 60 минут и 120 минут после выпитого раствора глюкозы), а также проводился забор крови натощак для определения уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина А, аполипопротеина В, адипонектина, лептина и оментина, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), С-реактивного белка (СРБ).

Определение всех изучаемых лабораторных показателей проводилось в Центральной научно-исследовательской лаборатории Ростовского государственного медицинского университета с помощью Wallac 1420 Multilaber Counter (Victor 2) — ИФА-анализатора. Определение глюкозы, общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПВП проводилось с использованием реагентов «Ольвекс Диагностикум», Россия. Для исследования аполипопротеинов-А, В использовались реагенты фирмы «HUMAN», Германия. Определение оментина — с использованием реагентов «RayBiotech», США, лептина — «Оргентек Диагностика ГмбХ», Германия. Для исследования СРБ, инсулина и HbA_{1c} были использованы реагенты отечественного производства фирмы «Вектор-Бест».

Все участницы исследования были осмотрены эндокринологом, прошли сбор анамнеза и физикальный осмотр с оценкой ИМТ, артериального давления (АД), признаков acanthosis nigricans, а также анкетирование. Специально разработанная для исследования анкета включала вопросы по репродуктивному анамнезу, наследственности, особенностям настоящей беременности

(оценивались прегравидарная подготовка, факт и длительность приема лекарственных препаратов и биологически активных добавок). Особое внимание в рамках анкетирования уделялось характеристикам образа жизни: уровню физической активности до и после наступления беременности (с помощью вопросов, адаптированных из International Physical Activity Questionnaire), а также питанию (оценивались частота и количество употребления овощей, фруктов, молочных продуктов, мяса, продуктов из переработанного мяса, рыбы и морепродуктов, кондитерских изделий, цельнозерновых продуктов).

Методы

На основании результатов ПГТТ были выделены 2 основные группы наблюдения: пациентки с ГСД и участницы без выявленных нарушений углеводного обмена. Диагноз «ГСД» устанавливался по критериям [4]. При обнаружении уровней глюкозы, соответствующих манифестному диабету (глюкоза венозной плазмы натощак 7,0 ммоль/л и выше или через 2 часа после выпитого раствора глюкозы 11,1 ммоль/л и более), беременные направлялись на повторное определение глюкозы крови натощак и уровня HbA_{1c} с целью исключения явного СД.

Пациентки с ГСД были классифицированы на две разные группы с помощью индекса Matsuda. Индекс Matsuda был выбран благодаря тому, что результаты соответствуют гиперинсулинемическому эугликемическому клэмпу, который является наиболее точным методом определения ИР, но его применение в клинической практике невозможно по ряду причин [12].

Расчет индекса Matsuda проводился на основании ГПН, уровня инсулина натощак, а также средних значений уровня глюкозы и инсулина в ходе ПГТТ. При получении значения индекса Matsuda >50-го перцентилья в сравнении с значениями беременных без нарушений углеводного обмена мы классифицировали пациентку как имеющую ГСД с преобладающей дисфункцией β-клеток. Если значение индекса Matsuda составляло <50-го перцентилья, мы относили пациентку в группу ГСД с преобладающей ИР. Решение принять за точку отсечения 50-й перцентиль было принято, поскольку он позволяет выделить два подтипа, исключая смешанные варианты и «серые зоны», которые были описаны в других исследованиях, где использовался 25-й перцентиль.

Все пациентки с выявленным ГСД проходили дальнейшее лечение и наблюдение у эндокринологов и акушеров-гинекологов клиники ФГБОУ ВО РостГМУ.

Макросомия определялась как рождение ребенка весом более 4000 г при доношенной беременности или более 90-го перцентилья по таблицам роста плода для гестационного срока (в соответствии с клиническими рекомендациями «Гестационный сахарный диабет», проект 2020 г.).

Статистический анализ

Проверка количественных данных на подчиненность нормальному закону распределения проверялась с помощью теста Шапиро-Уилка, описательные статистики представлены в виде медианы (интерквартильного размаха). Сравнение количественных показателей в группах проведены при помощи теста Краскела-Уоллиса (попарные апостериорные сравнения — с помощью метода Немея), частот — с помощью точного теста Фишера

с поправкой на множественные сравнения по Холму. Расчеты выполнены с помощью языка программирования R для статистического анализа данных (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Протокол №5/21 от 11 марта 2021 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 130 пациенток. Медиана возраста включенных в исследование женщин составила 30,2 года (27; 33), у 88 пациенток был выявлен ГСД. Все пациентки с ГСД были распределены в группы в зависимости от преобладающего патогенетического фактора на основании индекса Matsuda: в группу I (ГСД

Таблица 1. Объективные данные и исследуемые данные репродуктивного и семейного анамнеза пациенток с различными подтипами гестационного сахарного диабета и группой контроля

Показатель	Беременные			P		
	Группа I (n=45)	Группа II (n=43)	Группа III (n=42)	P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
Объективные данные						
Возраст, лет	29 [27; 31]	32 [29; 35]	29,5 [25; 33]	0,02	0,96	0,009
Вес пациенток при рождении, г	3300 [3200; 3600]	3200 [3100; 3400]	3125 [2900; 3400]	0,34	0,02	0,39
Вес до беременности, кг	57 [50; 73]	80 [68; 86]	60 [53; 69]	<0,001	0,68	<0,001
Рост, см	1,64 [1,6; 1,7]	1,67 [1,65; 1,69]	1,66 [1,61; 1,71]	0,01	0,15	0,59
ИМТ до беременности, кг/м ²	21,1 [19,7; 25,3]	28,3 [24,1; 31,6]	21 [19,6; 25,5]	<0,001	0,95	<0,001
Вес текущий, кг	59,8 [55,9; 76,4]	84 [76; 91]	62 [58; 73,5]	<0,001	0,49	<0,001
Систолическое АД, мм рт.ст.	110 [110; 113]	110 [105; 117]	110 [104; 110]	0,91	0,61	0,85
Диастолическое АД, мм рт.ст.	70 [65; 70]	70 [70; 75]	70 [60; 70]	0,19	0,83	0,06
Признаки acanthosis nigricans, n (%)	0 (0)	6 (14)	1 (2)	0,03	0,48	0,22
Репродуктивный анамнез						
Возраст наступления менархе, лет	13 [12; 14]	13 [12; 14]	13 [13; 14]	0,97	0,81	0,67
Регулярный МЦ, n (%)	43 (96)	40 (93)	30 (71)	0,67	0,009	0,02
Длительность МЦ (дни)	28 [28; 30]	28 [28; 28]	28 [27; 29]	0,99	0,92	0,95
ГСД в анамнезе, n (%)	32 (71)	32 (74)	22 (52)	1,00	1,00	1,00
Кол-во беременностей до текущей, n	1 [1; 2]	2 [1; 2]	1 [0; 3]	0,67	0,98	0,55
Вес при рождении 1-го ребенка, г	3300 [2900; 3600]	3500 [3100; 3900]	3100 [2950; 3200]	0,36	0,47	0,047
Вес при рождении 2-го ребенка, г	3300 [2900; 3500]	3600 [3300; 3700]	3525 [3400; 4100]	0,14	0,14	1,00
Общий набор веса в предыдущую беременность, кг	14 [11; 20]	15 [12; 20]	12,5 [10,5; 15]	0,93	0,32	0,17
Семейный анамнез						
Отягощенный наследственный анамнез по СД, n (%)	35 (78)	25 (58)	26 (62)	0,22	0,28	0,12

Примечание. p_{I-II} — уровень значимости при сравнении показателей групп I и II; p_{I-III} — уровень значимости при сравнении показателей групп I и III; p_{II-III} — уровень значимости при сравнении показателей групп II и III.

МЦ — менструальный цикл; ИМТ — индекс массы тела; ГСД — гестационный сахарный диабет; АД — артериальное давление; СД — сахарный диабет.

и нарушение функции β -клеток поджелудочной железы) вошли 43 пациентки, в группу II (ГСД и выраженная ИР) вошли 45 пациенток. У 42 пациенток, по результатам ПГТТ с 75 г глюкозы, не было выявлено нарушений углеводного обмена на момент обследования, следовательно, они составили группу контроля (группа III).

Объективные данные, анамнез

Беременные из группы I были значимо моложе пациенток из группы II и практически не отличались по возрасту от участниц из группы контроля (группа III). Выявлены и другие интересные особенности, подробнее в табл. 1.

Не было выявлено различий по уровням АД, наследственности по СД. При анализе репродуктивного анамнеза различия обнаружены по признаку регулярности менструального цикла (пациентки из группы контроля с нормальной толерантностью к глюкозе реже имели регулярный менструальный цикл, чем беременные с ГСД из I и II групп наблюдения [71% против 96%, $p=0,009$ и 71% против 93%, $p=0,02$ соответственно). Полученные данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они собраны путем анкетирования, в ходе которого пациентки также сообщали о наличии у них хронических заболеваний: все пациентки до наступления беременности не имели хронических заболеваний, в том числе гинекологических. При этом частота нарушений менструального цикла не отличалась при сравнении беременных с раз-

ными подтипами ГСД. По остальным признакам (возраст наступления менархе, длительность менструального цикла, количество беременностей и родов в анамнезе, вес предыдущих детей при рождении) различий выявлено не было. При анализе предыдущих родов было выявлено, что у беременных с ГСД и ИР (II группа) были более крупные дети при первых родах на сроке 39–40 недель, чем у женщин с нормальной толерантностью к глюкозе (3500 г против 3100 г, $p=0,05$). Различий с группой I по этому признаку выявлено не было. При этом частота ГСД в анамнезе у пациенток из разных групп не различалась.

Подробная характеристика пациенток из разных групп наблюдения представлена в табл. 1.

Медикаментозная терапия

При оценке особенностей текущей беременности было выявлено, что пациентки, у которых в последующем были выявлены нарушения углеводного обмена, чаще проводили прегравидарную подготовку (консультация акушера-гинеколога, прием фолиевой кислоты, калия йодида и др). Достоверно чаще беременные из группы I в сравнении с группой II получали фолиевую кислоту, разница по этому признаку выявлена и при сравнении с группой контроля, однако она не оказалась достаточно выраженной. При анализе частоты приема других лекарственных препаратов на этапе планирования и во время беременности различий выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2. Фармакологический анамнез пациенток с различными подтипами гестационного сахарного диабета и группой контроля

Показатель	Беременные			P		
	Группа I (n=45)	Группа II (n=43)	Группа III (n=42)	P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
Характеристика текущей беременности						
Проведение прегравидарной подготовки, n (%)	21 (47)	14 (33)	8 (9)	0,22	0,03	0,03
Прием в настоящее время (или ранее во время текущей беременности) витаминов, БАДов, лекарственных препаратов, n (%)	44 (98)	41 (95)	38 (90)	0,87	0,58	0,87
Поливитамины, n (%)	32 (71)	34 (79)	32 (76)	1,00	1,00	1,00
Фолиевая кислота, n (%)	25 (56)	7 (16)	13 (31)	<0,001	0,048	0,13
Прогестерон, n (%)	13 (29)	14 (33)	9 (21)	0,99	0,99	0,99
Препараты железа, n (%)	4 (9)	0	0	0,23	0,23	
Колекальциферол, n (%)	11 (24)	7 (16)	6 (14)	0,86	0,86	1,00
Калия йодид, n (%)	8 (18)	6 (14)	2 (5)	0,77	0,27	0,53
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	3 (7)	4 (9)	9 (21)	0,71	0,19	0,28

Примечание. p_{I-II} — уровень значимости при сравнении показателей групп I и II; p_{I-III} — уровень значимости при сравнении показателей групп I и III; p_{II-III} — уровень значимости при сравнении показателей групп II и III.
БАД — биологически активная добавка.

Таблица 3. Особенности течения первого триместра у пациенток с различными подтипами гестационного сахарного диабета и группой контроля

Показатель	Беременные			P		
	Группа I (n=45)	Группа II (n=43)	Группа III (n=42)	P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
Характеристика текущей беременности						
Тошнота, n (%)	30 (67)	25 (58)	31 (74)	0,98	0,98	0,51
Выраженная слабость, утомляемость, n (%)	20 (44)	23 (53)	27 (64)	0,76	0,26	0,76
Изменение пищевых предпочтений, n (%)	14 (31)	6 (14)	16 (38)	0,15	0,51	0,04
Анемия, n (%)	3 (7)	2 (5)	1 (2)	1,00	1,00	1,00

Примечание. p_{I-II} — уровень значимости при сравнении показателей групп I и II; p_{I-III} — уровень значимости при сравнении показателей групп I и III; p_{II-III} — уровень значимости при сравнении показателей групп II и III.

Таблица 4. Особенности физической активности у пациенток с различными подтипами гестационного сахарного диабета и группой контроля

Показатель	Беременные			P		
	Группа I (n=45)	Группа II (n=43)	Группа III (n=42)	P _{I-II}	P _{I-III}	P _{II-III}
Низкая ФА до текущей беременности, n (%)	19 (42)	27 (63)	20 (47)	0,001	0,02	0,12
Низкая ФА во время текущей беременности, n (%)	6 (13)	14 (33)	12 (29)	0,20	0,35	0,35

Примечание. p_{I-II} — уровень значимости при сравнении показателей групп I и II; p_{I-III} — уровень значимости при сравнении показателей групп I и III; p_{II-III} — уровень значимости при сравнении показателей групп II и III.
ФА — физическая активность.

Особенности течения I триместра беременности

При оценке выраженности тошноты, слабости и утомляемости, изменения пищевых предпочтений, а также анемии в первом триместре беременности различий между подтипами ГСД выявлено не было (табл. 3). Пациентки с ГСД и ИР (II группа) реже, чем беременные из других групп наблюдения, отмечали изменение пищевых привычек в начале беременности. Подробнее особенности питания обсуждаются в разделе «Образ жизни: питание».

Образ жизни: физическая активность

По данным проведенного анкетирования, пациентки из группы II (с преобладающей ИР) чаще характеризовали свой уровень физической активности до наступления беременности как низкий (преимущественно сидячий образ жизни) в сравнении с пациентками из группы ГСД I (p<0,001). В то же время у пациенток из группы ГСД I был более высокий уровень физической активности до наступления беременности по сравнению с контрольной группой (p=0,02). Уровень физической активности рассчитывался как достаточный при регулярных нагрузках средней интенсивности не менее 150 минут в неделю, высокой интенсивности — не менее 75 минут в неделю (табл. 4).

Образ жизни: питание

Особое значение в рамках исследования было уделено питанию пациенток из групп наблюдения. Анкетирование проводилось до верификации диагноза ГСД и консультирования по питанию.

Согласно полученным результатам, было установлено, что беременные из группы ГСД II значительно больше употребляли фруктов и ягод в сравнении с группой контроля (p=0,03). При этом различия между беременными с разными подтипами выявлено не было.

При оценке потребления овощей обнаружено, что беременные с ГСД, независимо от подтипа, характеризовались более частым потреблением при сравнении с группой контроля (p=0,02). Выявлены и другие значимые различия (рис. 1) в особенностях питания у пациенток из разных подгрупп. Подробнее — в табл. 5.

Биохимические различия

При исследовании биохимических показателей был выявлен ряд различий между подгруппами наблюдения (табл. 6). У пациенток с ГСД и ИР (группа II) были значительно более высокие уровни ТГ в сравнении с беременными из группы I и пациентками без выявленных нарушений углеводного обмена (3,2 ммоль/л против 2,55 ммоль/л (p=0,01) и против 2,15 ммоль/л (p<0,001) соответственно). Аполипопротеин-А был значительно выше у пациенток с ГСД при сравнении с группой контроля (в обоих случаях p<0,001), но не различался среди подгрупп с ГСД. Аполипопротеин-В был наивысшим у пациенток с ГСД и ИР при сравнении с группой ГСД и дисфункцией β-клеток и группой контроля. Уровни общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП статистически значимо не различались.

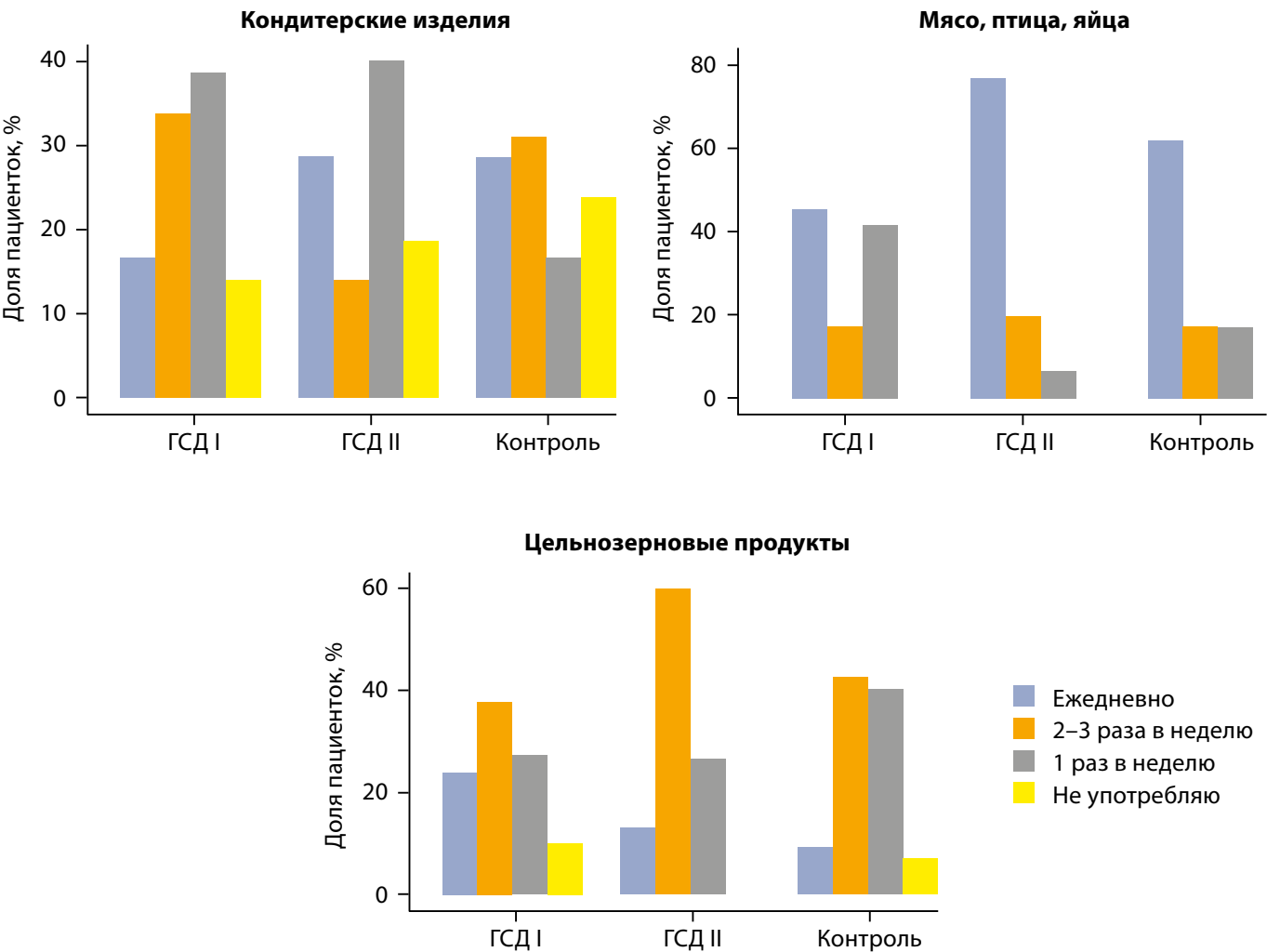


Рисунок 1. Частота употребления различных продуктов среди пациенток из разных групп.
Примечание. ГСД — гестационный сахарный диабет.

Таблица 5. Особенности питания у пациенток с различными подтипами гестационного сахарного диабета и группой контроля

Показатель	Беременные			Р		
	Группа I (n=45)	Группа II (n=43)	Группа III (n=42)	Р _{I-II}	Р _{I-III}	Р _{II-III}
Фрукты и ягоды — 2 и более порции в день, n (%)	28 (62)	29 (67)	22 (52)	0,52	0,05	0,03
Овощи — 2 и более порции в день, n (%)	27 (60)	32 (74)	21 (50)	0,22	0,02	0,02
Молочные продукты — 2-3 чашки в день, n (%)	8 (18)	12 (28)	12 (29)	0,05	0,07	0,07
Мясо/птица/яйца, n (%)	12 (27)	33 (77)	26 (62)	0,001	0,001	0,007
Продукты из переработанного мяса, n (%)	0 (0)	2 (5)	2 (5)	0,75	0,75	0,75
Кондитерские изделия, n (%)	4 (9)	14 (33)	12 (29)	0,04	0,05	0,07
Рыба и морепродукты, n (%)	2 (4)	4 (9)	1 (2)	1,00	1,00	1,00
Цельнозерновые продукты, n (%)	12 (27)	6 (14)	4 (10)	0,03	0,22	0,22

Примечание. р_{I-II} — уровень значимости при сравнении показателей групп I и II; р_{I-III} — уровень значимости при сравнении показателей групп I и III; р_{II-III} — уровень значимости при сравнении показателей групп II и III.

Таблица 6. Биохимические различия у пациенток с подтипами гестационного сахарного диабета и группой контроля

Показатель	ГСД I n=43	ГСД II n=45	Контроль n=42	p _{I-II}	p _{I-III}	p _{II-III}
ТГ, ммоль/л	2,55 [1,7; 3,0]	3,2 [2,4; 3,4]	2,15 [1,3; 3,1]	0,01	0,59	0,001
ОХС, ммоль/л	6,04 [4,73; 7,37]	6,66 [6,13; 7,72]	6,53 [4,82; 8,29]	0,19	0,39	0,86
ЛПНП, ммоль/л	3,58 [2,55; 4,74]	4,59 [3,55; 5,45]	4,56 [2,82; 6,26]	0,07	0,16	0,87
ЛПВП, ммоль/л	1,63 [1,36; 2,17]	1,58 [1,35; 1,81]	1,66 [1,36; 1,83]	0,79	0,88	0,98
Апо-А, мг/дл	220 [210; 250]	255 [215; 265]	170 [165; 215]	0,23	<0,001	<0,001
Апо-В, мг/дл	100 [90; 110]	120 [100; 140]	97,5 [80; 115]	0,02	0,99	0,02
СРБ, мг/л	8,26 [5,67; 11,90]	14,7 [12,3; 16,6]	8,56 [4,38; 12,70]	<0,001	0,93	<0,001
HbA _{1c} , %	5,05 [4,5; 5,8]	5,25 [5,0; 5,6]	4,35 [4,0; 5,0]	0,54	<0,001	<0,001
Адипонектин, нг/мл	14,8 [8,1; 26,5]	8,16 [7,23; 12,0]	17,1 [8,52; 20,4]	<0,001	0,79	0,004
Лептин, нг/мл	30,6 [22,3; 53,8]	42,5 [38,1; 52,5]	38,2 [24,6; 48,4]	0,05	0,89	0,17
Оментин, нг/мл	110 [93; 142]	107 [93,8; 128]	108 [92,7; 134]	0,57	0,91	0,81

Примечание. p_{I-II} — уровень значимости при сравнении показателей групп ГСД I и ГСД II; p_{I-III} — уровень значимости при сравнении показателей групп ГСД I и контроль; p_{II-III} — уровень значимости при сравнении показателей групп ГСД II и контроль. ГСД — гестационный сахарный диабет; ТГ — триглицериды; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; Апо-А — аполипопротеин А; Апо-В — аполипопротеин В; СРБ — С-реактивный белок; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

СРБ был значимо выше у беременных с ГСД и ИР (группа II) в сравнении с остальными группами наблюдения и не отличался у беременных с ГСД из группы I и группы контроля на момент включения в исследование. Уровни HbA_{1c} были значительно выше у пациенток с ГСД по сравнению с беременными из группы контроля, но не различались среди подгрупп ГСД.

Среди всех исследуемых гормонов значимые различия получены при оценке уровней адипонектина, который был наивысшим у пациенток с нормальной толерантностью к углеводам (группа контроля), а самые низкие значения были выявлены у пациенток с ГСД и ИР. При этом различий между группами ГСД I и контроля обнаружено не было (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании расчета индекса Matsuda удалось выявить разные подтипы ГСД. Расчет индекса Matsuda проводился на основании данных, полученных в ходе ПГТТ. При получении значения индекса Matsuda >50-го перцентиля в сравнении со значениями беременных без нарушений углеводного обмена мы классифицировали пациентку как имеющую ГСД с преобладающей дисфункцией β-клеток. Если значение индекса Matsuda составляло <50-го перцентиля, мы относили пациентку

в группу ГСД с преобладающей ИР. Ряд исследователей (Powe, 2016 г., Liu, 2018 г.) в своих работах использовали меньшее значение перцентиля — 25, что в последующем подвергалось критике. Решение принять за точку отсечения 50-й перцентиль принято потому, что он позволяет выделить два подтипа без смешанных вариантов и так называемых серых зон, описанных в других исследованиях [10].

Полученные данные продемонстрировали, что беременные с различными подтипами ГСД имели ряд анамнестических, фенотипических, биохимических различий. В первую очередь отличались возраст и антропометрические данные. В частности, беременные с выраженной ИР были старше, имели больший рост и вес до наступления беременности, большую прибавку веса с момента зачатия и до конца второго триместра, чаще имели признаки acanthosis nigricans в сравнении с пациентками с ГСД и дисфункцией β-клеток. Полученные данные соответствуют ранее проведенному исследованию [10]. В исследовании Benhalima K. и соавт., 2019 г., также были выявлены различия по уровню АД у пациенток с различными подтипами, а также наследственности по СД, которые не были обнаружены в нашем исследовании, что может быть связано с меньшим количеством включенных в исследование пациенток, а также с более молодым возрастом участниц.

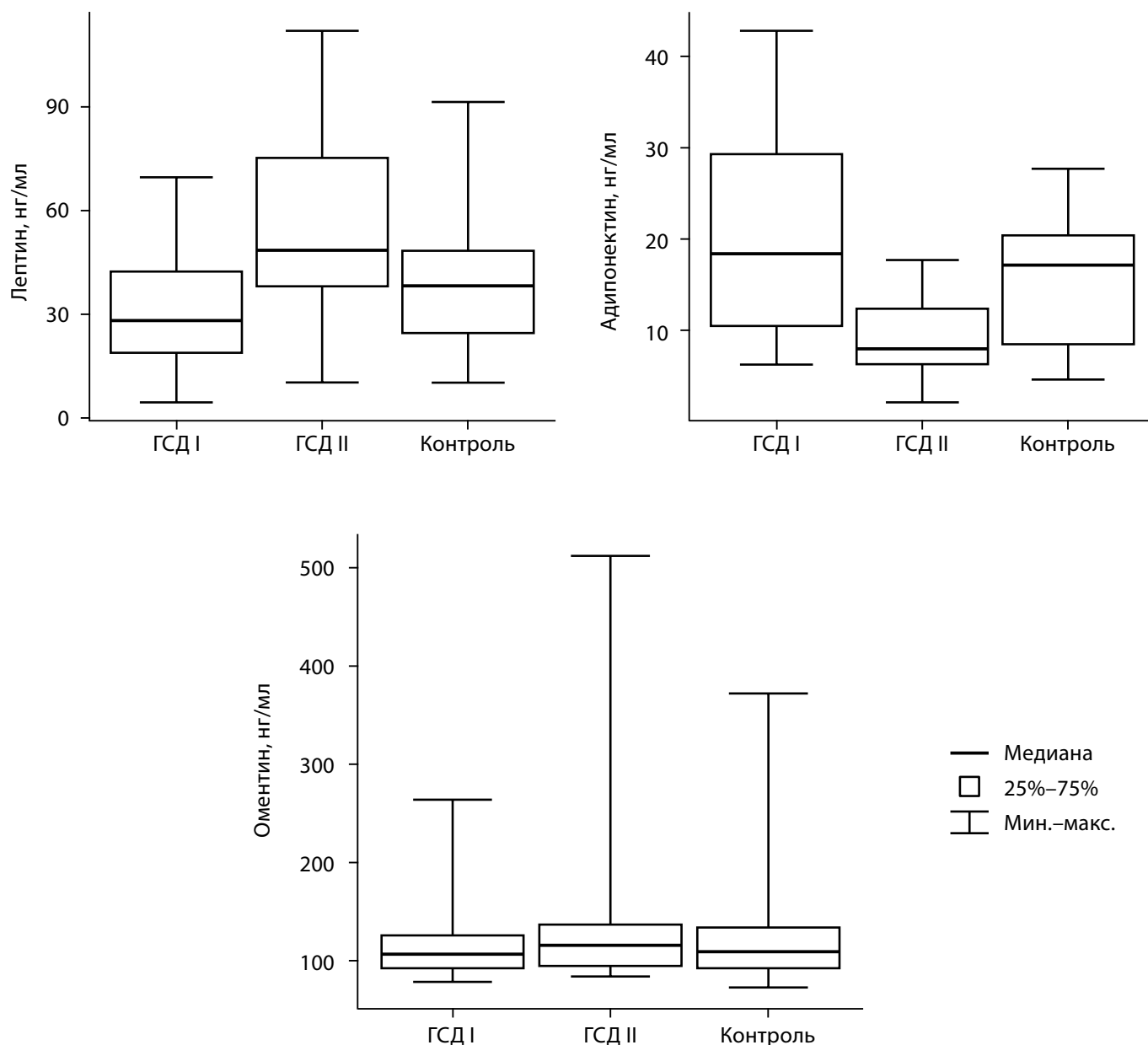


Рисунок 2. Гормоны: лептин, адипонектин, оментин у пациенток с различными подтипами гестационного сахарного диабета.

Примечание: ГСД — гестационный сахарный диабет.

При анализе анамнеза предыдущих родов было выявлено, что пациентки с ГСД и ИР имели более крупных первенцев при рождении, вес которых не соответствовал макросомии, в сравнении с пациентками из группы контроля и пациентками с ГСД и дисфункцией β -клеток (однако статистически значимых различий при сравнении пациенток из первых двух групп наблюдения с ГСД выявлено не было). Вместе с этим данные по весу вторых детей, общей прибавки веса за период каждой предыдущей беременности и наличию ГСД в анамнезе не отличались между всеми группами наблюдения. Эти данные могут быть объяснены в первую очередь тем, что вес пациенток с ГСД и ИР был значимо больше, в сравнении с пациентками из других групп, а избыточная масса тела и ожирение являются факторами, способствующими рождению более крупных детей [18].

Достоверно чаще беременные из группы I указывали факт приема фолиевой кислоты во время текущей на момент исследования беременности в сравнении с пациентками из двух других групп наблюдения. Однако

интерпретировать эти данные следует с осторожностью, поскольку прием комбинированных витаминных препаратов (поливитаминов) не различался между всеми группами наблюдения, а большинство назначаемых во время беременности препаратов содержат фолиевую кислоту, о чем пациентки могут не быть осведомлены. В то же время данные о взаимосвязи фолиевой кислоты и ГСД противоречивы [19], а прием фолиевой кислоты показан для профилактики развития дефектов нервной трубки плода [20].

Беременные с ГСД и ИР из группы II реже отмечали изменение пищевых привычек в начале беременности, что, вероятно, нашло отражение в динамике веса (имели большую прибавку веса на момент обследования) при сравнении с пациентками из других групп.

Влияние факторов образа жизни, а именно питания и физической активности на ГСД активно изучаются отечественными и зарубежными исследователями. В нашем исследовании беременные с ГСД и ИР достоверно чаще имели низкую физическую активность при сравнении

с другими группами, в то время как пациентки с ГСД и дисфункцией β -клеток наоборот имели более высокую физическую активность по сравнению с контрольной группой.

Беременные с ГСД и ИР больше употребляли овощей, фруктов и ягод в сравнении с пациентками из группы контроля и достоверно больше употребляли овощей, чем беременные с ГСД из группы I.

В нашем исследовании не было разделения по типу потребляемых овощей, поэтому нельзя исключить, что потребление овощей у беременных с ГСД и ИР выше за счет представителей, характеризующихся высоким гликемическим индексом, в частности крахмалистых корнеплодов, прошедших термическую обработку (картофель, свекла, морковь, батат). Отмечены и другие различия: в частности беременные с ГСД и ИР потребляли больше мяса, птицы и яиц, чаще употребляли кондитерские изделия и реже — цельнозерновые продукты в сравнении с беременными с ГСД и дисфункцией β -клеток.

Физическая активность и питание — признанные и модифицируемые факторы риска ожирения и избыточной массы тела, ГСД [5] и, возможно, имеют значение для развития определенных подтипов ГСД. Так, согласно нашему исследованию, беременные с ГСД и ИР чаще имели низкий уровень физической активности и чаще потребляли продукты, богатые насыщенными жирами (яйца, птицу, мясо), трансжирами (кондитерские изделия).

По результатам исследования J. Layton, беременные с ГСД и преобладающей ИР имели наихудший липидный профиль [15], что согласуется с результатами нашего исследования, однако статически значимые различия получены по уровню триацилглицеридов.

У всех беременных с ГСД были обнаружены высокие уровни апополипротеинов А и В, при этом уровень апо-В статистически значимо различался у пациенток с разными подтипами ГСД. При анализе потенциально значимых для патогенеза гормонов было выявлено, что беременные с ГСД и ИР имели самый низкий уровень адипонектина в сравнении с беременными с ГСД без выраженной ИР, что также подтверждается данными другого исследования [10].

Ограничения исследования

Данное исследование имеет несколько ограничений.

В клинику, на базе которой проходило обследование пациенток, направляются беременные из Ростовской области, часто имеющие факторы риска развития ГСД или отягощенный акушерский анамнез, в связи с чем распространенность ГСД выше популяционной.

Кроме того, данные анамнеза, особенности физической активности и питания оценивались по результатам

анкетирования, в связи с чем нельзя исключить некоторую неточность, связанную с субъективным восприятием некоторых аспектов образа жизни участниц исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы продемонстрировали клиническую неоднородность у пациенток с различными подтипами ГСД. Такие признаки, как возраст, ИМТ, *acanthosis nigricans*, различались у пациенток с подтипами ГСД. Выявлены различия при анализе фармакологического анамнеза, а именно в частоте приема фолиевой кислоты. При анализе других данных анамнеза не было выявлено различий между подгруппами с ГСД.

Достоверные различия получены при оценке уровня физической активности и особенностей питания (в частности, различалась частота употребления продуктов, богатых насыщенными жирами: мясо, яйца, птица; кондитерских изделий и цельнозерновых продуктов).

Множественные биохимические различия получены при анализе данных пациенток из разных подгрупп, а именно по уровням ТГ, апо-В, СРБ, адипонектина.

Полученные данные могут стать основой разработки критериев для дифференциальной диагностики подтипов ГСД.

Необходимо продолжать изучение гетерогенности ГСД для улучшения акушерских и перинатальных прогнозов у таких пациенток и их потомства, особенно с учетом прогнозируемого роста числа таких больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема №21052700088-0 от 27.05.2021 г.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в написание и подготовку статьи, 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.

Волкова Н.И. — организация исследования, анализ результатов; Давиденко И.Ю. — дизайн исследования, консультирование пациенток, статистическая обработка и анализ результатов, написание рукописи; Дегтярева Ю.С. — сбор данных, консультирование пациенток, написание текста; Авруцкая В.В. — сбор данных, консультирование пациенток; Сорокина Ю.А. — сбор данных, анализ данных и интерпретация результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Chapter 3, Global picture. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581940>
2. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):372-380. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1646>
3. Committee on Practice Bulletins — Obstetrics ACOG practice bulletin no. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131:e49–e64. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002501>

4. 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. 10-й вып. // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №1S. — С. 1-148. [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(1S):1-148. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
5. Попова П.В., Ткачук А.С., Болотко Я.А., и др. Параметры образа жизни и риск гестационного сахарного диабета: что можно изменить? // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 85-92. [Popova PV, Tkachuk AS, Bolotko YaA, et al. Risk of gestational diabetes mellitus: which lifestyle parameters should be changed? *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):85-92. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM8226>
6. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Патфизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2019. — Т. 3. — №10(II). — С. 86-91. [Demidova TYu, Ushanova FO. Pathophysiological aspects of the development of gestational diabetes. *RMJ. Medical Review*. 2019;10(II):86-91. (In Russ.))
7. Powe CE, Hivert MF, Udler MS. Defining Heterogeneity Among Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2020;69(10):2064-2074. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0004>
8. Cheney C, Shragg P, Hollingsworth D. Demonstration of heterogeneity in gestational diabetes by a 400-kcal breakfast meal tolerance test. *Obstet Gynecol*. 1985;65:17-23
9. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С. Гестационный сахарный диабет // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — №9. — С. 174-179. [Volkova NI, Davidenko IYu, Degtyareva YuS. Gestatsionnyi sakharnyi diabet. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;9:174-179. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.174-179>
10. Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance. *Diabetologia*. 2019;62(11):2118-2128. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4961-7>
11. Powe CE, Allard C, Battista MC, Doyon M, et al. Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016;39(6):1052-5. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-2672>
12. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Сорокина Ю.А., и др. Методы оценки инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете // *Медицинский вестник Юга России*. — 2022. — Т. 13. — №1. — С. 5-12. [Volkova NI, Davidenko IYu, Sorokina YuA, et al. Methods for assessing insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):5-12. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-5-12>
13. Liu Y, Hou W, Meng X, et al. Heterogeneity of insulin resistance and beta cell dysfunction in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of perinatal outcomes. *J Transl Med*. 2018;16:289. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1666-5>
14. Feghali M, Atlash J, Ribar E, et al. 82:Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(1S):S66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jog.2018.11.091>
15. Layton J, Powe C, Allard C, Battista M, et al. Maternal lipid profile differs by gestational diabetes physiologic subtype. *Metabolism*. 2019;91:39-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.008>
16. Retnakaran R, Ye C, Hanley AJ, et al. Subtypes of gestational diabetes and future risk of pre-diabetes or diabetes. *E Clinical Medicine*. 2021;40:101087. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101087>
17. Liu L, Ma Y, Wang N, Lin W, Liu Y, Wen D. Maternal body mass index and risk of neonatal adverse outcomes in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):105. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2249-z>
18. Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):B2-B4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jog.2018.01.041>
19. Pazzagli L, Segovia Chacón S, Karampelias C, et al. Association between folic acid use during pregnancy and gestational diabetes mellitus: Two population-based Nordic cohort studies. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272046. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272046>
20. Viswanathan M, Treiman KA, Doto JK, et al. Folic Acid Supplementation: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Jan. (Evidence Synthesis, No. 145.) Table 2, Current Guidelines for Folic Acid Supplementation. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK410115/table/ch1.t2/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дегтярева Юлия Сергеевна**, н.с. [Iuliia S. Degtiareva, researcher]; адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29 [address: 29, Nakhichevan lane, Rostov-on-Don, 344022]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5838-4383>; eLibrary SPIN: 2645-3866; e-mail: i.s.degtiareva@gmail.com

Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор [Natalya I. Volkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>; eLibrary SPIN: 3146-8337; e-mail: n_i_volkova@mail.ru

Давиденко Илья Юрьевич, к.м.н., доцент [Ilya Y. Davidenko, MD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>; eLibrary SPIN: 4532-0724; e-mail: davidenko.iu@gmail.com

Сорокина Юлия Алексеевна, к.м.н., ассистент [Julia A. Sorokina], ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1856-3402>; eLibrary SPIN: 5738-3897; e-mail: shitova.julia@gmail.com

Авруцкая Валерия Викторовна, д.м.н., доцент, профессор [Valeria V. Avrutskaya, MD, PhD, Associate Professor, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>; eLibrary SPIN: 9495-9702; e-mail: V.Avrutskaya@rniap.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С., Сорокина Ю.А., Авруцкая В.В. Клиническая характеристика пациенток с различными подтипами гестационного сахарного диабета: результаты исследований // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 336-346. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13105>

TO CITE THIS ARTICLE:

Volkova NI, Davidenko IY, Degtiareva YS, Sorokina YA, Avrutskaya VV. Clinical characteristics of patients with different subtypes of gestational diabetes mellitus: research results. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):336-346. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13105>

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РОССИЙСКОГО ИНГИБИТОРА ДПП-4 ГОЗОГЛИПТИНА В МАСШТАБНОМ НАБЛЮДАТЕЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ «ПАЛИТРА»



© М.В. Шестакова¹, Е.В. Бирюкова^{2*}

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

²Российский университет медицины, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. На сегодняшний день результаты применения метформина, гозоглиптина и их комбинации не изучены на большой популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), включая коморбидных пациентов, в реальных клинических условиях Российской Федерации.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность, безопасность, приверженность и удовлетворенность пациентов с СД2 лечением при применении сахароснижающих препаратов метформина и гозоглиптина и их комбинации в рутинной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Всероссийское многоцентровое наблюдательное исследование «ПАЛИТРА» проводилось среди больных СД2, которым в условиях повседневной клинической практики была назначена терапия метформином или гозоглиптином или их комбинацией. Группы формировались в соответствии с принимаемым сахароснижающим препаратом; в общей сложности приняли участие 5741 пациент с СД2 в возрасте 18–65 лет с широким профилем коморбидности. Период наблюдения — 6 мес. Исходно и через 3 и 6 мес от начала терапии изучаемыми препаратами регистрировали массу тела, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД), уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), показатели гликемии, биохимические показатели (АЛТ, АСТ, креатинин плазмы крови). Оценку приверженности получаемой терапии и удовлетворенности лечением пациентом и врачом проводили с использованием шкалы Лайкерта.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Уровень HbA_{1c} к 24 неделе снизился на 1,03% в группе, получавшей монотерапию метформином, и на 0,95% — в группах, где применялась монотерапия гозоглиптином и комбинация из двух препаратов — метформина и гозоглиптина. В конце исследования 49,6% пациентов с СД2 достигли целевого уровня HbA_{1c} (<7,0%). Доля пациентов с уровнем HbA_{1c} менее 7,0% составила 61,0% в группе, принимавшей метформин, и 47,75 и 47,2% в группах, получавших гозоглиптин и двойную комбинацию метформин/гозоглиптин соответственно. Частота эпизодов гипогликемий была очень низкой на протяжении всего периода наблюдения, в течение которого масса тела незначительно снижалась. Показана высокая удовлетворенность пациентов и врачей проводимым лечением СД2. Это нашло отражение в высоких баллах по шкале Лайкерта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Высокая эффективность, безопасность применения (низкая частота развития гипогликемии и отсутствие влияния на массу тела) метформина, гозоглиптина и комбинации из этих двух препаратов, приверженность проводимой сахароснижающей терапии, удовлетворенность лечением пациентов и врачей в программе «ПАЛИТРА» продемонстрирована на достаточном количестве российских пациентов с СД2, имеющих широкий профиль коморбидности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; гозоглиптин; метформин; удовлетворенность; приверженность лечению; гликированный гемоглобин.

PRACTICAL APPLICATIONS OF RUSSIAN DPP4 INHIBITOR GOSOGLIPTIN IN “PALITRA” LARGE-SCALE OBSERVATIONAL STUDY

© Marina V. Shestakova¹, Elena V. Biryukova^{2*}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

BACKGROUND: To date, the results of Metformin, Gosogliptin and combination thereof have not been studied on a large patient population with type 2 diabetes mellitus (DM2), including comorbid patients, in real clinical settings in the Russian Federation.

AIM: The aim is to evaluate the efficacy, safety, treatment adherence and satisfaction of patients with DM2 with the use of Metformin and Gosogliptin sugar-lowering drugs and combination thereof in routine clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: The nationwide PALITRA multicenter observational study was conducted among patients with DM2 who were prescribed therapy with Metformin or Gosogliptin or combination thereof in everyday clinical practice. Groups were formed according to the sugar-lowering drug administered; a total of 5741 patients aged 18 to 65 years with DM2 and a wide comorbidity profile participated. The observation period was 6 months. Body weight, body mass index



(BMI), blood pressure (BP), glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level, glycemic parameters, and biochemical parameters (ALT, AST and plasma creatinine) were recorded initially and 3 and 6 months after the initiation of therapy with the study drugs. Adherence to therapy and patient and physician satisfaction with the treatment were assessed using Likert scale.

RESULTS: HbA_{1c} level decreased by 1.03% in the Metformin monotherapy group and by 0.95% in the Gosogliptin monotherapy and Metformin and Gosogliptin combination therapy groups by Week 24. By the end of the study, 49.6% of patients with DM2 reached the target HbA_{1c} level (<7.0%). The proportion of patients with HbA_{1c} level <7.0% was 61.0% in the Metformin group, 47.75% and 47.2% in the Gosogliptin and Metformin/Gosogliptin dual combination therapy groups, respectively. The incidence of hypoglycemic episodes was very low throughout the whole period of observation, during which body weight decreased slightly. High satisfaction of patients and physicians with DM2 treatment was shown. This was reflected by high Likert scale scores.

CONCLUSION: It has been proved that Metformin, Gosogliptin and the combination of Metformin and Gosogliptin were highly effective and safe (low incidence of hypoglycemia and no effect on body weight), and patients and physicians had been satisfied with the sugar-lowering therapy in a sufficient number of Russian patients with DM2 and a wide comorbidity profile.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; Gosogliptin; Metformin; satisfaction, adherence to treatment; glycated hemoglobin.

ОБОСНОВАНИЕ

Лечение сахарного диабета 2 типа (СД2) касается многих людей в связи с эпидемическими темпами распространения заболевания. К сожалению, по-прежнему многие пациенты не достигают целевых значений контроля гликемии, не всегда удается предупредить прогрессирование заболевания, развитие микро- и макрососудистых осложнений СД2, продлить жизнь больных, улучшить приверженность терапии и удовлетворенность ей [1, 2]. Это стимулирует развитие диабетологии в направлении поиска новых мишеней сахароснижающей терапии, создания современных эффективных, безопасных препаратов, изучения различных терапевтических схем с целью выработки новых стратегий улучшения контроля гликемии.

В последние десятилетия в лечении СД2 наметился значительный прогресс, обусловленный широким применением инновационных групп сахароснижающих препаратов (ССП). Одна из перспективных групп СПП — это средства с инкретиновой активностью, к которым относятся ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4 или глиптины) [3, 4]. Глиптины часто используются на практике в сочетании с метформином и другими группами гипогликемических средств, а также в качестве монотерапии при непереносимости препаратов сахароснижающей терапии первой линии или наличии противопоказаний к их применению [5–7]. Гозоглиптин — один из современных перспективных препаратов группы иДПП-4, единственный в Российской Федерации, который производится полностью на территории страны, включая изготовление активной субстанции [8].

Для практического здравоохранения крайне важна объективная информация, позволяющая в рутинной практике оценить терапевтический потенциал СПП у пациентов с СД2, в том числе при наличии коморбидной патологии, приверженность и удовлетворенность пациентов сахароснижающей фармакотерапией, что можно определить с помощью наблюдательных программ [9, 10, 11].

В статье изложены результаты масштабной программы «ПАЛИТРА», посвященной оценке эффективности, безопасности, удовлетворенности сахароснижающей терапией пациентов, врачей, а также приверженности пациентов при применении метформина (Мерифатин®),

гозоглиптина (Сатерекс®) в монотерапии или в комбинированной терапии. Реализация исследования осуществлялась в условиях обычной клинической практики в рамках одобренных показаний для указанных ССП [12, 13].

Не выполнялось никаких специальных процедур, выходящих за рамки повседневной клинической практики, кроме сбора данных пациентов в соответствии с разработанной анкетой. В частности, при назначении и интенсификации сахароснижающей терапии врачи руководствовались действующими клиническими рекомендациями по лечению СД2 [7], доступностью СПП, личным опытом и знаниями.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность, безопасность, приверженность и удовлетворенность пациентов с СД2 лечением при применении сахароснижающих препаратов метформина и гозоглиптина и их комбинации в рутинной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование «ПАЛИТРА» было масштабным наблюдательным исследованием, в котором принял участие 5741 пациент, 328 врачей из медицинских учреждений 54 городов РФ. Наибольшее количество составили пациенты из Самарской области — 7,91% пациентов, Санкт-Петербург — 7,84%, Ростов — 5,54%, Нижний Новгород — 5,43% и Омск — 5,1% (в остальных городах число набранных в программу участников составило <5%).

Время исследования. Набор пациентов в программу «ПАЛИТРА» осуществлялся в период с 20.03.2020–31.03.2022 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследование включали пациентов обоего пола с установленным диагнозом «СД2» (возраст от 18 лет до 65 лет (включительно)) и уровнем HbA_{1c} выше значения индивидуального целевого показателя на 0,5–2,5%, которым в рамках повседневной практики была назначена следующая сахароснижающая терапия: метформин

или гозоглиптин или комбинация из этих двух препаратов. Верификацию диагноза «СД2» проводили в соответствии с критериями Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по СД (1999 г.). Критерии не включения: СД 1 типа (СД1), гестационный СД (ГСД), другие типы диабета, гиперчувствительность/наличие противопоказаний к метформину, гозоглиптину, а также другим компонентам исследуемых препаратов, лечение инсулином, наличие анамнеза атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (инфаркт миокарда, инсульт, операции стентирования/шунтирования, ишемическая диабетическая стопа, гангрена, операции реваскуляризации нижних конечностей), наличие диабетического кетоацидоза, диабетической комы и прекомы, в том числе в анамнезе, использование системных глюкокортикостероидов (кроме лекарственных форм для местного применения или ингаляционных форм) в течение 7 последовательных дней или более в течение трех месяцев перед включением в исследование, злоупотребление психотропными и запрещенными препаратами, нарушение функции печени (активность АЛТ, АСТ > 2,5 раза выше верхней границы нормы), печеночная недостаточность, анемия, гемоглобинопатии, беременность, период лактации, психические заболевания, в том числе в анамнезе, положительный результат хотя бы одного из следующих тестов: анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Скрининг пациентов проводился сплошным способом согласно критериям включения и не включения.

Дизайн исследования

Многоцентровое, обсервационное, когортное исследование. Период наблюдения — 6 мес.

Методы

Деперсонифицированные данные собирали у пациентов на трех визитах: исходный, через 3 и 6 месяцев лечения (визит 2 (B2) и визит 3 (B2) соответственно), включая оценку антропометрии (масса тела, ИМТ), АД, ЧСС, биохимических показателей (АЛТ, АСТ, креатинин плазмы крови) и доступных для анализа показателей глюкозы плазмы натощак (ГПН), постпрандиальной глюкозы (ППГ, глюкозы плазмы через 2 часа после приема пищи) и HbA_{1c} после инициации терапии метформин, гозоглиптином или их комбинации. Оценка приверженности получаемой терапии и удовлетворенности лечением пациентом и врачом проводилась с использованием шкалы Лайкерта по 5-балльной шкале. Оценка безопасности терапии проводилась посредством регистрации гипогликемии и любых нежелательных явлений (НЯ) в течение всего периода исследования.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных пакетов программ Statistica (V7.0) и SPSS Statistics (V17.0). Использовались стандартные методы описательной статистики (вычисление средней (M), стандартного отклонения (SD)),

известные критерии значимости (парный t-критерий Стьюдента или парный критерий Уилкоксона в зависимости от нормальности распределения показателя).

Этическая экспертиза

Независимый междисциплинарный Комитет по этической экспертизе клинических исследований на заседании №04 от 28 февраля 2020 г. рассмотрел и постановил одобрить протокол наблюдательной программы по оценке удовлетворенности и приверженности лечению пациентов с СД2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Популяция программы «ПАЛИТРА» включала 5741 пациента с СД2, получавших препараты метформин, гозоглиптин или их комбинацию; из них женщин — 63,82%, мужчин — 36,18%. Среди участников большую долю составили лица в возрасте 46–64 лет — 66,60%, 24% пациентов относились к возрастной группе 65+, около 10% пациентов — к возрастной группе 18–45 лет. К числу курильщиков или бросивших курить не более 5 лет назад относились 22% пациентов. Доля пациентов, получавших монотерапию метформин, составила 4,37% (245 чел.), гозоглиптином — 16,91% (971 чел.), комбинированную терапию получали 78,71% пациентов (4519 чел.).

Большинство участников этого исследования имели установленный диагноз «СД2» (данные доступны у 5703 пациентов). У каждого четвертого пациента СД2 был выявлен впервые. При анализе длительности течения СД были получены следующие результаты: 32,5% больных имели длительность заболевания более 1 года, у 27,7% СД2 выявлен более двух лет назад, у 13,7% — более 5 лет назад. Во всех трех группах фармакотерапии число пациентов с впервые выявленным СД2, а также с длительностью заболевания более 1 года, 2 или 5 лет, было схожим. Большинство пациентов с СД2 имели различные сопутствующие заболевания. Ожирение выявлено у 66,5% больных, артериальная гипертензия — у 70%. У каждого четвертого пациента имела ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 26% — заболевания органов зрения, у 14,1% — заболевания периферических артерий. В целом это позволило оценить эффективность, безопасность изучаемой терапии у большого количества пациентов с широким профилем коморбидности, включая ССЗ. Коморбидные заболевания являлись основной причиной назначения сопутствующей терапии, которую получали 56,3% пациентов.

Средний ИМТ на момент включения в исследование составил $31,3 \pm 5,5$ кг/м², в большинстве случаев он соответствовал избыточной массе тела или ожирению. Средний уровень АД при включении составлял 133,8/82,4 мм рт.ст.

Гликемический контроль

Большинство пациентов до включения в программу «ПАЛИТРА» имели неудовлетворительный контроль гликемии, определяемый по уровню ГПН, ППГ, HbA_{1c} . Средние уровни ГПН и ППГ в общей популяции пациентов составили $8,3 \pm 1,3$ (min-max 4,9–18,0) и $10,2 \pm 1,7$ (min-max 4,8–19,0) ммоль/л. Исходный средний уровень HbA_{1c} у большей доли (97,55%) пациентов находился

Таблица 1. Распределение HbA_{1c} по диапазонным значениям и по группам лечения (визит 1)

Группы лечения	Параметр	HbA _{1c} <6%		HbA _{1c} 6–6,9%		HbA _{1c} 7–9,5%		HbA _{1c} ≥9,5%	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Метформин		-	0,00	2	1,52	127	96,21	3	2,27
Метформин+Гозоглиптин		2	0,13	23	1,44	1561	97,81	10	0,63
Гозоглиптин		-	0,00	-	0,00	105	95,45	5	4,55
Вся популяция		2	0,11	25	1,36	1793	97,55	18	0,98

Таблица 2. Показатели глюкозы плазмы натощак и постприандиальных уровней при включении в исследование (визит 1)

Группа лечения, показатель	N	ммоль/л
Метформин ГПН*	132	8,0±1,2
Метформин ППГ**	132	9,7±1,6
Метформин+Гозоглиптин ГПН	1594	8,2±1,3
Метформин+Гозоглиптин ППГ	1554	9,9±1,6
Гозоглиптин ГПН	110	8,4±1,8
Гозоглиптин ППГ	106	10,2±2,5
Вся популяция ГПН	1836	8,2±1,3
Вся популяция ППГ	1792	9,9±1,6

Примечание. *ГПН — глюкоза плазмы натощак, **ППГ — постприандиальная глюкоза.

в диапазоне значений 7–9,5%; распределение показателей HbA_{1c} по диапазонным значениям и по группам лечения при включении в исследование представлено в табл. 1. Существенных различий между группами в отношении гликемического контроля при включении в исследование выявлено не было (табл. 2).

Сахароснижающая терапия

При включении в данное исследование 82% пациентов получало различную сахароснижающую терапию (60,2% — метформин, 14,5% — метформин пролонгированного действия, 24,1% — препараты сульфонилмочевины, реже применялись иДПП-4 — 7,6%, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГЛТ-2) — 2–3,7%). Большинство пациентов получали монотерапию (64,4%), меньшая когорта пациентов (17,6%) — комбинированную терапию. Рекомендации по питанию соблюдали 47,5% пациентов. В рутинной практике при отсутствии контроля гликемии, наряду с добавлением дополнительного ССП, часто применяется переключение с одного препарата на другой. В данном исследовании перевод пациентов осуществлялся на метформин (Мерифатин®) и гозоглиптин (Сатерекс®) в эквивалентных дозировках. Группы лечения были сопоставимы по полу, возрасту, росту, весу, ИМТ, сопутствующим заболеваниям, исходным уровням HbA_{1c} ГПН, ППГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка эффективности терапии

В ходе лечения произошли положительные изменения всех показателей углеводного обмена — ГПН, ППГ и HbA_{1c}, свидетельствующие об эффективности прово-

димой сахароснижающей терапии, которая сохранялась до конца периода наблюдения.

Контроль ГПН в общей выборке и по группам

Средний уровень ГПН через 3 мес терапии (B2) составил 7,1±0,8 ммоль/л. Анализ динамики ГПН по группам выявил, что в группе терапии метформином уровень ГПН снизился с 8,0±1,2 до 7,0±0,7 ммоль/л, и в группе терапии гозоглиптином — с 8,4±1,8 до 7,3±0,9 ммоль/л, в группе комбинированной терапии — с 8,2±1,3 до 7,1±0,8 ммоль/л.

Дальнейшее снижение ГПН отмечено через 24 недели наблюдения, когда был достигнут средний уровень ГПН — 6,7±2,4 ммоль/л. В частности, на B3 в группе терапии метформином уровень ГПН снизился незначимо — до 6,9±4,2 ммоль/л; в группе гозоглиптина — до 6,8±0,7, в группе комбинированной терапии выявлено снижение до 6,7±2,3 ммоль/л.

Контроль ППГ в общей выборке и по группам

Через 3 мес (B2) средний уровень ППГ достиг 8,6 ммоль/л, и через 6 мес. (B3) — 8,1 ммоль/л. При оценке по группам были получены следующие результаты: уровень глюкозы плазмы через 2 часа после приема пищи в группе терапии метформином, на B2 и B3, снизился до 8,5±0,9 ммоль/л и до 7,9±0,9 ммоль/л, в группе гозоглиптина — до 8,8±1,4 ммоль/л и 8,0±1,1 ммоль/л, в группе комбинированной терапии — до 8,6±1,1 ммоль/л и 8,0±1,0 ммоль/л соответственно.

Таким образом, у большинства пациентов с СД2 достигнуты целевые значения ГПН и ППГ, что свидетельствует об эффективности проводимой сахароснижающей терапии.

Таблица 3. Распределение HbA_{1c} по диапазонным значениям и по группам лечения (визит 3)

Группа лечения	Параметр	HbA _{1c} <6%		HbA _{1c} 6–6,9%		HbA _{1c} 7–9,5%		HbA _{1c} ≥9,5%		Нет данных	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Метформин		3	2,27	80	60,61	47	35,61	2	1,52	3	2,27
Метформин+Гозоглиптин		14	0,88	813	50,94	759	47,56	10	0,63	14	0,88
Гозоглиптин		2	1,82	49	44,55	59	53,64	-	0,00	2	1,82
Вся популяция		19	1,03	942	51,25	865	47,06	12	0,65	19	1,03

Контроль HbA_{1c} в общей выборке и по группам

Для клинической практики уровень HbA_{1c} является показателем, определяющим оценку сахароснижающей терапии, абсолютно необходимым для принятия решения о ее эффективности или необходимости интенсификации. Для большинства взрослых пациентов с СД целевым является уровень HbA_{1c} <7,0% [7, 14]. Улучшение контроля ГПН и ППГ отразилось на значениях HbA_{1c}, средний уровень показателя во всей выборке через 12 нед. (B2) составил 7,5%. Через 24 нед. после начала терапии зарегистрировано дальнейшее снижение уровня HbA_{1c} до 7,0%. Оценка динамики этого показателя через 12 нед. по группам выявила, что в группе метформина он снизился с исходного значения 7,8 до 7,2%. Аналогичная динамика HbA_{1c} зарегистрирована в группах монотерапии гозоглиптином и комбинированной терапии: снижение с 7,9% (исходное значение) до 7,3%. Динамика уровня HbA_{1c} к 24 неделе показала снижение на 1,03% в группе монотерапии метформином, на 0,95% — в группе монотерапии гозоглиптином и на 0,95% — в группе комбинированной терапии по сравнению с визитом 1.

Распределение показателей HbA_{1c} по диапазонным значениям и по группам лечения на 24 неделе исследования представлено в табл. 3.

При включении в исследование доля пациентов по всей популяции, которые по показателю HbA_{1c} находились в диапазоне 7–9,5%, составляла абсолютное большинство (97,55%), и доля пациентов по HbA_{1c} в диапазоне 6–6,9% составляла всего 1,36%, значительно изменилась в сторону более эффективного гликемического контроля. Так, доля пациентов по показателю HbA_{1c} в диапазоне 7–9,5% снизилась до 47,06%, и доля пациентов по показателю HbA_{1c} в диапазоне 6–6,9% увеличилась до 51,25% (рис. 1). Анализ изменений HbA_{1c} по группам лечения показал аналогичную динамику. Так, в группе метформина доля пациентов с HbA_{1c} в диапазоне 7–9,5%, составившая при включении в исследование 96,21%, уменьшилась до 35,61% к 24 неделе лечения, а доля пациентов в диапазоне HbA_{1c} от 6–6,9% в 1,52% при включении в исследование увеличилась до 60,61%. В группе гозоглиптина доля пациентов с HbA_{1c} в диапазоне 7–9,5%, составлявшая при включении в исследование 95,45%, уменьшилась до 53,64% к 24 неделе лечения. При включении в исследование пациентов с HbA_{1c} в диапазоне 6–6,9% в группе гозоглиптина выявлено не было, к 24 неделе лечения их доля составила 44,55%. Лечение комбинацией метформина и гозоглиптина показало аналогичную картину. Так, при включении в исследование доля пациентов

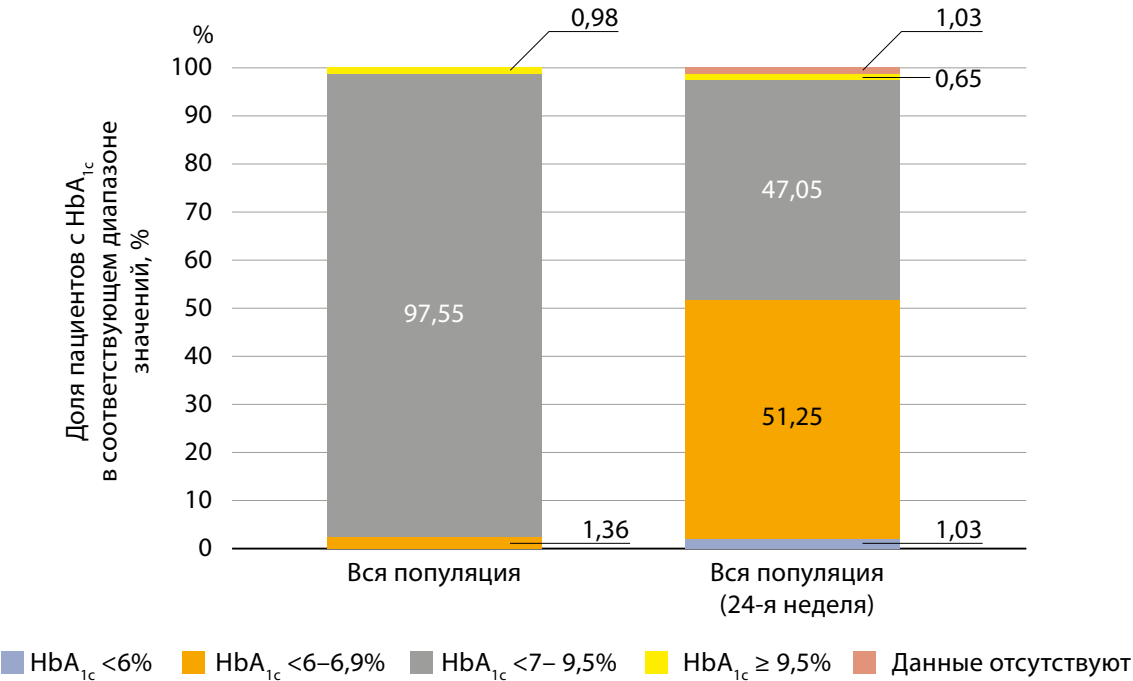


Рисунок 1. Распределение всей популяции пациентов по уровням HbA_{1c} исходно и через 24 недели лечения.

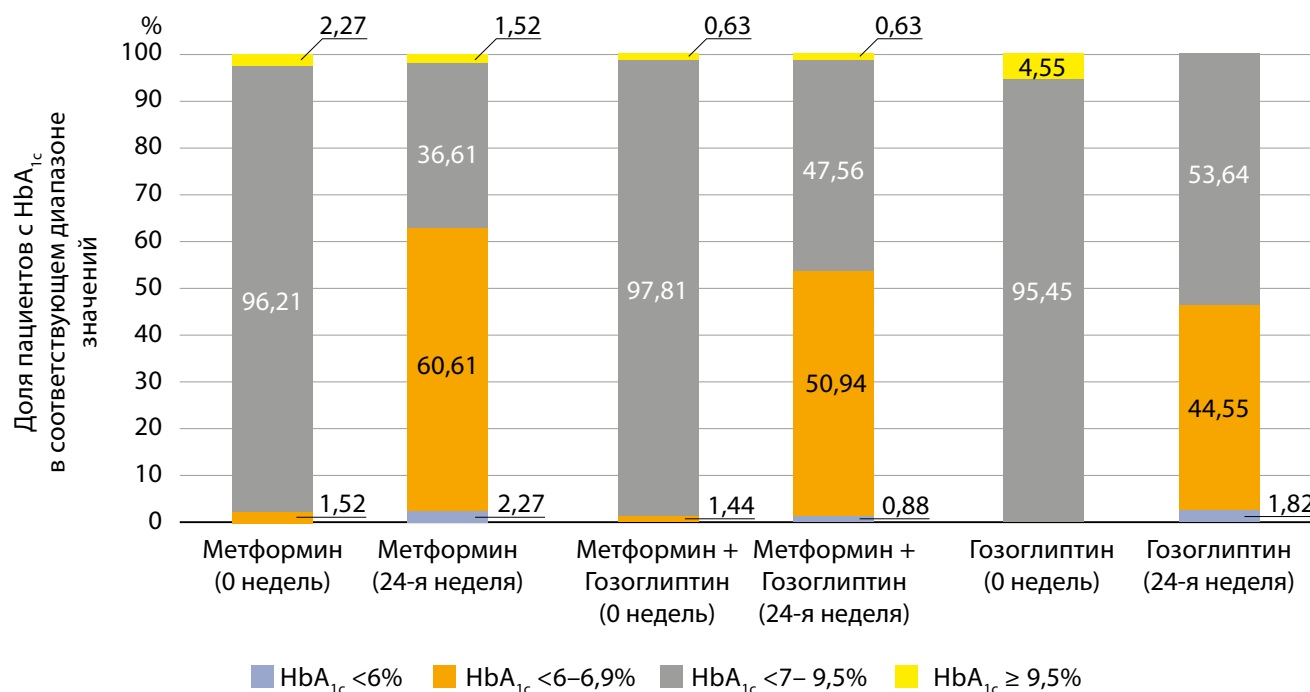


Рисунок 2. Динамика распределения пациентов по диапазонам уровня HbA_{1c} на терапии метформином, гозоглиптином и комбинированной терапии (метформин + гозоглиптин) исходно (0 неделя) и через 24 недели лечения.

с HbA_{1c} в диапазоне 7–9,5%, составлявшая при включении в исследование 97,81%, уменьшилась до 47,56% к 24 неделе лечения, а доля пациентов с HbA_{1c} в диапазоне 6–6,9% увеличилась с 1,44 до 50,94% (рис. 2).

Доля пациентов, ответивших на терапию

Через 3 мес терапии (B2) целевого уровня HbA_{1c} (<7,0%) достигли 22% пациентов. Анализ по группам фармакотерапии свидетельствовал об увеличении доли пациентов с уровнем HbA_{1c} (<7,0%) до 32,0%, 24,2% и 21,0% в группе метформина, гозоглиптина и комбинированной терапии соответственно.

К концу исследования целевого уровня HbA_{1c} (<7,0%) достигла практически половина участников (49,6%), у небольшой доли участников (2,0%) уровень HbA_{1c} стал менее 6%. Применительно к уровню HbA_{1c} менее 7,0% пропорция пациентов с таким уровнем в группе метформина составила 61,0%, в группах гозоглиптина и комбинированной терапии — 47,75 и 47,2%, соответственно. Важно отметить, что на итоговом визите не было зарегистрировано уровня HbA_{1c} более 9,5%, иначе говоря, не выявлено пациентов с выраженной глюкозотоксичностью благодаря терапевтической эффективности проводимой сахароснижающей терапии.

Динамика массы тела

Масса тела оценивалась на каждом визите. Небольшое статистически значимое снижение массы тела отмечено во всех группах фармакотерапии. В группе монотерапии метформином через 3 мес (B2) средняя масса тела пациентов снизилась с $87,2 \pm 13,2$ кг до $85,3 \pm 12,9$ кг, а на итоговом визите — до $84,2 \pm 12,6$ кг. В группе монотерапии гозоглиптином через 3 мес средняя масса тела пациентов снизилась с $84,8 \pm 14,8$ кг до $83,4 \pm 14,4$ кг, а на итоговом визите — до $81,4 \pm 13,5$ кг. В группе комбинированной терапии через 3 мес. средняя масса тела па-

циентов снизилась с $87,9 \pm 14,2$ кг до $86,5 \pm 13,7$ кг, а на итоговом визите — до $84,8 \pm 13,4$ кг.

В ходе исследования уровень в крови креатинина, АСТ, АЛТ не менялся.

Оценка удовлетворенности терапией врачом и пациентами

Оценка приверженности и удовлетворенности пациентов при применении метформина, гозоглиптина и их комбинации является важным критерием оценки результатов проводимого лечения, особенно с учетом того, что пациент и врач могут по-разному интерпретировать успех лечения. Пациенты и врачи отдельно оценивали удовлетворенность эффективностью и переносимостью терапии.

Оценка удовлетворенности терапией пациентами

В исследуемой когорте пациентов с СД2 средний суммарный балл удовлетворенности лечением по шкалы Лайкерта через 12 нед. (B2) оказался достаточно высоким, составив при оценке эффективности 4,4 балла (по каждой из групп фармакотерапии — 4,4 балла), при оценке переносимости — 4,6 балла (применительно к каждой группе фармакотерапии — 4,6 балла, кроме группы метформина — 4,5 балла).

На итоговом визите суммарный балл при оценке эффективности терапии в общей когорте составил 4,6, переносимости терапии — 4,7, что соответствует высокой степени удовлетворенности эффективностью проводимой терапией. Применительно к оценке эффективности терапии через 24 нед. (B3) балл удовлетворенности лечением в группах фармакотерапии метформином и комбинированной терапии составил 4,7, в группе гозоглиптина — 4,6. Сообразно к оценке переносимости терапии соответствующий показатель в группах фармакотерапии метформином и гозоглиптином составил 4,6, в группе комбинированной терапии — 4,7.

Оценка удовлетворенности терапией врачом

Через 12 недель средний суммарный балл удовлетворенности лечением врачами составил при оценке эффективности 4,5 балла (по каждой из групп фармакотерапии — 4,5 балла), при оценке переносимости — 4,6 балла (применительно к каждой группе фармакотерапии — 4,6 балла, кроме группы комбинированной терапии — 4,5 балла).

На финальном визите суммарный балл при оценке как эффективности, так и переносимости терапии со стороны врачей, составил 4,7 (применительно к каждой группе фармакотерапии — 4,7), что соответствует высокой степени удовлетворенности эффективностью проводимой терапией.

Приверженность терапии, со слов пациентов, на визите 2 и на итоговом визите во всех группах фармакотерапии составила 3,0 и 3,1 балла соответственно.

Результаты оценки безопасности

Частота гипогликемических эпизодов была очень низкой за все 24 недели наблюдения. Спустя 12 нед. наблюдения развитие гипогликемии зафиксировано в общей выборке лишь у 1,27% пациентов (из них 1,24 и 1,35% в группе гозоглиптина и комбинированной терапии соответственно; в группе метформина гипогликемий не выявлено). На итоговом визите гипогликемии зарегистрированы у 2,67% пациентов, из них у 2,39, 2,01 и 1,65% в группе метформина, в группе гозоглиптина и в группе комбинированной терапии соответственно (рис. 3).

Нежелательные реакции зафиксированы в общей выборке у 2,6% пациентов на В2 (в 2,39, 1,54, 2,83% в группе метформина, в группе гозоглиптина и в группе комбинированной терапии соответственно), на итоговом визите — у 2,67% пациентов (из них 3,19, 1,34, 2,92% в группе метформина, в группе гозоглиптина, в группе комбинированной терапии соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени в РФ результаты применения метформина, гозоглиптина и их комбинации не изучались на такой большой выборке, включая коморбидных пациентов, в условиях реальной практики. Наблюдательная программа «ПАЛИТРА» исследовала привер-

женность и удовлетворенность пациентов с СД2, а также эффективность и безопасность при применении сахароснижающих препаратов метформина (Мерифатин®) и гозоглиптина (Сатерекс®), (производство ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) и их комбинации в рутинной клинической практике. Исследования в повседневной практике пополняют доказательства РКИ, предоставляя дополнительные результаты за пределами ограничений РКИ, и позволяют дать оценку того, что происходит в обычной клинической практике.

Важно подчеркнуть крупномасштабность программы «ПАЛИТРА» на фоне ограниченного количества наблюдательных исследований с большой выборкой и всеобъемлющей оценкой значимых для терапевтического успеха компонентов (эффективность, безопасность терапии, приверженность, удовлетворенность пациентов с СД2, удовлетворенность врачей лечением). Исходя из этого, результаты программы «ПАЛИТРА» можно считать важным источником информации для выбора наилучшей тактики применения доступных ССП у широкого круга больных, включая лиц с коморбидными состояниями. Полученные результаты программы «ПАЛИТРА» с большей степенью вероятности можно экстраполировать для прогнозирования потенциальной эффективности, безопасности изучаемого лечения в российской популяции пациентов.

В программе «ПАЛИТРА» участвовали врачи из 54 городов РФ. В общей сложности в исследовании приняли участие 5741 пациент с СД2 в возрасте от 18 до 65 лет включительно. Масштабность проведенного исследования обусловила включение пациентов с широким профилем коморбидности. Большинство пациентов относились к категории высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Исходно до 90% участников программы ранее уже получали какую-либо сахароснижающую терапию, причем 56,3% — комбинированную, согласно сопутствующей терапии, остальным участникам исследования терапии назначалась в связи с впервые выявленным СД2.

Исходный уровень HbA_{1c} определенно свидетельствовал в пользу включения в программу пациентов, у которых была неэффективна предшествующая сахароснижающая терапия, что могло послужить основанием для назначения врачом исследуемых препаратов. Как уже

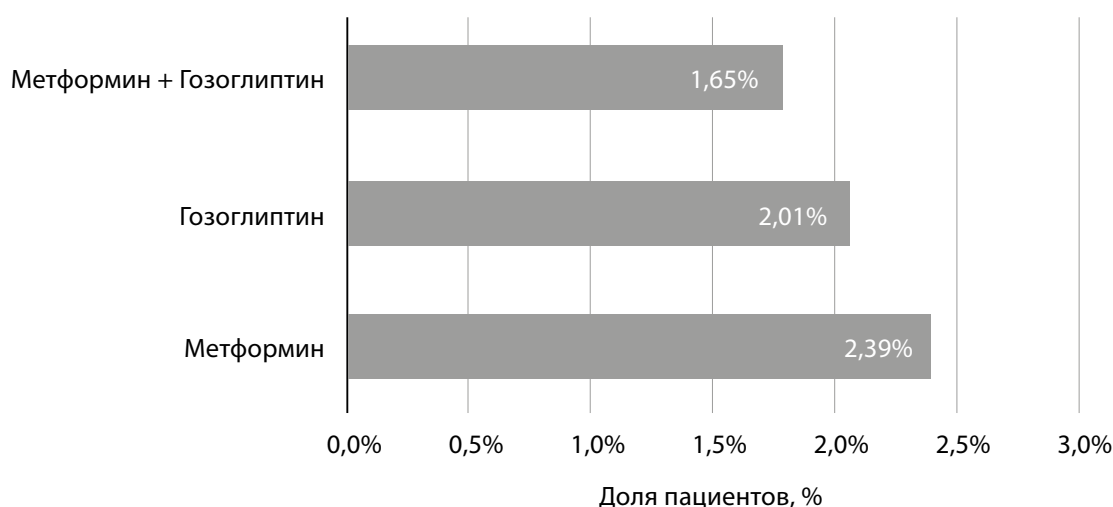


Рисунок 3. Частота гипогликемических эпизодов в исследуемых группах за период наблюдения 24 недели.

отмечалось, в рамках данной программы оценивали эффективность и безопасность метформина (Мерифатин®) и высокоселективного ингибитора ДПП-4 гозоглиптина (Сатерекс®) на разных этапах течения заболевания (среды участников у 24,3% СД2 был выявлен впервые).

Эффективность и безопасность гозоглиптина ранее были подтверждены результатами клинических исследований, проведенных на территории РФ, но ни одно из них не имело такого масштаба, как программа «ПАЛИТРА» [8, 15–17]. Так, в исследовании реальной клинической практики ОНИКС с участием 1231 пациента в возрасте от 34 до 84 лет (длительность наблюдения 6 мес) показано, что на фоне применения гозоглиптина уровень HbA_{1c} снизился с 8,39 до 7,29%, треть пациентов достигла целевого уровня HbA_{1c} при хорошей переносимости с минимальным риском развития гипогликемии [17].

Благодаря программе «ПАЛИТРА» в широкой клинической практике продемонстрирована высокая эффективность монотерапии метформином, гозоглиптином, а также комбинации этих препаратов, о чем свидетельствовала положительная динамика показателей углеводного обмена (снижение уровней ГПН, ППГ, HbA_{1c}). Существенно, что к финальному визиту практически половина пациентов достигла целевого уровня HbA_{1c} менее 7,0% (доля таких пациентов в группе метформина составила более 63%, в каждой из других групп превысила 48%). Комбинация метформина с гозоглиптином, равно как и другие используемые варианты терапии в программе «ПАЛИТРА», продемонстрировали стойкое снижение уровней HbA_{1c} , ГПН и ППГ.

Основу терапии СД2 составляет изменение образа жизни (рациональное питание и повышение физической активности), что само по себе способствует нормализации гликемии. К сожалению, по многим причинам в реальной практике пациентам не всегда удается следовать рекомендациям врачам по питанию на долгосрочной основе [18, 19]. В наблюдательной программе «ПАЛИТРА» только от 41,2 до 54,6% пациентов сообщили о соблюдении правил питания. Несмотря на этот удручающий факт, назначенная сахароснижающая терапия (метформин, гозоглиптин, комбинация метформин и гозоглиптин) привела к улучшению показателей углеводного обмена (HbA_{1c} , ГПН и ППГ).

Прогрессирующее течение СД2 с ухудшением гликемического контроля диктует необходимость понимания врачами современных возможностей интенсификации терапии, а также выбора оптимальной комбинации ССП для управления заболеванием. Отдельно стоит отметить высокую эффективность комбинации метформина с гозоглиптином, которая может быть применена в качестве эффективной схемы лечения на разных этапах заболевания с учетом одобренных показаний в РФ. Многим пациентам с СД2 необходимо сразу назначать комбинированную терапию, что подчеркнуто в клинических рекомендациях [7, 20]. В частности, комбинация двух препаратов на старте сахароснижающей терапии рекомендуется, когда значение HbA_{1c} превышает целевой уровень на 1,0–2,5%.

Ключевым критерием выбора терапии является не только эффективность ССП, но и их безопасность, в т.ч. для пациентов с коморбидными заболеваниями. В действующих клинических рекомендациях указывается, что

для большинства больных СД предпочтительнее применение ССП с низким риском гипогликемий [7, 20].

Благодаря программе «ПАЛИТРА» в условиях реальной клинической практики с участием большой группы пациентов разного клинического профиля показана низкая частота гипогликемий при применении метформина, гозоглиптина, а также комбинации метформина и гозоглиптина у пациентов с СД2 с высоким и очень высоким риском ССЗ. Низкая частота гипогликемий, зарегистрированных за время наблюдения, может иметь благоприятные отдаленные последствия в виде улучшения приверженности сахароснижающей терапии [21].

Сочетание низкой частоты гипогликемий при достижении целевых значений HbA_{1c} у половины участников программы «ПАЛИТРА», в т.ч. коморбидных пациентов, отражает столь ценный для практики терапии СД2 баланс между адекватным контролем гликемии и безопасностью в отношении гипогликемий. Иначе говоря, эффективный контроль гликемии с низким риском гипогликемий при применении препаратов метформина, гозоглиптина и их комбинаций является дополнительным основанием для их применения в условиях реальной клинической практики.

При выборе препарата большое значение имеет хорошая переносимость, особенно с учетом хронического характера СД2 и необходимости пожизненной сахароснижающей терапии. За весь период наблюдения у больных, получавших препараты метформина, гозоглиптина и их комбинации, количество нежелательных явлений (НЯ) было очень низким (2,6%), не отмечено ухудшения рутинных лабораторных показателей.

При выборе ССП необходимо уделять внимание потенциальному влиянию на массу тела [7, 14, 22]. Предпочтительно назначение тех препаратов, которые способствуют снижению массы тела или имеют нейтральное действие. Прибавка массы тела снижает эффективность терапии не только СД2, но и коморбидной патологии (АГ, неалкогольная жировая болезнь печени и др.), увеличивает риск ССЗ [23]. Благодаря результатам программы «ПАЛИТРА» показано, что использование метформина, гозоглиптина и их комбинации обосновано при наличии у пациента с избыточной массой тела или ожирением без опасений увеличения веса пациента и, соответственно, усугубления инсулинорезистентности. Выбор эффективных и безопасных режимов терапии с меньшим риском не только гипогликемий, но и увеличения массы тела, имеет определяющее значение для предупреждения сердечно-сосудистых рисков [24, 25].

Эффективность терапевтических вмешательств напрямую связана и с удовлетворенностью пациентов лечением, которая оказывает существенное влияние на течение и контроль заболевания, а также с уровнем приверженности. Более высокий уровень удовлетворенности ассоциируется с улучшением клинических показателей, лучшими исходами заболевания [26].

Ключевой частью исследования стала оценка удовлетворенности терапии (эффективности и переносимости) пациентов, а также врачей проводимым лечением СД2. Данная проблема освещена в литературе недостаточно, опыт программы «ПАЛИТРА» дает возможность оценить эти важные характеристики результата лечения со стороны пациентов и врачей при применении

исследуемых препаратов в рутинной практике. На всех этапах исследования была показана высокая удовлетворенность пациентов и врачей лечением СД2, что отражалось высокими баллами по шкале Лайкерта. Выявленная в исследовании высокая удовлетворенность пациента лечением может быть связана с удобством приема препаратов, видимым положительным эффектом со стороны показателей контроля гликемии, низким риском гипогликемий, нейтральным влиянием на массу тела, отсутствием нежелательных реакций на протяжении всего наблюдения. В частности, важными преимуществами гозоглиптина являются удобство применения (1 р/сут) и низкая частота гипогликемий, а также доступность для пациентов с СД2.

Клиническая значимость результатов

Итоги программы «ПАЛИТРА» ценны как для эндокринологов, так и для врачей разных специальностей, занимающихся лечением СД2, поскольку демонстрируют, как можно в реальной практике эффективно и безопасно осуществлять сахароснижающую терапию, удовлетворяющую и пациентов, и врачей, используя доступные ССП.

Ограничения исследования

У данной программы существуют некоторые ограничения, связанные с ее дизайном как обсервационного неинтервенционного исследования, включая открытый характер наблюдения, возможности стандартизации ведения пациентов с СД2, отсутствие группы контроля, вероятность отклонения от режима приема ССП пациентами, неполных или неточных данных, статистический анализ, выполненный с учетом доступных данных. Вместе с тем исследование «ПАЛИТРА» включало большую когорту пациентов с СД2 и разнообразными коморбид-

ными состояниями и клиническими характеристиками, что отражает реальную клиническую практику лечения пациентов с СД2 в РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря масштабному российскому наблюдательному исследованию «ПАЛИТРА» эффективность, безопасность применения (низкая частота развития гипогликемии и отсутствие влияния на массу тела) метформина, гозоглиптина и комбинации метформина и гозоглиптина, а также удовлетворенность терапией пациентов и врачей изучены на достаточном количестве российских пациентов с широким профилем коморбидности, что обеспечивает высокую предсказуемость результатов лечения в условиях реальной клинической практики в рамках одобренных показаний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено на основании договора со спонсором на проведение наблюдательного исследования.

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

Участие авторов. Шестакова М.В. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Бирюкова Е.В. — анализ полученных данных, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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 parameters according to the Federal Diabetes Mellitus Register for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
2. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62:3–16. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
3. Carr RD. Drug development from the bench to the pharmacy: with special reference to dipeptidyl peptidase-4 inhibitor development. *Diabet Med*. 2016;33:718–22. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13066>
4. Deacon CF. Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:80. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00080>
5. Godinho R, Mega C, Teixeira-de-Lemos E, et al. The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A «Me Too» or «the Special One» Antidiabetic Class? *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:1–28. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/806979>
6. Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison // *Diabetes Ther*. 2014;5(1):1–41. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-014-0061-3>
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 11-й выпуск (дополненный) / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — М.; 2023. [Standards of specialized diabetes care. 11th edition (expanded edition) / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. — Moscow; 2023 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
8. Черникова Н.А., Кнышенко О.А. Вклад ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в реальную практику управления сахарным диабетом 2 типа. *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2023. — Т. 7. — №9. — С. 2–8. [Chernikova NA, Knyshenko OA. Contribution of type 4 dipeptidyl peptidase inhibitors to real-world management of type 2 diabetes mellitus. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(9):2–8 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-9-5>
9. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2021. — Т. 20. — №2. — 2786. [Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukina YV, et al. Observation studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2786 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2786>
10. Schneeweiss S, Patorno E. Conducting Real-world Evidence Studies on the Clinical Outcomes of Diabetes Treatments. *Endocr Rev*. 2021;42(5):658–690. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab007>
11. Saisho Y. Use of Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire in Diabetes Care: Importance of Patient-Reported Outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(5):947. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph15050947>

12. Мерфатин [Merifatin]. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=16349b79-4771-4d7c-9406-b384568e6350
13. Сатерекс [Saterex]. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b9cacc57-e41f-40a6-bdf5-2ec1163c649a
14. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S97-S110. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S006>
15. Сидоров А.В. Клиническая фармакология ингибиторов дипептидилпептидазы 4: сравнительный обзор // *Эффективная фармакотерапия*. — 2020. — Т. 16. — №25. — С. 24–48 [Sidorov AV. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a comparative review. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(25):24–48. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-25-24-48>
16. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А. и др. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гозоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №1. — 89–96. [Galstyan KO, Nedosugova LV, Petunina NA, et al. First Russian DPP4 inhibitor Gosogliptin versus Vildagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(1):89–96. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM7233>
17. Черникова Н.А., Аметов А.С. Опыт применения российского ингибитора дипептидилпептидазы-4 гозоглиптина. Результаты исследования ОНИКС // *ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: новости, мнения, обучение*. — 2021. — Т. 10. — №1. — 62–69. [Chernikova NA, Ametov AS. Experience of using the Russian dipeptidyl peptidase 4 inhibitor Gosogliptin. Results of the ONYX study. *ENDOCRINOLOGY. News, Opinions, Training*. 2021;10(1):62–69. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-62-69>
18. Nelson KM, Reiber G, Boyko EJ. Diet and Exercise Among Adults With Type 2 Diabetes: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care*. 2002;25(10):1722–1728. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1722>
19. Katsaridis S, Grammatikopoulou MG, Gkiouras K, et al. Low Reported Adherence to the 2019 American Diabetes Association Nutrition Recommendations among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, Indicating the Need for Improved Nutrition Education and Diet Care. *Nutrients*. 2020;12(11):3516. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12113516>
20. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, American Diabetes Association, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S140–57. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>
21. Supratti B, Izzah Z, Anjan AG. Prevalence of medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes and influencing factors: A cross-sectional study. *Glob Epidemiol*. 2023;5:100113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gloepi.2023.5:100113>
22. Bramante CT, Lee JC, Gudzone KA. Treatment of Obesity in Patients With Diabetes. *Diabetes Spectr*. 2017;30(4):237–243. doi: <https://doi.org/10.2337/ds17-0030>
23. Lingvay I, Sumithran P, Cohen R, et al Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet (London England)*. 2022;399(10322):394–405. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01919-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01919-X)
24. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
25. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015;6(13):1246–1258. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i13.1246>
26. Khmour M, Awadallah HB, Al-Hamed Dua'a H. Assessment of treatment satisfaction and adherence amongst diabetic patients in governmental primary care clinic of Ramallah, West-Bank. *Hosp Pract*. 2021;49(1):27–33. doi: <https://doi.org/10.1080/21548331.2020.1822083>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бирюкова Елена Валерьевна**, д.м.н., профессор [Elena V. Biryukova, MD, PhD]; адрес: Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4 [address: 4 Dolgoroukovskaya, 127473 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>; eLibrary SPIN: 3700-9150; e-mail: lana@obsudim.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Бирюкова Е.В. Практическое применение российского ингибитора ДПП-4 гозоглиптина в масштабном наблюдательном исследовании «Палитра» // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 347–356. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13193>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Biryukova EV. Practical Applications of Russian DPP4 Inhibitor Gosogliptin in “Palitra” Large-Scale Observational Study. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):347–356. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13193>

МЕТФОРМИН ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ, ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ В СВЕТЕ ВЛИЯНИЯ НА КОМПАРТМЕНТЫ ЖИРОВЫХ ДЕПО И ПАРАМЕТРЫ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ



© О.В. Цыганкова^{1,2}, Н.Е. Апарцева^{2*}, Л.Д. Латынцева², А.Н. Рябиков^{1,2}

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической терапии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

ОБОСНОВАНИЕ. Учитывая роль депонирования висцеральной жировой ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), а также положительное влияние метформина на снижение массы тела, вызывает интерес влияние данного препарата на компартменты жировой ткани у пациентов с ХСНсФВ.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние метформина пролонгированного действия (XR) на различные жировые депо и параметры инсулин-глюкозного гомеостаза у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением (АО).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Дизайн исследования: одноцентровое, открытое, рандомизированное, проспективное, контролируемое. Регистрационный номер исследования в регистре НАРНИС РНИ.25.004. В исследование включено 64 человека (50% мужчины, медиана возраста 58 [55,25; 59,75] лет) с ХСНсФВ, предиабетом и АО. Все пациенты (группы А и В) получали оптимальную терапию ХСНсФВ. В группе А (n=32) дополнительно назначался метформин XR 1000–1500 мг/сут. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, расчет индексов инсулинорезистентности, ультразвуковая липометрия с определением толщины эпикардимального, предбрюшинного и подкожного жира исходно и через 6 месяцев наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов группы А отмечено снижение окружности талии на 0,9% (p=0,002), окружности бедер на 1,25% (p=0,001), массы тела на 4,7% (p<0,0001), индекса массы тела на 1,8% (p=0,001) по сравнению с исходными значениями. В контрольной группе антропометрические параметры динамики не претерпели. Также в группе приема метформина XR продемонстрировано снижение уровня глюкозы на 4,6% (p=0,009), гликированного гемоглобина — на 3,3% (p=0,047), инсулина — на 12,5% (p=0,024) и индексов инсулинорезистентности: HOMA-IR — на 19,8% (p=0,009), FIRI — на 19,8% (p=0,009). У пациентов из группы В, напротив, наблюдалось повышение уровня инсулина плазмы натощак на 33,6% (p=0,035), с увеличением значений индексов HOMA-IR на 27,4% (p=0,026) и FIRI на 26,9% (p=0,025). Динамика параметров ультразвуковой липометрии наблюдалась только в группе А: толщина предбрюшинного жира снизилась на 14,5% (p<0,0001), толщина подкожного уменьшилась на 12,3% (p<0,0001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО прием метформина XR 1000–1500 мг/сут в течение 6 месяцев на фоне оптимальной базовой терапии ХСН был ассоциирован со снижением количества как подкожного, так и предбрюшинного жира, а также оказал благоприятное воздействие на параметры метаболизма глюкозы по сравнению с группой контроля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метформин XR; хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; предиабет; абдоминальное ожирение; ультразвуковая липометрия; подкожная жировая ткань; предбрюшинная жировая ткань; HOMA-IR; FIRI.

EXTENDED-RELEASE METFORMIN IN PATIENTS WITH PREDIABETES, CHRONIC HEART FAILURE AND ABDOMINAL OBESITY IN LIGHT OF THE EFFECT ON FAT DEPOT COMPARTMENTS AND GLUCOSE METABOLISM PARAMETERS

© Oksana V. Tsygankova^{1,2}, Natalia E. Apartseva^{2*}, Lyudmila D. Latyntseva², Andrew N. Ryabikov^{1,2}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Considering the role of visceral adipose tissue deposition in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and the positive effect of metformin on weight loss, the effect of this drug on adipose tissue compartments in patients with HFpEF is interest.

AIM: To study the effect of extended-release metformin (XR) on various fat depots and parameters of insulin-glucose homeostasis in patients with HFpEF, prediabetes and abdominal obesity (AO).



MATERIALS AND METHODS: Study design: single-center, open-ended, randomized, prospective, controlled. The registration numbers of the study in the NARNIS register RNI.25.004. The study included 64 people (50% men, median age 58 [55.25; 59.75] years) with HFpEF, prediabetes and AO. All patients (groups A and B) received optimal HFpEF therapy. In group A (n=32), metformin XR 1000–1500 mg/day was additionally prescribed. All patients underwent general clinical examination, calculation of insulin resistance indices, ultrasound lipometry to determine the thickness of epicardial, preperitoneal and subcutaneous fat initially and after 6 months.

RESULTS: In group A patients, there was a decrease in waist circumference by 0.9% ($p=0.002$), hip circumference by 1.25% ($p=0.001$), body weight by 4.7% ($p<0.0001$), body mass index by 1.8% ($p=0.001$) compared with baseline. In the control group, the anthropometric parameters of the dynamics did not change. Also, in the metformin XR group, glucose levels decreased by 4.6% ($p=0.009$), glycated hemoglobin by 3.3% ($p=0.047$), insulin by 12.5% ($p=0.024$) and insulin resistance indices: HOMA-IR by 19.8% ($p=0.009$), FIRI by 19.8% ($p=0.009$). In contrast, patients from group B had an increase in fasting plasma insulin levels by 33.6% ($p=0.035$), with an increase in HOMA-IR indices by 27.4% ($p=0.026$) and FIRI by 26.9% ($p=0.025$). The dynamics of ultrasound lipometry parameters was observed only in group A: the thickness of the preperitoneal fat decreased by 14.5% ($p<0.0001$), the thickness of the subcutaneous fat decreased by 12.3% ($p<0.0001$).

CONCLUSION: In patients with prediabetes, HFpEF and AO, taking metformin XR 1000-1500 mg/day for 6 months against the background of optimal basic HFpEF therapy was associated with a decrease in subcutaneous and preperitoneal fat, also had a beneficial effect on glucose metabolism parameters compared with the control group.

KEYWORDS: metformin XR; heart failure with preserved ejection fraction; prediabetes; abdominal obesity; ultrasonic lipometry; subcutaneous adipose tissue; preperitoneal adipose tissue; HOMA-IR; FIRI.

ОБОСНОВАНИЕ

Инсулинорезистентность (ИР), с одной стороны, является основой ассоциации абдоминального ожирения и нарушений углеводного обмена, с другой — обуславливает развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–3]. В целом, ИР способствует возникновению ССЗ посредством множества независимых механизмов, в том числе увеличения висцерального жирового компартмента, акселерации атерогенеза, дисбаланса уровней половых гормонов, увеличения мышечной массы и размеров левого желудочка (ЛЖ) с последующим формированием диастолической дисфункции и развитием хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), являющейся наиболее частой формой этого заболевания [3, 4].

Толщина эпикардальной жировой ткани (ЖТ) как висцерального жирового компартмента и маркера кардиометаболического неблагополучия в настоящее время широко изучается с позиций рисков развития ХСН [5, 6]. Другим метаболически активным представителем висцерального жира является предбрюшинный, роль которого в развитии ССЗ остается неоднозначной [7, 8]. Эффекты метформина на жировые депо у пациентов с ожирением, предиабетом и ХСНсФВ практически не изучены.

По сравнению с ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) должное лечение сопутствующих заболеваний у больных ХСНсФВ может оказывать прогноз-модифицирующее действие [9]. Можно предположить, что у пациентов с предиабетом и ХСНсФВ коррекция ИР как патогенетического фактора нарушения метаболизма глюкозы и ССЗ улучшит не только показатели обменных процессов, но и в дальнейшем функцию миокарда. Метформин — инсулиносенситайзер с широким спектром благоприятных кардиоренометаболических эффектов [10], в настоящее время является единственным зарегистрированным на территории Российской Федерации лекарственным средством для терапии предиабета [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние метформина пролонгированного действия (XR) на различные жировые депо и параметры метаболизма глюкозы у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн исследования: одноцентровое, открытое, рандомизированное, проспективное, контролируемое. Регистрационный номер исследования «Эффективность и безопасность применения метформина пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, ХСН и АО (PredMet)» в регистре НАРНИС РНИ.25.004. Схема дизайна исследования представлена на рис. 1. После прохождения этапа скрининга (визит 0) для пациентов, включенных в исследование, проходил вводный период (4 недели), во время которого все пациенты принимали метформин XR (Глюкофаж® Лонг, Мерк Хелскеа КГаА, Германия / ООО «Нанолек», Россия) с оценкой его переносимости. После завершения вводного периода произведена процедура рандомизации с выделением группы А (n=32, продолжившие прием метформина XR на фоне стандартной терапии ХСНсФВ) и группа В (n=32, контрольная группа, принимающая стандартную терапию ХСНсФВ). Основной период исследования продолжался 52 недели с оценкой клинических, лабораторных и инструментальных данных на 24 неделе (визит 2) и 52 неделе (визит 3).

Критерии соответствия

Критерии включения

1. Пациенты мужского или женского пола в возрасте 45–60 лет включительно.
2. Предиабет, который определяется как нарушение гликемии натощак (глюкоза венозной плазмы 6,1–6,9 ммоль/л) и/или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза венозной плазмы 7,8–11,0 ммоль/л).

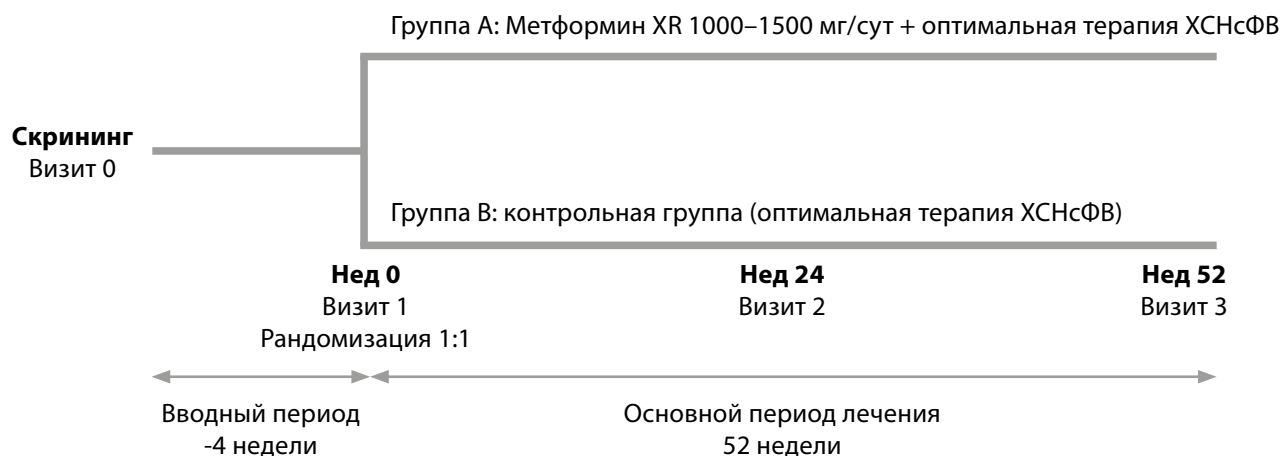


Рисунок 1. Схема дизайна исследования.

Примечание. ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

- через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста и/или уровень HbA_{1c} 6,0–6,4%) [11].
3. ХСН I–III функционального класса (ФК) по NYHA [12], установленная в течение минимум 3 месяцев до скрининга.
 4. Фракция выброса ЛЖ $\geq 50\%$ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в период скрининга или в течение 12 месяцев до него.
 5. Структурные поражения сердца — расширение левого предсердия (ЛП)* или гипертрофия ЛЖ[^] (* определяется по крайней мере одним из следующих значений: ширина (диаметр) ЛП $\geq 3,8$ см или длина ЛП $\geq 5,0$ см, или площадь ЛП ≥ 20 см², или объем ЛП ≥ 55 мл, или индекс объема ЛП ≥ 29 мл/м²; [^] определяется при индексе массы миокарда ЛЖ для мужчин > 50 г/м^{2,7}, для женщин > 47 г/м^{2,7} или толщине межжелудочковой перегородки или задней стенки ЛЖ $\geq 1,1$ см), подтвержденные результатами ЭхоКГ в период скрининга или в течение 12 месяцев до начала участия в исследовании.
 6. Уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) ≥ 125 пг/мл.
 7. АО (окружность талии (ОТ) > 80 см для женщин и > 94 см для мужчин).
 8. Прием оптимальной фармакотерапии по поводу ХСН [12] и артериальной гипертензии в течение минимум 3 месяцев до скрининга.

Критерии не включения/исключения

1. Непереносимость метформина.
2. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 45 мл/мин/1,73 м².
3. Эндокринопатии, помимо предиабета.
4. Фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистые события в анамнезе.
5. Симптомы острой декомпенсации ХСН в течение 3 последних месяцев и на момент участия в исследовании.
6. Прием сахароснижающих препаратов, биологически активных добавок, препаратов для лечения ожирения в течение последних 6 месяцев и на момент участия в исследовании.

С подробным описанием критериев включения и не включения/исключения можно ознакомиться по ссылке [13].

Условия проведения

Исследование проведено на базе НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Продолжительность исследования

В декабре 2021 г. включен в исследование первый пациент, в феврале 2023 г. получено информированное согласие последнего включенного в исследование пациента. В данной статье описывается 28-недельный сегмент наблюдения за пациентами (визиты 1 и 2).

Описание медицинского вмешательства

Стартовая доза метформина XR во вводном периоде составляла 750 мг один раз в сутки, в случае переносимости — с ее повышением через 2 недели до 1500 мг в сутки (2 таблетки по 750 мг один раз в сутки) в течение следующих 2 недель вводного периода. В случае непереносимости до рандомизации доза препарата снижалась до 1000 мг в сутки. После рандомизации пациенты, включенные в группу А, получали стандартное лечение ХСНсФВ, согласно Российским клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 г. [12] + метформин XR в дозе 1500 мг в сутки. В случае непереносимости доза препарата снижалась до 1000 мг в сутки. Пациенты группы В получали стандартную терапию ХСНсФВ, согласно Российским клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 г. [12].

Методы

Пациентам на визите 1 и 2 проводилось общеклиническое обследование, стандартная антропометрия, тест 6-минутной ходьбы, лабораторные исследования (в том числе оценка состояния липидного профиля (общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) количественным методом, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывался по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛНП\ (ммоль/л) = \text{общий}\ ХС - ХС\ ЛВП - ТГ/2,2$), углеводного обмена (глюкоза и инсулин плазмы натощак, уровень гликированного гемоглобина), расчет индексов ИР (НОМА-IR=инсулин натощак (мкЕд/мл) $\times$ глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5 ($\geq 2,7$ —

свидетельствует о наличии ИР); FIRI=инсулин натощак (мкЕд/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л)/25 ($\geq 2,7$ — свидетельствует о наличии ИР), индекса ТГ/глюкоза= $\ln$ [ТГ (мг/дл) x глюкоза плазмы натощак (мг/дл)/2] (общепринятые значения, характерные для ИР, отсутствуют); индекса ТГ/ХС ЛВП=ТГ (ммоль/л) / ХС ЛВП (ммоль/л), (общепринятые значения, характерные для ИР, отсутствуют)). рСКФ вычислялась по формуле CKD-EPI. На визите 1 и 2 проведена ультразвуковая липометрия эпикардального жира (аппарат GE Vivid E95) в конце систолы с использованием эпигастрального доступа [14], а также толщины подкожной и предбрюшинной ЖТ по оригинальной методике, прошедшей валидизацию на популяционном и клиническом уровнях [15, 16].

Статистический анализ

Расчет размера выборки

Согласно результатам исследования MET-REMODEL [17], которое характеризуется аналогичным дизайном и первичной конечной точкой в виде изменения массы миокарда ЛЖ, индексированной к росту пациента (ИММЛЖ), по сравнению с исходным значением изменения величины ИММЛЖ в группе плацебо составило $-1,29 \pm 2,67$ г/м^{1,7}, в группе получения метформина $-3,12 \pm 1,95$ г/м^{1,7}. Для уровня альфа = 5%, уровня бета = 80% расчетное число пациентов в группе составило 27 пациентов. Общее количество рандомизированных пациентов, включая выбывших из исследования (15%) — $54/(1-0,15) = 64$.

Статистическая обработка данных

Данные обработаны с помощью программы SPSS Statistics for Windows, версия 20.0 (SPSS Inc., США). Исходя из отличного от нормального распределения изучаемых переменных, оцененного по критерию Колмогорова-Смирнова, описание количественных признаков представлено в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3]. Критерий Манна-Уитни использовался для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку, Т-критерий Уилкоксона и критерий Мак-Немара —

для связанных значений. Сравнение групп по частотам выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. Статистическая значимость была установлена при значении $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании Этического комитета НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол №48 от 08.06.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты групп А и В соответственно исходно не отличались по возрасту (58,00 [56,00; 60,00] и 57,00 [54,00; 59,00] лет, $p=0,079$), полу (в каждой группе 50% мужчин), ФК ХСН по NYHA (наибольшее число пациентов с II ФК — 56,3 и 53,1% соответственно, $p=0,999$), значениям NT-proBNP (134,00 [128,00; 386,00] и 130,50 [126,25; 200,50] пг/мл, $p=0,353$), статусу курения, индексу массы тела (ИМТ) (34,80 [32,88; 40,32] и 33,55 [30,28; 37,57] кг/м², $p=0,519$), изучаемым характеристикам инсулин-глюкозного гомеостаза и ультразвуковой липометрии. Все рандомизированные участники имели АГ (цифры систолического и диастолического АД, частота сердечных сокращений (ЧСС) между группами также не различались). Исходно нарушенная толерантность к глюкозе зарегистрирована у 19 пациентов (59,4%) в группе А, у 17 пациентов (53,1%) в группе В, $p=0,614$, а нарушенная гликемия натощак у 13 пациентов (40,6%) в группе А и 15 пациентов (46,9%) в группе В, $p=0,316$. Ожирение, определенное по ИМТ, имели 28 пациентов (87,5%) в группе А и 26 пациентов (81,3%) в группе В, $p=0,491$. В том числе ожирение 1 степени определено у 13 пациентов (40,6%) в группе А и у 12 (37,5%) в группе В ($p=0,798$), 2 степени — у 6 (18,8%) и у 8 человек (25%) ($p=0,545$), а 3 степени — у 9 (28,1%) и у 6 пациентов (18,75%) соответственно ($p=0,376$). Средняя доза метформина в вводном периоде в группе А составила 1469 мг/сут, в группе В — 1453 мг/сут, $p=0,644$. Структура кардиологической терапии у пациентов обеих групп отражена на рис. 2.

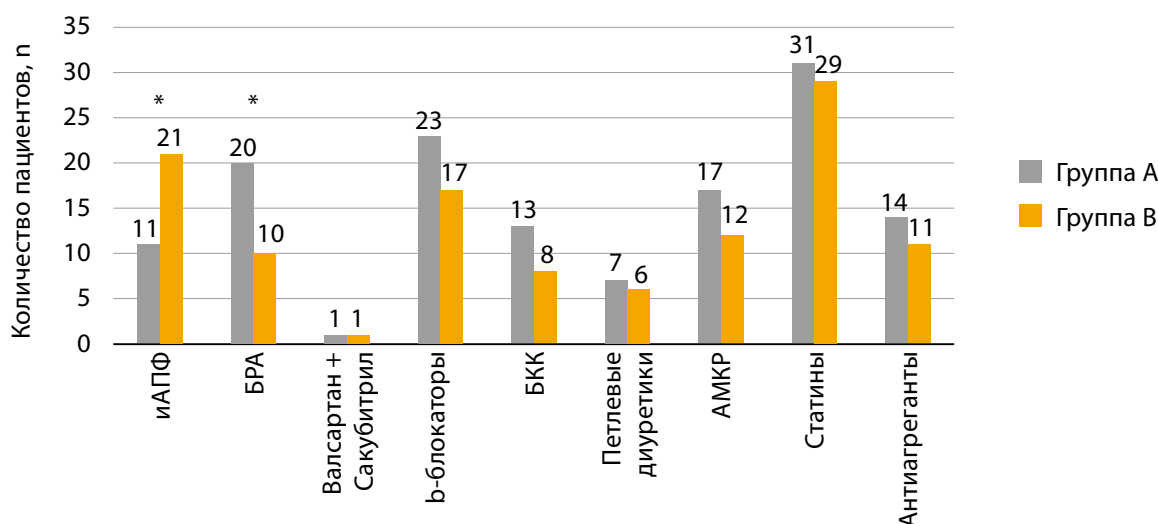


Рисунок 2. Структура получаемой терапии у рандомизированных пациентов.

Примечание. иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК — блокаторы кальциевых каналов; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; * — $p < 0,05$ между группами А и В.

В основном периоде наблюдения пять пациентов соответствовали критериям исключения: у 3 зарегистрирован сахарный диабет 2 типа (СД2), у 1 развился ишемический инсульт, 1 пациент отозвал согласие на участие в исследовании. В общей сложности в анализ на 24 неделе (визит 2) вошло 59 пациентов: 31 в группе А и 28 в группе В.

На визите 2 в обеих группах не зафиксирована динамика ФК ХСН по NYHA. Однако у пациентов, получавших метформин XR в течение 6 месяцев на фоне стандартной терапии ХСН, было зарегистрировано снижение следующих параметров: ОТ — на 0,9% ($p=0,002$), окружности бедер (ОБ) — на 1,25% ($p=0,001$), массы тела — на 4,7% ($p<0,0001$), ИМТ — на 1,8% ($p=0,001$), а также ЧСС — на 8,1% ($p=0,003$) по сравнению с исходными значениями (табл. 1). Были получены следующие величины изменений показателей на визитах 1 и 2: Δ ОТ в группе А = -1,5 [-3,0; 0,1] см, в группе В = 1,0 [-1,75; 2,0] см, $p=0,008$; Δ ОБ в группе А = -1,2 [-2,5; -1,0] см, в группе В = 0,5 [-1,5; 2,0] см, $p=0,006$; Δ массы тела в группе А = -1,8 [-4,00; -0,60] кг, в группе В = -0,5 [-2,7; 1,8] кг, $p=0,045$; Δ ИМТ в группе А = -0,62 [-1,32; -0,18] кг/м², в группе В = -0,17 [-0,86; 0,58] кг/м², $p=0,040$; Δ ЧСС в группе А = -3,0 [-14,0; -1,0] в мин, в группе В 2,0 [-10,5; 5,0] в мин, $p=0,026$. В группе В «контроль» антропометрические и гемодинамические параметры между визитами 1 и 2 не различались.

Анализ динамики лабораторных показателей относительно исходных значений через 6 месяцев в груп-

пе А продемонстрировал значимое снижение уровня глюкозы на 4,6% (-0,20 [-0,50; 0,10] ммоль/л, $p=0,009$, гликированного гемоглобина — на 3,3% ($p=0,047$), инсулина — на 12,5% ($p=0,024$) и следующих исследуемых индексов ИР: HOMA-IR — на 19,8% ($p=0,009$); FIRI — на 19,8% ($p=0,009$) (табл. 2). Напротив, у пациентов из группы «контроль» наблюдалось повышение уровня инсулина сыворотки крови натощак на 33,6% ($p=0,035$) с увеличением значений индексов ИР HOMA-IR на 27,4% ($p=0,026$) и FIRI на 26,9% ($p=0,025$). Были получены следующие величины изменений показателей инсулин-глюкозного гомеостаза на визитах 1 и 2: Δ глюкозы в группе А = -0,20 [-0,50; 0,10] ммоль/л, в группе В = 0,1 [-1,8; 0,35] ммоль/л, $p=0,005$; Δ гликированного гемоглобина в группе А = -0,20 [-0,40; 0,10] %, в группе В = 0,1 [-0,1; 0,2]%, $p=0,007$; Δ инсулина в группе А = -1,80 [-5,60; 1,00] мкЕд/мл, в группе В = 1,75 [-0,73; 4,3] мкЕд/мл, $p=0,002$; Δ HOMA-IR в группе А = -0,53 [-1,30; 0,07], в группе В = 0,65 [-0,22; 1,31], $p=0,001$; Δ FIRI в группе А = -0,47 [-1,17; 0,06], в группе В 0,59 [-0,20; 1,18], $p=0,001$.

Изменения параметров ультразвуковой липометрии по сравнению с исходными значениями наблюдались только в группе пациентов, принимающих метформин XR: толщина и площадь предбрюшинного жира снизились на 14,5 и 21,3% ($p<0,0001$) соответственно, толщина подкожного жира уменьшилась на 12,3% ($p<0,0001$); выявлена тенденция к уменьшению толщины эпикардального жирового депо на 11,4% ($p=0,065$) (табл. 3).

Таблица 1. Антропометрические и гемодинамические параметры у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 2

Показатель Me (Q1; Q3)	Группа А («метформин»), n=31		P ₁	Группа В («контроль»), n=28		P ₂	P ₃
	Визит 1	Визит 2		Визит 1	Визит 2		
Окружность талии, см	114 [104; 121]	113 [102,5; 118]	0,002	111 [104,5; 116,3]	111 [105,3; 115,9]	0,523	0,699
Окружность бедер, см	120 [112; 126]	118,5 [111; 124]	0,001	114 [107,3; 121]	116 [107,5; 122,3]	0,394	0,284
Соотношение окружности талии и окружности бедер	0,93 [0,90; 1,01]	0,94 [0,89; 0,98]	0,624	0,96 [0,91; 1,03]	0,95 [0,90; 1,02]	0,982	0,452
Масса тела, кг	103,2 [87,8; 116]	98,4 [90,1; 111]	<0,0001	101,6 [88,1; 114]	102,1 [88,5; 111,8]	0,428	0,952
ИМТ, кг/м ²	34,9 [33; 40,4]	34,3 [32,4; 38,5]	0,001	33,5 [30; 37,6]	33 [30,4; 39,3]	0,414	0,387
САД, мм рт.ст.	130 [122; 144]	131 [160; 138]	0,860	138 [129; 142]	134,5 [124,3; 143]	0,094	0,643
ДАД, мм рт.ст.	84 [74; 90]	78 [75; 84]	0,203	83,5 [75,8; 90]	83,5 [74,5; 88]	0,291	0,312
ЧСС, уд/мин	74 [65; 88]	68 [62; 76]	0,003	68,5 [64,5; 75,3]	68,5 [64,3; 73,8]	0,639	0,676
ФК ХСН по NYHA, n (%):							
I ФК	9 (29,0)	13 (41,9)	0,375	9 (32,1)	11 (39,3)	0,625	0,836
II ФК	18 (58,1)	17 (54,8)	1,000	16 (57,1)	15 (53,6)	1,000	0,922
III ФК	4 (12,9)	1 (3,2)	0,375	3 (10,7)	2 (7,1)	1,000	0,494

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NYHA — New York Heart Association; P₁ — значимость для разницы показателя на визитах 1 и 2 в группе А; P₂ — значимость для разницы показателя на визитах 1 и 2 в группе В; P₃ — значимость для разницы показателя на визите 2 между группами А и В.

Таблица 2. Лабораторные параметры у пациентов с ХСНсФВ, преддиабетом и абдоминальным ожирением, оцененные на визитах 1 и 2

Показатель Me (Q1; Q3)	Группа А («метформин»), n=31		p ₁	Группа В («контроль»), n=28		p ₂	p ₃
	Визит 1	Визит 2		Визит 1	Визит 2		
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	68 [63,3; 80,7]	64,2 [60,6; 74,0]	0,050	72,3 [65,0; 78,1]	72,3 [63,9; 77,7]	0,838	0,057
Общий холестерин, ммоль/л	4,31 [3,50; 4,80]	4,37 [3,63; 5,24]	0,367	4,33 [3,87; 4,99]	4,68 [3,89; 5,03]	0,219	0,476
ТГ, ммоль/л	1,50 [1,06; 2,00]	1,49 [1,20; 1,90]	0,666	1,40 [1,14; 1,70]	1,51 [0,88; 1,86]	0,638	0,331
ХС ЛВП, ммоль/л	1,41 [1,07; 1,61]	1,34 [1,08; 1,58]	0,617	1,41 [1,15; 1,80]	1,49 [1,23; 1,89]	0,449	0,169
ХС ЛНП, ммоль/л	2,02 [1,58; 2,69]	2,18 [1,67; 2,64]	0,120	2,10 [1,79; 2,72]	2,35 [1,92; 2,77]	0,195	0,452
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,50 [6,20; 6,60]	6,20 [6,10; 6,40]	0,009	6,25 [5,65; 6,70]	6,30 [6,00; 6,58]	0,328	0,265
Инсулин натощак, мкЕд/мл	12,0 [8,50; 19,7]	10,5 [8,80; 17,9]	0,024	10,6 [8,93; 19,8]	14,1 [9,83; 23,23]	0,035	0,149
Индекс HOMA-IR	3,60 [2,38; 5,60]	2,89 [2,47; 4,90]	0,009	2,96 [2,45; 5,57]	3,77 [2,87; 6,15]	0,026	0,154
Индекс FIRI	3,24 [2,14; 5,04]	2,60 [2,23; 4,41]	0,009	2,67 [2,21; 5,02]	3,39 [2,58; 5,53]	0,026	0,154
Индекс ТГ/глюкоза	8,97 [8,58; 9,33]	9,00 [8,66; 9,19]	0,217	8,83 [8,49; 9,18]	8,83 [8,27; 9,21]	0,649	0,404
Индекс ТГ/ХС ЛВП	1,44 [0,78; 1,97]	1,20 [0,93; 1,78]	0,203	0,94 [0,72; 1,50]	0,87 [0,63; 1,79]	0,964	0,242
HbA _{1c} , %	6,10 [5,70; 6,30]	5,90 [5,80; 6,00]	0,047	5,90 [5,70; 6,30]	6,10 [5,83; 6,28]	0,153	0,030

Примечание. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТГ — триглицериды; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; p₁ — значимость для разницы показателя на визитах 1 и 2 в группе А; p₂ — значимость для разницы показателя на визитах 1 и 2 в группе В; p₃ — значимость для разницы показателя на визите 2 между группами А и В.

Таблица 3. Параметры ультразвуковой липометрии у пациентов групп А и В, оцененные на визитах 1 и 2

Показатель Me (Q1; Q3)	Группа А («метформин»), n=31		p ₁	Группа В («контроль»), n=28		p ₂	p ₃
	Визит 1	Визит 2		Визит 1	Визит 2		
Толщина эпикардального жира, мм	9,85 [7,50; 11,7]	8,73 [7,50; 11,6]	0,065	8,70 [6,50; 9,70]	9,30 [7,20; 11,3]	0,050	0,749
Толщина предбрюшинного жира, мм	16,6 [14,3; 21,0]	14,2 [11,9; 17,3]	<0,0001	17,5 [14,5; 21,0]	16,2 [13,3; 22,9]	0,649	0,165
Ширина предбрюшинного жира, мм	85,9 [73,6; 93,7]	83,6 [76,4; 93,2]	0,891	85,5 [66,6; 99,6]	86,1 [70,2; 92,2]	0,570	0,779
Площадь предбрюшинного жира, см ²	10,8 [7,49; 13,2]	8,47 [6,07; 11,4]	<0,0001	9,95 [7,80; 15,5]	9,12 [7,43; 14,5]	0,219	0,271
Толщина подкожного жира, мм	18,7 [13,4; 22,6]	16,4 [12,6; 20,7]	<0,0001	16,7 [11,3; 20,8]	16,5 [12,9; 21,1]	0,624	0,808

Примечание. p₁ — значимость для разницы показателя на визитах 1 и 2 в группе А; p₂ — значимость для разницы показателя на визитах 1 и 2 в группе В; p₃ — значимость для разницы показателя на визите 2 между группами А и В.

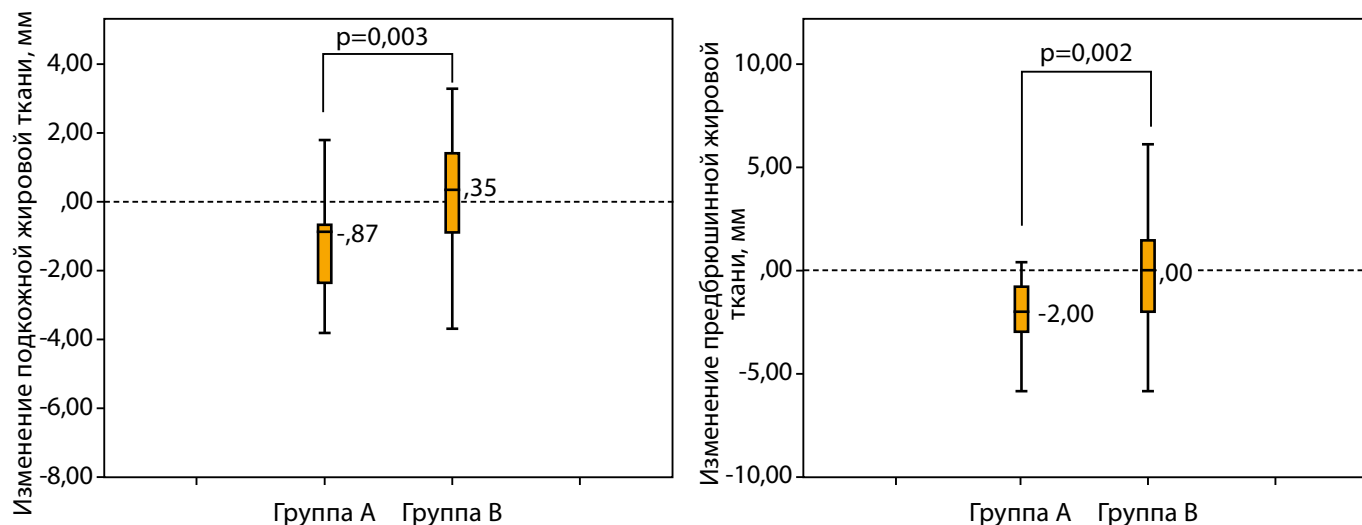


Рисунок 3. Сравнение межгрупповой разницы (группы А и В) изменений толщины подкожной и предбрюшинной жировой ткани между визитами 1 и 2.

В группе А толщина подкожной ЖТ через 6 месяцев уменьшилась на $-0,87$ $[-2,50; -0,62]$ мм, в контроле — на $0,35$ $[-0,90; 1,48]$ мм, $p=0,003$ для межгрупповой разницы, аналогичную динамику в группе А претерпела толщина предбрюшинной ЖТ — снизилась на $-2,00$ $[-3,10; -0,80]$ мм по сравнению с контролем: $-0,01$ $[-2,10; 1,48]$ мм, $p=0,002$ (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на отсутствие масштабных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, посвященных роли метформина у пациентов с СД2 и ХСНсФВ, на сегодня накоплено достаточно данных, подтверждающих протективную роль препарата у таких пациентов, основанную на ряде сложных, взаимодействующих разнонаправленных плейотропных эффектов [18–20]. Учитывая тот факт, что процессы, обеспечивающие поддержание эндотелиальной дисфункции и нарушение диастолической функции формируются уже на этапе ИР и предиабета [10, 21], имеются теоретические предпосылки для изучения эффектов коррекции ИР посредством приема метформина в рамках комплексной терапии ХСНсФВ и предиабета.

В нашем исследовании анализ динамики антропометрических параметров на фоне 6 месяцев приема метформина XR продемонстрировал его положительное влияние на все изучаемые показатели, за исключением соотношения ОТ/ОБ: уменьшение ОТ, ОБ, а также массы тела и ИМТ, в частности снижение массы тела к визиту 2 составило 4,7% по сравнению с исходными значениями. Напротив, в контрольной группе какой-либо динамики антропометрических параметров выявлено не было. Сравнить полученные нами данные с результатами других исследований у этой категории пациентов затруднительно, так как при доступном нам литературном поиске подобные работы найдены не были. Согласно наиболее значимому протоколу по изучению роли метформина немедленного высвобождения (IR) в профилактике СД2 — Diabetes Prevention Program (DPP) в группе лиц, принимавших метформин ($n=1073$) в дозе 850 мг 2 раза

в сутки, через 3 года наблюдения потеря массы тела составила $2,06 \pm 5,65\%$ [22], однако пациенты с ХСН отдельно не выделялись и не анализировались.

В недавно опубликованном исследовании MET-REMODEL (2018 г.), изучавшем влияние метформина XR в дозе 1000 мг 2 раза в день на гипертрофию миокарда ЛЖ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ИР и/или предиабетом ($n=63$), продемонстрирован регресс массы тела на 4 кг в течение 12 месяцев терапии по сравнению с исходным значением [17], без детализации по наличию у пациентов ХСН. В более раннем исследовании CAMERA (2014 г.) для пациентов с недиабетическим уровнем глюкозы, имеющих ИБС, АО и принимающих статины, в группе метформина IR ($n=86$, из них 9 пациентов имели ХСН I-II ФК NYHA) при приеме препарата по 850 мг 2 раза в день в течение 18 месяцев было продемонстрировано уменьшение массы тела на 3,2 кг, а также ИМТ, ОТ ($p<0,0001$ для всех параметров) по сравнению с приемом плацебо [23].

Несмотря на в целом благоприятный профиль безопасности и переносимости, метформин остается неоднозначным препаратом для снижения массы тела и не рекомендуется в качестве терапии ожирения. В настоящее время воздействие метформина на центральную гипоталамическую сигнализацию с регуляцией аппетита модуляция секреции инкретинов и изменение микробиома кишечника привлекают исследователей как потенциальные механизмы благоприятного воздействия препарата на массу тела [24].

Интересной находкой нашей работы было зарегистрированное в группе А на визите 2 снижение ЧСС по сравнению с исходным уровнем (табл. 1). Когортное исследование CIMT (2020 г.), включавшее 412 пациентов с СД2, не выявило влияния метформина IR на ЧСС [25]. Кроме того, результаты некоторых исследований показывают увеличение ЧСС при приеме метформина IR [26, 27]. В то же время, с учетом положительной ассоциации ИМТ с ЧСС покоя, выявленной в многочисленных исследованиях [28, 29], можно предположить, что снижение ЧСС в группе терапии метформином можно объяснить редукцией веса, поскольку доза пульсурежающих препаратов

у участников исследования не изменялась в течение периода наблюдения.

К ожидаемым эффектам следует отнести зафиксированное нами снижение уровней глюкозы плазмы крови, HbA_{1c} , инсулина и индексов HOMA-IR и FIRI в группе тех, кто принимал метформин в течение полугода. В контроле, напротив, имело место увеличение базального уровня инсулина плазмы и двух из изучаемых индексов IP (HOMA-IR и FIRI). В то же время содружественная однонаправленная реакция показателей инсулиноглюкозного гомеостаза, в том числе стойкого характера, на фоне терапии метформином у разных категорий пациентов наблюдалась не всегда. В процитированном ранее исследовании MET-REMODEL после 12 месяцев приема метформина IR было выявлено изолированное снижение уровня глюкозы плазмы ($p=0,009$), изменения со стороны других гликемических параметров, таких как инсулин натощак, HbA_{1c} и индекс FIRI, отсутствовали, что может быть связано с включением в исследование не только пациентов с предиабетом, но и с наличием IP [17].

В упоминавшейся выше работе CAMERA, включавшей пациентов с IP и предиабетом, было продемонстрировано снижение HbA_{1c} ($p<0,0001$), концентрации инсулина натощак ($p=0,0047$) и индекса HOMA-IR ($p=0,0025$) в группе метформина IR (850 мг 2 раза в день в течение 18 месяцев) по сравнению с плацебо, в то же время не было обнаружено существенной разницы для глюкозы плазмы натощак ($p=0,064$) [23]. В многогрупповом исследовании PRE-D по истечении 13 недель в группах приема дапаглифлозина, метформина и регулярных интервальных упражнений наблюдалось среднее значимое снижение уровня HbA_{1c} на 0,1% по сравнению с контрольной группой (стандартное изменение образа жизни). Через 26 недель HbA_{1c} вернулся к исходному уровню во всех группах наблюдения [30]. Регресс гиперинсулинемии натощак в группах метформина и дапаглифлозина, напротив, носил стойкий характер, составив 20–24% через 13 и 26 недель наблюдения. В этой связи представляется значимой динамика характеристик инсулиноглюкозного гомеостаза через 52 недели приема метформина XR в рамках проводимого нами протокола PredMet. В то же время необходимо упомянуть, что у пациентов с ХСН-ФВ уровни гликемии не играют существенной роли для сердечно-сосудистого прогноза [31], а для пациентов с ХСН-ФВ этот вопрос в больших рандомизированных клинических исследованиях не изучался.

Отдельный интерес представляет влияние метформина и особенно его пролонгированной формы на различные компартменты жировых депо. В упомянутом выше исследовании MET-REMODEL терапия метформином XR уменьшила толщину подкожного жира, измеренную с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости, на 8,8%, но не оказала эффекта на толщину висцеральной ЖТ (для оценки локализованного объема висцеральной ЖТ в качестве анатомических границ использовались верхняя часть межпозвоночного диска L3 и основание межпозвоночного диска L5) [17]. В то же время в исследовании CAMERA с участием лиц, не страдающих СД2, метформин IR значительно снижал все изучаемые показатели ожирения, в том числе жировые отложения (без разделения по жировым депо) по данным биоимпедансометрии [23].

Таким образом, существует гетерогенность влияния препарата на отдельные жировые депо в разных исследованиях и у разных категорий пациентов [32, 33]. Эффекты метформина на висцеральную ЖТ у лиц, не страдающих диабетом, ранее подробно практически не изучались. Новым высокоинформативным, доступным методом оценки представительства висцеральной ЖТ является измерение параметров премезентериального жира по авторской запатентованной методике, которая использовалась в нашем исследовании у пациентов с ХСН-ФВ, АО и предиабетом. Нами показано, что прием метформина XR сопровождался уменьшением как подкожной, так и предбрюшинной ЖТ (ее толщины и площади), относящейся к висцеральному компартменту. Ранее уменьшение премезентериальной ЖТ при приеме метформина IR показано на модели крыс с неалкогольной жировой болезнью печени, обусловленной диетой с высоким содержанием жиров [34]. Результаты исследования Tokubuchi I. и соавт. (2017 г.) продемонстрировали, что прием метформина сопровождался повышением регуляции разобщающего белка 1 (UCP1, термогенина) в бурой ЖТ и разобщающего белка 1 (UCP3) в скелетной мускулатуре, непосредственно участвующих в процессе адаптивного термогенеза. Данный механизм может быть связан с редукцией висцерального жирового депо на фоне приема метформина [35].

Значительное внимание в настоящее время уделяется увеличению количества эпикардиальной ЖТ как воспроизводимому, легко измеряемому доказанному предиктору ССЗ [36] и потенциальной цели в терапии ХСН-ФВ [37, 38]. В исследовании Ziyrek M. и соавт. (2019 г.) показана эффективность монотерапии метформином у пациентов с впервые выявленным СД2 ($n=40$) в плане редукции толщины эпикардиальной ЖТ, измеренной при эхокардиографии ($5,07\pm 1,33$ мм и $4,76\pm 1,32$ мм через 3 месяца; $p<0,001$) [38]. В нашем исследовании в группе приема метформина спустя 6 месяцев приема препарата продемонстрирована лишь тенденция к уменьшению данного висцерального жирового депо, оцененного при ультразвуковой липометрии. Возможно, что для оценки его динамики у пациентов с ХСН-ФВ, АО и предиабетом требуется более длительный период наблюдения или методы с более высокой разрешающей способностью, например, МРТ сердца. В рамках проводимого нами исследования запланировано проведение МРТ-оценки толщины эпикардиального жира через 12 месяцев терапии метформином XR.

Ограничения исследования

Исследование PredMet одноцентровое, без использования плацебо, без стандартизации терапии ХСН-ФВ у пациентов сравниваемых групп и процедуры слежения пациентов и исследователей, с относительно небольшим числом включенных участников. Тем не менее это исследование является первым проспективным рандомизированным клиническим исследованием с адекватной мощностью, проводимым на сегодняшний день. Исследование имеет статистическую мощность только для одного исхода, оцененного как первичная конечная точка (изменение ИММЛЖ, измеренного при помощи МРТ сердца), и не имеет статистической мощности для выявления изменений в других вторичных точках исследования. Следовательно, выводы между групповы-

ми сравнениями по вторичным конечным точкам, скорее всего, носят исследовательский характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия метформином XR в течение 6 месяцев у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и абдоминальным ожирением на фоне оптимальной базовой терапии ХСН оказала благоприятный эффект не только в плане редукции массы тела, но и уменьшения абдоминального висцерального представительства ЖТ; значимо снизились показатели окружности талии и бедер, масса тела, ИМТ, толщина премезентериальной и подкожной ЖТ. Наряду с этим наблюдалась комплексная благоприятная модификация параметров метаболизма глюкозы и инсулина (снизились глюкоза и инсулин плазмы натощак, гликированный гемоглобин и индексы инсулинорезистентности НОМА-IR, FIRI) по сравнению с группой контроля, что позволяет предполагать благоприятный эффект препарата на течение ХСНсФВ при более длительном наблюдении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании Merck и частично государственного задания в рамках бюджетной темы, рег. № FWNR-2024-0004.

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

Участие авторов. Цыганкова О.В. — разработка концепции исследования, сбор и обработка научного материала, сбор литературного материала, написание текста; Апарцева Н.Е. — сбор и обработка научного материала, сбор литературного материала, написание текста; Латынцева Л.Д. — сбор и обработка научного материала, редактирование текста; Рябиков А.Н. — сбор и обработка научного материала, редактирование текста.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circ Res*. 2021;128(10):1487-1513. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318241>
- Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019;124(11):1598-1617. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313572>
- Hill MA, Yang Y, Zhang L, et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2021;119:154766. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154766>
- Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Взгляд на женщину // *Атеросклероз*. — 2014. — Т. 10. — №1. — С. 44-55. [Tsygankova OV, Nikolaev KYu, Fedorova EL, et al. Risk factors of cardiovascular diseases. Look at the woman. *Atherosclerosis*. 2014;10(1):44-55. (In Russ.)]
- Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(9):593-606. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>
- van Woerden G, van Veldhuisen DJ, Westenbrink BD, et al. Connecting epicardial adipose tissue and heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, management and modern perspectives. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(12):2238-2250. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.2741>
- Liu KH, Kong APS, Chan JCN, Wing WC. Sonographic Measurement of Mesenteric Fat Thickness Is a Better Predictor of Aortic Stiffness Compared With Conventional Obesity Indexes. *Ultrasound Med Biol*. 2023;49(2):599-606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2022.10.016>
- Zhang QH, Xie LH, Zhang HN, et al. Magnetic Resonance Imaging Assessment of Abdominal Ectopic Fat Deposition in Correlation With Cardiometabolic Risk Factors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:820023. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.820023>
- Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998-1005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.040>
- Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Веретюк В.В., и др. Инсулинорезистентность и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Патогенетические и терапевтические перекрестки // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №6. — С. 535-547. [Tsygankova OV, Evdokimova NE, Veretyuk VV, et al. Insulin resistance and heart failure with preserved ejection fraction. Pathogenetic and therapeutic crossroads. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):535-547. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12916>
- Российская ассоциация эндокринологов. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации 2022 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2
- Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №11. — С. 4083. [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
- Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Латынцева Л.Д. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне преддиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2023. — Т.7. — №1. — С. 22-29. [Tsygankova OV, Evdokimova NE, Lатынцева LD. Chronic heart failure with preserved ejection fraction amid prediabetes and abdominal obesity: fat depot compartments and cardiometabolic risk markers. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(1):22-29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29>
- Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике // *Российский кардиологический журнал*. — 2016. — Т.4. — С. 89-96. [Chumakova GA, Veselovskaya NG. Methods of visceral obesity assessment in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;4:89-96. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-89-96>
- Гулиев З.З., Рябиков А.Н., Малютина С.К., Стрыгин А.В. Ультразвуковая оценка липометрических показателей: валидизация с помощью МС-КТ // *Медицина и образование в Сибири*. — 2014. — Т. 3. — С. 55. [Guliev ZZ, Ryabikov AN, Malyutina SK, Strygin AV. Ultrasonic assessment of lipometric indicators: validation by means of MC-CT. *Medicine and Education in Siberia*. 2014;3:55 (In Russ.)]
- Рябиков А.Н., Малютина С.К., Гулиев З.З., Шахматов С.Г., и др. Способ диагностики метаболического синдрома путем ультразвуковой липометрии. Патент РФ на изобретение №2677526 C1, 17.01.2019. [Ryabikov AN, Malyutina SK, Guliev ZZ, Shakhmatov SG, et al. Method for diagnosing metabolic syndrome using ultrasound lipometry. Patent RUS №2677526 C1, 17.01.2019. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=I2PM&id=4072D320-2902-4627-A226-38AFB19FEFB6>. Ссылка активна на 10.05.2024.

17. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *Eur Heart J*. 2019;40(41):3409-3417. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz203>
18. Bajaj NS, Vaduganathan M. Using antimatter to uncover what matters: metformin effects on myocardial efficiency in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1638-1640. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.1856>
19. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, et al. Can metformin exert as an active drug on endothelial dysfunction in diabetic subjects? *Biomedicine*. 2020;9:3. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine9010003>
20. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. Effects of Metformin in Heart Failure: From Pathophysiological Rationale to Clinical Evidence. *Biomolecules*. 2021;11(12):1834. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11121834>
21. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk related to prediabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002560. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560>
22. Apolzan JW, Venditti EM, Edelstein SL, et al. Long-term weight loss with metformin or lifestyle intervention in the diabetes prevention program outcomes study. *Ann Intern Med*. 2019;170:682-690. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-1605>
23. Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(2):116-24. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70152-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70152-9)
24. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep*. 2019;8(2):156-164. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00335-3>
25. Hansen CS, Lundby-Christiansen L, Tarnow L, et al; CIMT study group. Metformin may adversely affect orthostatic blood pressure recovery in patients with type 2 diabetes: substudy from the placebo-controlled Copenhagen Insulin and Metformin Therapy (CIMT) trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):150. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01131-3>
26. Tomczyk R, Ociepa A, Kalka M, et al. Metformina, a zmiany ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca u szczupłych pacjentek z zespołem policystycznych jajników (PCOS) — doniesienie wstępne [Metformin and changes in blood pressure and heart rate in lean patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) — preliminary study]. *Przegl Lek*. 2015;72(6):302-5
27. Wu T, Trahair LG, Little TJ, et al. Effects of Vildagliptin and Metformin on Blood Pressure and Heart Rate Responses to Small Intestinal Glucose in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(5):702-705. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2391>
28. Kang SJ, Ha GC, Ko KJ. Association between resting heart rate, metabolic syndrome and cardiorespiratory fitness in Korean male adults. *J Exerc Sci Fit*. 2017;15(1):27-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2017.06.001>
29. Goorakani Y, Sedigh Rahimabadi M, Dehghan A, et al. Correlation of resting heart rate with anthropometric factors and serum biomarkers in a population-based study: Fasa PERSIAN cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):319. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01594-y>
30. Færch K, Blond MB, Bruhn L, et al. The effects of dapagliflozin, metformin or exercise on glycaemic variability in overweight or obese individuals with prediabetes (the PRE-D Trial): a multi-arm, randomised, controlled trial. *Diabetologia*. 2021;64(1):42-55. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05306-1>
31. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, et al. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J*. 2011;162(5):938-948.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.07.030>
32. Ziqubu K, Mazibuko-Mbeje SE, Mthembu SXH, et al. Anti-Obesity Effects of Metformin: A Scoping Review Evaluating the Feasibility of Brown Adipose Tissue as a Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2227. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032227>
33. Zsóri G, Illés D, Ivány E, et al. In New-Onset Diabetes Mellitus, Metformin Reduces Fat Accumulation in the Liver, But Not in the Pancreas or Pericardium. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019;17(5):289-295. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2018.0086>
34. Yasmin T, Rahman MM, Khan F, et al. Metformin treatment reverses high fat diet- induced non-alcoholic fatty liver diseases and dyslipidemia by stimulating multiple antioxidant and anti-inflammatory pathways. *Biochem Biophys Res*. 2021;28:101168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101168>
35. Tokubuchi I, Tajiri Y, Iwata S, et al. Beneficial effects of metformin on energy metabolism and visceral fat volume through a possible mechanism of fatty acid oxidation in human subjects and rats. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171293. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171293>
36. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al.; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-725. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1)
37. Shi YJ, Dong GJ, Guo M. Targeting epicardial adipose tissue: A potential therapeutic strategy for heart failure with preserved ejection fraction with type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2023;14(6):724-740. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i6.724>
38. Ziyrek M, Kahraman S, Ozdemir E, Dogan A. Metformin monotherapy significantly decreases epicardial adipose tissue thickness in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2019;38(6):419-423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.08.010>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Апарцева Наталья Евгеньевна**, аспирант [Natalia E. Apartseva, PhD student]; адрес: Россия, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1 B. Bogatkova street, 630089 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3772-1058>; Researcher ID: AAQ-2766-2021; Scopus Author ID: 57219415522; eLibrary SPIN: 6411-5230; e-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., профессор [Oksana V. Tsygankova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>; Researcher ID: AAZ-2192-2020; Scopus Author ID: 16835397600; eLibrary SPIN: 1817-4484; e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Латынцева Людмила Дмитриевна, к.м.н. [Lyudmila D. Latyntseva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1913-5231>; eLibrary SPIN: 8647-6536; e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Рябиков Андрей Николаевич, д.м.н., профессор [Andrew N. Ryabikov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9868-855X>; Researcher ID: AAD-8234-2022; Scopus Author ID: 6602252604; eLibrary SPIN: 3978-2103; e-mail: andrew_ryabikov@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Рябиков А.Н. Метформин пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением в свете влияния на компартменты жировых депо и параметры метаболизма глюкозы // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 357-367. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13189>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tsygankova OV, Apartseva NE, Latyntseva LD, Ryabikov AN. Extended-release metformin in patients with prediabetes, chronic heart failure and abdominal obesity in light of the effect on fat depot compartments and glucose metabolism parameters. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):357-367. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13189>

МЕСТО ГЛИКЛАЗИДА МВ В СОВРЕМЕННЫХ СТРАТЕГИЯХ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян*, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова, И.А. Кузина, А.О. Щетинина, Э.А. Эльмурзаева

Сеченовский Университет, Москва

Производные сульфонилмочевины (ПСМ) являются эффективным классом пероральных сахароснижающих препаратов, более 70 лет используемых в клинической практике. Несмотря на общий механизм действия, для представителей класса характерны значимые внутриклассовые отличия по сахароснижающей активности, безопасности и наличию внепанкреатических эффектов. В данном обзоре рассматриваются особенности гликлазида с модифицированным высвобождением (МВ), его отличия от других представителей класса ПСМ и место в современных рекомендациях по терапии сахарного диабета 2 типа (СД2). Гликлазид МВ относится к современным ПСМ 2 поколения с высокой сахароснижающей активностью, низким риском гипогликемии вследствие обратимого связывания с рецептором SUR1 и отсутствием влияния на E_{pac2} путь, в целом нейтральным влиянием на вес, имеет доказанные нефропротективные свойства и благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности, что позволяет выделять его среди представителей класса ПСМ. Международные и национальные клинические рекомендации отмечают место ПСМ при необходимости интенсификации сахароснижающей терапии и гликемического контроля у пациентов с СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гликлазид; сахарный диабет 2 типа; сульфонилмочевина; нефропротекция.

THE PLACE OF GLICLAZIDE MB IN MODERN TREATMENT STRATEGIES FOR PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Nina A. Petunina, Narine S. Martirosian*, Ekaterina V. Goncharova, Milena E. Telnova, Irina A. Kuzina, Anna O. Shchetinina, Elmira A. Elmurzaeva

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

Sulfonylurea (SU) are an effective class of oral hypoglycemic drugs that have been used in clinical practice for more than 70 years. Despite the common mechanism of action, members of the class have significant intraclass differences in hypoglycemic activity, safety, and the presence of extrapancreatic effects. This review examines the features of gliclazide modified release (MR), its differences from other representatives of the SU and its place in modern recommendations for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Gliclazide MR belongs to the modern 2nd generation SU with high hypoglycemic activity, low risk of hypoglycemia due to reversible binding to the SUR1 receptor and no effect on the E_{pac2} pathway, generally neutral effect on weight, proven nephroprotective properties and cardiovascular safety, which makes it possible to highlight it among representatives of the SU class. International and national clinical guidelines indicate the place of SU when it is necessary to intensify glucose-lowering therapy and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS: diabetes mellitus; sulfonylureas; gliclazide; nephroprotection.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) остается ведущей неинфекционной пандемией XXI века, характеризующейся неуклонным темпом роста заболеваемости во всем мире. В Российской Федерации, согласно данным Федерального регистра СД, за 2010–2022 гг. отмечается стабильный рост распространенности СД во всех возрастных группах, при этом более 50% пациентов имеют гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) $>7\%$ [1]. Основным медико-социальным значением некомпенсированного СД2 является высокий риск микро- и макрососудистых осложнений, ранней инвалидизации, сердечно-сосудистой смертности.

Клиническая инертность и поздняя интенсификация сахароснижающей терапии ассоциируются с высоким риском поздних осложнений СД [2]. Основополагающая роль раннего интенсивного гликемического контроля в снижении риска микро- и макрососудистых

осложнений СД была продемонстрирована еще в исследовании UKPDS, результаты которого были воспроизведены и в более поздних исследованиях. Наблюдательная часть исследования UKPDS впервые позволила выделить теорию «метаболической памяти» или «эффекта наследования» раннего интенсифицированного контроля с помощью инсулина или производных сульфонилмочевины (ПСМ) с момента дебюта [3]. В 2022 г. на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) были представлены результаты исследования UKPDS 88 со средним периодом наблюдения 44 года, подтвердившие полученные данные не только в снижении риска макрососудистых осложнений на 26% ($p<0,0001$), но и инфаркта миокарда на 15% ($p=0,0074$), смерти от любых причин на 11% ($p=0,0093$). При этом отсутствие интенсификации сахароснижающей терапии

и задержка в достижении гликемического контроля СД2 повышает долгосрочный риск осложнений и смертности. В исследовании The Diabetes & Aging Study недостижение уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$ в течение первого года после постановки диагноза СД2 ассоциировалось с необратимым долгосрочным риском микро- и макрососудистых осложнений, а уровень $HbA_{1c} \geq 7\%$ значимо увеличивал риск общей смертности [4]. Таким образом, ранний интенсивный гликемический контроль, особенно в первые 12 месяцев, критически важен для реализации эффекта метаболической памяти в будущем, снижения риска макрососудистых осложнений в краткосрочной перспективе и риска макрососудистых осложнений и смертности в долгосрочной перспективе [5].

Безусловно, учитывая патогенез СД2, сочетание инсулинорезистентности и дисфункции бета-клеток, сахароснижающая терапия должна быть многофакторной [6]. Современные рекомендации по лечению СД2 предполагают выделение основной доминирующей клинической проблемы, в первую очередь атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, хронической болезни почек (ХБП) и назначение новых классов препаратов с доказанной кардио-ренальной протекцией. Тем не менее большинство пациентов с СД2, особенно в дебюте, не имеют данных состояний, и лечение должно быть направлено на достижение целевого гликемического контроля. В клинических рекомендациях «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» также отмечен приоритет целевого контроля гликемии в качестве основы профилактики рисков хронических осложнений СД и необходимость своевременной интенсификации и ранней комбинированной сахароснижающей терапии в зависимости от целевого уровня гликированного гемоглобина [7]. Метформин в этих случаях остается препаратом первой линии в сочетании с изменением образа жизни. К препаратам второй линии — в числе прочих — относятся препараты ПСМ, более 70 лет использующиеся для терапии СД2. Несмотря на появление новых классов, ПСМ остаются одними из самых назначаемых препаратов второй линии. Большинство пациентов с СД2 уже на старте будут нуждаться в комбинированной сахароснижающей терапии с метформином или ранней интенсификации. При этом ПСМ, как прандиальный регулятор гликемии, могут обеспечить необходимый быстрый сахароснижающий эффект. Как метформин, так и ПСМ, относятся к препаратам с высоким сахароснижающим эффектом. Предпочтение следует отдавать современным и более безопасным представителям класса ПСМ 2 поколения, к которым относится оригинальный препарат гликлазида МВ (Диабетон МВ).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ В МОНОТЕРАПИИ И КОМБИНИРОВАННОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Препараты сульфонилмочевины продолжают занимать лидирующие позиции в рамках комбинированной терапии пациентов с СД2. Среди наиболее часто используемых схем комбинированной сахароснижающей терапии с ПСМ применяются препараты метформина (Мет), группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспор-

тера-2 (иНГЛТ-2), ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), тиазолидиндионов (ТЗД). Согласно данным Федерального регистра СД за период с 2010-го по 2022 гг., отмечается снижение использования ПСМ на 25,8% (с 69,0 до 43,2%). При этом, по результатам анализа одномоментного среза, на момент начала 2023 г. в монотерапии препараты ПСМ были вторыми по частоте назначения (22,4%), а в двойной комбинации самой назначаемой была классическая комбинация Мет+ПСМ (71,4%). При анализе комбинаций 3 и более сахароснижающих препаратов (ССП) чаще всего назначались Мет+ПСМ+иДПП-4 (46,27%) [1]. Тенденция к сохранению достаточно высокого уровня назначения ПСМ в первую очередь обусловлена хорошим сахароснижающим эффектом, который выражается в быстром достижении снижения HbA_{1c} на 1–2% от исходного на монотерапии ПСМ [7].

Одной из причин неудовлетворительного контроля СД2 считается несвоевременная интенсификация сахароснижающей фармакотерапии, или клиническая инертность. Очень важным в этой связи также представляется подбор рациональных комбинаций сахароснижающих препаратов, которые будут способствовать снижению неблагоприятных явлений и повышению эффективности сахароснижающей терапии. По результатам недавнего метаанализа, который включил 24 исследования с участием 10 032 пациентов на двойной терапии, включающей ПСМ и другие препараты для лечения СД2, было показано, что все классы сахароснижающей терапии улучшают контроль уровня глюкозы при добавлении к ПСМ, но по сравнению с плацебо только иНГЛТ-2 и арГПП-1 были связаны со значительным снижением массы тела при добавлении к ПСМ, а комбинация ПСМ и арГПП-1 наиболее значительно увеличивала риск гипогликемии по сравнению со всеми другими препаратами. При этом комбинированная терапия иНГЛТ-2+ПСМ продемонстрировала превосходные эффекты в плане снижения веса и не увеличивала риск гипогликемии, что позволяет предположить: это может быть лучшим вариантом. Однако стоит помнить, что во всех случаях требуется рассмотреть возможность титрации дозы ПСМ при добавлении нового сахароснижающего препарата [8].

В последние годы распространены подходы к персонализированному выбору сахароснижающей терапии. В недавних исследованиях изучались индивидуальные различия реакции пациентов на лекарственные препараты на основе принципов метаболомики. Особый интерес представляет изучение изменений концентрации метаболитов при различных патологических состояниях. В исследовании Huang X и соавт. путем построения дифференциальных метаболических сетей у пациентов с СД2, получавших гликлазид МВ, был определен сетевой биомаркер для оценки пригодности больных к лечению препаратом. Хотя терапия гликлазидом МВ успешна у большинства пациентов с СД2, в клинической практике для некоторых она оказывается неэффективной, и механизм такой реакции до сих пор не ясен. Идентификация основных метаболических сигналов для оценки эффективности лечения гликлазидом МВ может способствовать принятию клинических решений и облегчить персонализированную терапию пациентов с СД2 [9].

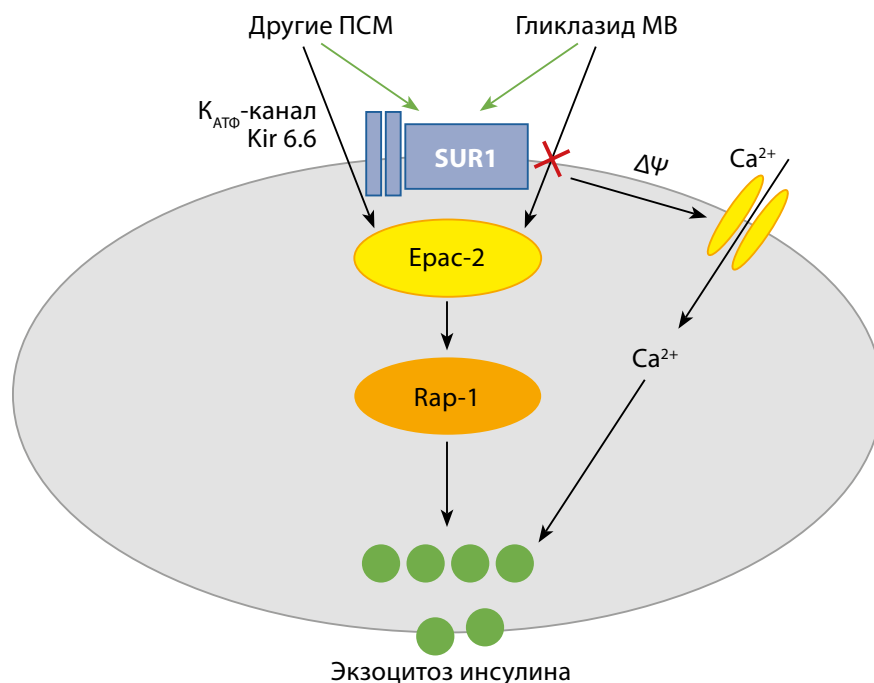


Рисунок 1. Механизм действия гликлазида МВ и других препаратов сульфонилмочевины на β -клетки поджелудочной железы (адаптировано из S. Selno, 2010) [50].

Примечание. ПСМ — препараты сульфонилмочевины.

РАЗЛИЧИЯ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Инсулин секретируется β -клетками поджелудочной железы в ответ на различные стимулы, которые вносят свой вклад в функционирование этих клеток. В настоящее время в регуляции секреции инсулина роль аденозинтрифосфатзависимых (АТФ-зависимых) K^+ -каналов β -клеток считается ключевой [10, 11]. Механизм действия ПСМ, главным образом связанный со стимуляцией β -клеток поджелудочной железы, изучался в течение многих лет. Важнейшая роль в регуляции секреции инсулина отводится калиевым каналам, которые состоят из рецепторного звена и внутренней части (Kir 6.2) (рис. 1) [12].

Для группы ПСМ характерны значимые внутриклассовые различия, прежде всего обусловленные принципиальным отличием молекулы гликлазида, характеризующейся отсутствием бензамидного фрагмента и наличием аминокзабициклооктильного кольца. В отличие от других ПСМ гликлазид МВ связывается обратимо и только с SUR1 рецептором на β -клетках поджелудочной железы, не влияя на SUR2 рецепторы (в сердце и гладкой мускулатуре), и не оказывает воздействие на инсулиносекрецию через Ерас2 путь. Ерас2 является обменным белком, активируемым циклическим АМФ, а также непосредственной мишенью 3'-5'-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Белок, называемый Ерас, был идентифицирован в 1998 г. двумя независимыми группами экспертов. Существует две изоформы Ерас: Ерас1 и Ерас2, которые кодируются соответствующими генами: *Rapgef3* и *Rapgef4* [13].

С особенностями молекулы связывают нефро- и кардиопротективные свойства гликлазида. Гликлазид снижает риск тромбозов мелких сосудов, влияя на механизмы, которые могут обуславливать развитие осложнений при СД2: частичное ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов и снижение концентрации факторов акти-

вации тромбоцитов (бета-тромбоглобулина, тромбоксана В2), а также на восстановление фибринолитической активности сосудистого эндотелия и повышение активности тканевого активатора плазминогена [14–17].

Антиоксидантная активность гликлазида объясняется наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. Особенность структуры данной молекулы позволяет захватывать активные формы кислорода (скавенджер-эффект), а также определяет антиапоптотические свойства гликлазида и его способность уменьшать окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [18, 19].

На животных моделях сахарного диабета было показано, что гликлазид потенциально защищает сосудистую систему посредством улучшения липидов плазмы и функции тромбоцитов. Механизмы влияния можно объяснить способностью препарата повышать уровень тканевого активатора плазминогена и его свойства как поглотителя свободных радикалов [20].

Особый интерес представляет исследование по влиянию низких доз гликлазида на функцию β -клеток и действие инкретинов у пациентов с СД2. В ходе исследования было продемонстрировано влияние низких доз гликлазида на снижение уровня глюкозы в плазме в ответ на пероральную нагрузку глюкозой с одновременным усилением классического инкретинового эффекта. Гликлазид восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Эти данные заслуживают дальнейшего изучения, чтобы выяснить, могут ли низкие дозы гликлазида, усиливая действие инкретинов, эффективно снижать уровень глюкозы в крови без риска гипогликемии [21]. Ретроспективный анализ показал, что пациенты, получавшие гликлазид, реже нуждались в добавлении инсулина и имели более длительный период до начала инсулинотерапии, чем пациенты, получавшие глибенкламид [22].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ГЛИКЛАЗИДА МВ

Не менее важным вопросом является безопасность сахароснижающей терапии. Дискуссии по поводу сердечно-сосудистой безопасности ПСМ начались еще в 1970 г., когда появилось сообщение о повышенном риске сердечно-сосудистой смерти у пациентов, получавших терапию толбутамидом [23]. Именно это открытие во многом послужило основанием для проведения исследования UKPDS, результаты которого не подтвердили предположение о том, что лечение ПСМ ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти [3]. Тем не менее с тех пор использование ПСМ вызывает споры, а ряд исследований впоследствии зафиксировали повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности при лечении ПСМ, особенно по сравнению с метформином [24, 25].

Данные риски связывают с двумя механизмами. С одной стороны, с неизбирательным связыванием некоторых ПСМ с SUR2A рецепторами кардиомиоцитов и SUR2B рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, что ассоциируется с нивелированием защитного эффекта ишемического preconditionирования, призванного ограничивать ишемическое повреждение или размеры инфаркта [26]. Вторым вероятным механизмом повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при лечении некоторыми ПСМ является риск эпизодов гипогликемии с удлинением интервала QT и развитием ишемии миокарда, желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [27]. Различия ПСМ по родству к рецепторам SUR1 и SUR2, фармакокинетические свойства, по-видимому, обуславливают неодинаковый риск возникновения гипогликемии и сердечно-сосудистых рисков.

Несмотря на отсутствие у представителей класса ПСМ спланированных в соответствии с требованиями FDA исследований по оценке сердечно-сосудистых исходов (CVOT, cardiovascular outcome trial), для гликлазида МВ накоплено достаточно данных в контролируемых и исследованиях реальной клинической практики, чтобы судить о сердечно-сосудистой безопасности гликлазида. Сетевой метаанализ, проведенный Simpson SH и соавт. и включивший 18 исследований с участием 167 327 пациентов, из которых 4% получали гликлазид, 11% — глимепирид, 15% — глипизид, 7% — глибенкламид, 17% — толбутамид и 23% — хлорпропамид, продемонстрировало низкую ассоциацию терапии гликлазидом с риском смерти от любой причины и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с глибенкламидом [28]. Относительный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с глибенкламидом составил 0,60 (95% ДИ: 0,45–0,84) для гликлазида, 0,79 (0,57–1,11) для глимепирида, 1,01 (0,72–1,43) для глипизида, 1,11 (0,79–1,55) для толбутамида и 1,45 (0,88–2,44) для хлорпропамида. Похожие связи были установлены для общей смертности [28].

Наиболее убедительно сердечно-сосудистый риск гликлазида оценен в исследовании ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), куда вошло 11 140 пациентов с СД2, из которых более 90% получали гликла-

зид, и более 70% в максимальной дозе — 120 мг/сутки. Интенсивный строгий контроль гликемии ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) не сопровождался увеличением общей (как в исследовании ACCORD) и сердечно-сосудистой смертности [29]. Шотландское национальное исследование реальной клинической практики, включившее 31 460 пациентов с СД2, которым в качестве второй линии терапии были добавлены ПСМ (среди которых 87,2% получали гликлазид), ТЗД или иДПП-4, также показало сердечно-сосудистую безопасность современных ПСМ последней генерации [4]. Препараты с доказанным кардио-ренальным протекторным эффектом из группы иНГЛТ и аГПП-1 имеют долгосрочные преимущества в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, однако в случае их недоступности или наличия противопоказаний к ним беспокойство по поводу сердечно-сосудистой безопасности не должно быть препятствием для назначения гликлазида МВ. При этом результаты метаанализа продемонстрировали, что гликлазид МВ значительно снижает массу левого желудочка по сравнению с плацебо и другими препаратами (глибенкламид, воглибоза, метформин, ситаглиптин, пиоглитазон и росиглитазон) [30].

Таким образом, благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности гликлазида МВ связывают с противоатеросклеротическими, антитромботическими, антиоксидантными свойствами и отсутствием влияния на ишемическое preconditionирование, поскольку препарат не воздействует на K-АТФ-каналы кардиомиоцитов.

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ПРОФИЛАКТИКУ МИКРОАНГИОПАТИЙ: АКЦЕНТ НА НЕФРОПРОТЕКЦИЮ

Среди основных целей лечения СД2 одной из самых значимых является снижение частоты макро- и микро-сосудистых осложнений. Заболевания почек при СД всегда, по крайней мере частично, считались зависимыми от уровня глюкозы и артериального давления (АД), а в ходе наблюдательных исследований была продемонстрирована ведущая роль контроля уровня глюкозы в развитии микрососудистых осложнений, в том числе нефропатии [31]. Одним из первых исследований, доказавших долгосрочные преимущества интенсивной сахароснижающей терапии, было 20-летнее UKPDS, которое продемонстрировало преимущества стратегии интенсивного лечения, в том числе в отношении снижения риска развития осложнений. Так, 10-летний период наблюдения после завершения исследования показал значительное уменьшение риска инфаркта миокарда на 15% и микрососудистых осложнений на 24% в группе интенсивного контроля гликемии [32]. Обсервационное исследование EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), являющееся продолжением исследования по контролю и осложнениям диабета DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), в котором участвовали молодые пациенты с СД 1 типа (СД1) и без сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензии или гиперхолестеринемии в анамнезе, продемонстрировало более низкий риск макрососудистых событий, а также устойчивый благоприятный эффект в отношении микрососудистых осложнений после периода интенсивного контроля уровня глюкозы [33].

Крупное факториальное рандомизированное контролируемое исследование ADVANCE было разработано с целью оценки влияния на основные сосудистые исходы снижения уровня гликированного гемоглобина до целевого уровня 6,5% и менее у пациентов с СД2. В исследовании ADVANCE приняло участие 11 140 пациентов с СД2, которые были распределены в группы стандартного контроля уровня глюкозы либо интенсивного гликемического контроля, определяемого как использование гликлазида МВ в сочетании с другими препаратами, необходимыми для достижения уровня HbA_{1c} 6,5% или менее. Было отмечено сокращение числа крупных микрососудистых событий (9,4 против 10,9%; отношение рисков 0,86 (95% ДИ: 0,77–0,97; $p=0,01$) в большей степени за счет снижения частоты нефропатии (4,1 против 5,2%; отношение рисков 0,79 (95% ДИ: 0,66–0,93; $p=0,006$) [12]. Через пять лет наблюдения средний уровень HbA_{1c} в группе интенсивной терапии составил 6,5 против 7,3% в группе стандартной терапии [34]. Исследование ADVANCE показало, что по сравнению со стандартной сахароснижающей терапией (утвержденной местными рекомендациями по терапии СД2) интенсификация лечения гликлазидом с модифицированным высвобождением (МВ) была связана как с эффективным достижением целевых значений гликемии, так и с долгосрочными преимуществами в отношении микрососудистых осложнений [34, 35]. После медианного периода наблюдения 5,9/5,4 года (исследования по снижению АД и снижению уровня глюкозы соответственно) 8494 из 10 261 выживших первоначальных участников, завершивших рандомизированное исследование ADVANCE, в 2010 г. были включены в обсервационное исследование ADVANCE-Observational (ADVANCE-ON). Результаты ADVANCE-ON были представлены на ежегодном собрании Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes — EASD) 14–19 сентября 2014 г. В ходе исследования группа сахароснижающей терапии не показала долгосрочных положительных эффектов интенсивного гликемического контроля в отношении снижения риска развития макрососудистых осложнений и ретинопатии, однако в ней значительно сократилось число случаев развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) (относительный риск (ОР) 0,54 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,34–0,85, $p<0,01$). Таким образом, обсервационное исследование ADVANCE-ON продемонстрировало, что интенсификация терапии в долгосрочной перспективе не снижает и не увеличивает смертность пациентов от любых причин, а также не влияет на макрососудистые осложнения, однако приводит к сокращению случаев развития терминальной стадии ХБП [36, 37]. Нефропротективные эффекты гликлазида МВ сохранялись даже после 6 лет наблюдения [38].

РИСК ГИПОГЛИКЕМИИ

Сахароснижающая терапия ПСМ вызывает опасения и ограничения в отношении риска гипогликемических состояний. Среди ПСМ гликлазид МВ продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и наименьший риск гипогликемий [39]. Сравнительные исследования представителей класса ПСМ демонстрируют наименьшую относительную частоту гипогликемий

и частоту тяжелых гипогликемий на 1000 пациентов в год [39–41]. В исследовании GUIDE частота гипогликемий на терапии гликлазидом была значимо ниже по сравнению с глимепиридом [42]. Проспективное, многоцентровое исследование реальной клинической практики у пациентов с СД2 (DIA-RAMADAN) показало сопоставимо низкую частоту гипогликемий на фоне терапии гликлазидом (6,6%) и ситаглиптином (6,7%) по сравнению с другими ПСМ — глибенкламидом (19,7%) и глимепиридом (12,4%) [18]. Пациенты, уже получавшие стабильные дозы гликлазида МВ 60 мг в течение ≥ 90 дней до поста, продолжили терапию во время поста. Частота тяжелых гипогликемий составила 0%, частота симптоматических гипогликемий — 2,2%, частота подтвержденных гипогликемий — 1,6%. При этом частота симптоматических гипогликемий до и после поста не различались [40]. Безопасность гликлазида в отношении риска гипогликемий связывают с особенностями молекулы и обратимым и селективным связыванием с панкреатическим SUR1-рецептором. Гликлазид МВ не связывается с E_{pac2} фактором, не затрагивает 2-й путь активации секреции (сигнальный путь цАМФ в β -клетках и E_{pac2A} белок) и, таким образом, не вызывает избыточного высвобождения инсулина.

ВЛИЯНИЕ НА ВЕС

Прием препаратов ПСМ традиционно ассоциируются также с набором массы тела у пациентов с СД2. Однако терапия гликлазидом МВ характеризуется также низким риском набора веса. По сравнению с данными исследований VADT и ACCORD (глимепирид), UKPDS (глибенкламид), в исследовании ADVANCE в группе гликлазида не наблюдалось прибавки веса за 5 лет терапии [29]. При этом титрация дозы гликлазида МВ с 30 до 120 мг в сутки также не приводила к увеличению массы тела. В проспективном исследовании DIA-RAMADAN также оценивалось изменение массы тела, и в группе гликлазида МВ отмечалось значимое снижение веса на 0,5 кг [43].

ЦЕЛЕВЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Для эффективной терапии препаратами ПСМ важными факторами являются характеристики пациента и приверженность лечению. Гликлазид МВ может быть препаратом выбора у пациентов с недавно диагностированным СД2 с высоким исходным уровнем HbA_{1c} и низким риском гипогликемии, у пациентов с СД2 и ХБП.

Комбинированная терапия имеет преимущества по сравнению со ступенчатой терапией. Концепция метаболической памяти или эффекта наследия указывает на необходимость раннего хорошего гликемического контроля для снижения риска долгосрочных осложнений. Современные ПСМ 2-го поколения, к которым относится гликлазид МВ, в сочетании с изменением образа жизни и метформином являются безопасным и эффективным начальным лечением для пациентов, у которых уровень HbA_{1c} превышает целевой на $\geq 1,5\%$ [44]. При необходимости дополнительного контроля гликемии гликлазид МВ может быть назначен пациентам с ХБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями в дополнение к новым классам сахароснижающих препаратов.

Гликлазид МВ уменьшает частоту почечных осложнений и прогрессирования ХБП у пациентов с СД2. Среди всех ПСМ гликлазид МВ имеет более низкий риск удвоения уровня креатинина по сравнению с глимепиридом у пациентов с сохраненной функцией почек ($\text{СКФ} \geq 60$ мл/мин/1,73 м²) и хорошим гликемическим контролем ($\text{HbA}_{1c} < 7\%$), а также у пациентов старшего возраста (≥ 62 года, ОР: 0,52) [45].

МЕСТО В СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Гликлазид МВ отмечен в национальных клинических рекомендациях как препарат ПСМ, имеющий преимущество благодаря нефро-и кардиопротективным свойствам [7].

Современные клинические рекомендации большинства эндокринологических сообществ рекомендуют использование ПСМ 2 поколения, когда целью является гликемический контроль или необходим дополнительный контроль гликемии, отмечая высокий сахароснижающий потенциал, нейтральное влияние на сердечно-сосудистые риски и низкую стоимость [48].

Европейское общество кардиологов в обновленных клинических рекомендациях 2023 г. также рекомендует гликлазид МВ для дополнительного контроля уровня глюкозы у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Благодаря результатам исследований ADVANCE и анализу данных реальной клинической практики показана относительная сердечно-сосудистая безопасность гликлазида. Среди представителей ПСМ только гликлазид и глимепирид (исследование CAROLINA) отнесены к препаратам, снижающим уровень глюкозы с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гликлазид МВ является эффективным, хорошо переносимым, безопасным и недорогим сахароснижающим препаратом и рекомендуется в качестве второй и третьей линии интенсификации сахароснижающей терапии в большинстве клинических рекомендаций. Высокая сахароснижающая эффективность гликлазида МВ в контроле гликемии, установленные нефропротекторные преимущества и свидетельство благоприятного профиля сердечно-сосудистой безопасности, наименьшее влияние на вес и риск гипогликемий выделяют его в классе ПСМ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция).

Участие авторов. Петунина Н.А. — разработка концепции и дизайна статьи, редактирование, одобрение финальной версии; Мартиросян Н.С. — разработка концепции статьи, сбор и обработка материала, написание статьи; Гончарова Е.В. — разработка концепции статьи, сбор и обработка материала, написание статьи; Тельнова М.Э. — разработка концепции статьи, сбор и обработка материала, написание статьи; Кузина И.А. — разработка концепции статьи, редактирование и систематизация материала; Щетинина А.О. — сбор и обработка материала, написание статьи; Эльмурзаева Э.А. — сбор и обработка материала, написание статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
2. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:100. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0260-x>
3. Lind M, Imberg H, Coleman RL, et al. Historical HbA1c Values May Explain the Type 2 Diabetes Legacy Effect: UKPDS 88. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2231–7. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2439>
4. Wang H, Cordiner RLM, Huang Y, et al.; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Cardiovascular Safety in Type 2 Diabetes With Sulfonylureas as Second-line Drugs: A Nationwide Population-Based Comparative Safety Study. *Diabetes Care*. 2023;46(5):967–977. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-1238>
5. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42(3):416–426. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>
6. Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Кузина И.А., Недосугова Л.В., и др. Роль пиоглитазона в борьбе с инсулинорезистентностью, атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и неалкогольной жировой болезнью печени // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 504–513. [Petunina NA, Goncharova EV, Kuzina IA, Nedosugova LV, et al. The role of pioglitazone in the fight against insulin resistance, atherosclerosis, cardiovascular disease, and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes mellitus*. 2022;25(5):504–513. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12859>
7. 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 вып. *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №25. — С. 1–157. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(15):1–148. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
8. Qian D, Zhang T, Tan X, et al. Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202563. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202563>
9. Huang X, Zhou Y, Tang H, et al. Differential metabolic network construction for personalized medicine: Study of type 2 diabetes mellitus patients' response to gliclazide-modified-release-treated. *J Biomed Inform*. 2021;118:103796. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2021.103796>
10. Sola D, Rossi L, Schianca GP, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch. Med. Sci*. 2015;11(4):840–848. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.53304>
11. Seino S, Miki T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels. *Prog Biophys Mol Biol*. 2003;81(2):133–176. doi: [https://doi.org/10.1016/s0079-6107\(02\)00053-6](https://doi.org/10.1016/s0079-6107(02)00053-6)

12. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Гончарова Е.В. Преимущества интенсифицированного гликемического контроля: результаты исследований ADVANCE и ADVANCE-ON // *Эффективная фармакотерапия.* — 2015. — №7. — С. 12-16. [Petunina NA, Trukhina LV, Goncharova EV. Advantages of Intensified Glycemic Control: Results of ADVANCE and ADVANCE-ON Studies. *Effectivnaya farmakoterapiya.* 2015;7:12-16. (In Russ.).]
13. Sugawara K, Shibasaki T, Takahashi H, Seino S. Structure and functional roles of Epc2 (Rapgef4). *Gene.* 2016;575(2):577-583. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.09.029>
14. Desfaits AC, Serri O, Renier G. Normalization of plasma lipid peroxides, monocyte adhesion, and tumor necrosis factor- α production in NIDDM patients after gliclazide treatment. *Diabetes Care.* 1998;21(4):487-93. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.21.4.487>
15. Desfaits AC, Serri O, Renier G. Gliclazide reduces the induction of human monocyte adhesion to endothelial cells by glycated albumin. *Diabetes, Obes Metab.* 1999;1(2):113-120. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.1999.00012.x>
16. A R  kel, G Renier, A Roussin, et al. Beneficial effects of gliclazide modified release compared with glibenclamide on endothelial activation and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(1):127-9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00571.x>
17. Zu Zhi Fu, Tang Yan, Yu-Ju Chen, Ji Quang Sang. Thromboxane/prostacyclin balance in type II diabetes: Gliclazide effects. *Metabolism.* 1992;41(5):33-35. doi: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(92\)90092-O](https://doi.org/10.1016/0026-0495(92)90092-O)
18. Kimura T, Takagi H, Suzuma K, et al. Comparisons between the beneficial effects of different sulphonylurea treatments on ischemia-induced retinal neovascularization. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(3):454-461. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.04.030>
19. Мкртумян А.М., Духанин А.С. «Дорожная карта» препарата Диабетон МВ // *Эффективная фармакотерапия.* — 2019. — Т. 15. — №12. — С. 28–38. [Mkrtyunyan AM, Dukhanin AS. 'Road Map' of the Drug Diabeton MR. *Effectivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(12):28–38. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-12-28-38>
20. Sena CM, Louro T, Matafome P, et al. Antioxidant and vascular effects of gliclazide in type 2 diabetic rats fed high-fat diet. *Physiol Res.* 2009;58(2):203-209. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.931480>
21. Cordiner RLM, Mari A, Tura A, Pearson ER. The Impact of Low-dose Gliclazide on the Insulin Effect and Indices of Beta-cell Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(7):2036-2046. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab151>
22. Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, et al. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;70(3):291-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.04.002>
23. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes.* 1970;19(2):747-830
24. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia.* 2006;49:930-36. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0176-9>
25. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy: a retrospective analysis. *Diabetes Care.* 2010;33:1224-29. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0017>
26. Klepzig H, Kober G, Matter C, et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *EurHeart.* 1999;20:439-46. doi: <https://doi.org/10.1053/ehuj.1998.1242>
27. Nordin C. The proarrhythmic effect of hypoglycemia: evidence for increased risk from ischemia and bradycardia. *Acta Diabetol.* 2014;51:5-14. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0528-0>
28. Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):43-51. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70213-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70213-X)
29. Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP, et al. The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89:126–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.05.012>
30. Ida S, Kaneko R, Murata K. Effects of oral antidiabetic drugs on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:129. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0773-1>
31. Pirart J, Lauvaux JP, Rey W. Blood sugar and diabetic complications. *N Engl J Med.* 1978;298(20):1149. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197805182982020>
32. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-1589. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
33. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643-2653. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052187>
34. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-2572. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
35. Mohan V, Khunti K, Chan SP, et al. Management of type 2 diabetes in developing countries: balancing optimal glycaemic control and outcomes with affordability and accessibility to treatment. *Diabetes Ther.* 2020;11(1):15–35. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00733-9>
36. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1392-1406. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963>
37. Chalmers J, Woodward M. Observational analyses from ADVANCE and ADVANCE-ON. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(2):19-32. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13894>
38. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care.* 2016;39:694–700. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-2322>
39. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1213-23. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1307>
40. Al Sifri S, Basiouny A, Ehtay A, et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2011;65:1132–40. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02797.x>
41. Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(11):1128-9;1129-30. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00928.x>
42. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(8):535-42. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x>
43. Hassanein M, Al Sifri S, Shaikh S, et al. A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;163:108154. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108154>
44. Kalra S, Bahendeka S, Sahay R, et al. Consensus Recommendations on Sulfonylurea and Sulfonylurea Combinations in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus — International Task Force. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(1):132-157. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_556_17
45. Lee YH, Lee CJ, Lee HS, et al. Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice. *Diabetes Metab.* 2015;41(3):208-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.01.004>
46. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet.* 2003;362(9392):1275-81. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14571-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14571-0)
47. Roberts A, James J, Dhataria K; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med.* 2018;35(8):1011-1017. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13675>

48. 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):1925-1966. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
49. Marx N, Federici M, Schütt K, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
50. Seino S, Zhang CL, Shibasaki T. Sulfonylurea action re-revisited. *J Diabetes Investig*. 2010;1(1-2):37-9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00014.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мартирисян Нарине Степановна**, к.м.н. [**Narine S. Martirosian**, PhD]; Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4 [address: 2/4, Bolshaya Pirogovskaya Street, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; e-mail: narinarine@list.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

Гончарова Екатерина Валерьевна, к.м.н. [Ekaterina V. Goncharova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; e-mail: goncharova_ev@list.ru

Кузина Ирина Александровна [Irina A. Kuzina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; e-mail: mia986@mail.ru
Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н. [Milena E. Telnova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; e-mail: milena.telnova@mail.ru

Щетинина Анна Олеговна, к.м.н. [Anna O. Shchetinina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7658-7053>; e-mail: ivaninskaya@mail.ru

Эльмурзаева Эльмира Акрамовна [Elmira A. Elmurzaeva]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7026-4471>; e-mail: elmi.rami@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Петунина Н.А., Мартирисян Н.С., Гончарова Е.В., Тельнова М.Э., Кузина И.А., Щетинина А.О., Эльмурзаева Э.А. Место гликлазида МВ в современных стратегиях лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 368-375. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13184>

TO CITE THIS ARTICLE:

Petunina NA, Martirosian NS, Goncharova EV, Telnova ME, Kuzina IA, Shchetinina AO, Elmurzaeva EA. The place of gliclazide MB in modern treatment strategies for patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):368-375. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13184>

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ



© Е.Ю. Комелягина^{1,2*}, М.Б. Анциферов^{1,2}

¹Эндокринологический диспансер, Москва

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Синдром диабетической стопы (СДС) является поздним осложнением сахарного диабета (СД) и основной причиной выполнения нетравматических ампутаций нижних конечностей у больных СД. В настоящее время для лечения и профилактики данного осложнения разработаны и внедрены стандарты оказания медицинской помощи. При этом есть определенный дефицит опубликованных данных об эффективности специализированной помощи, особенно на догоспитальном этапе.

ЦЕЛЬ. Проанализировать исходы язвенных дефектов у больных СД с СДС, получающих лечение в амбулаторном режиме специализированного отделения, и выявить факторы, влияющих на них.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Были проанализированы медицинские карты пациентов с язвенными дефектами при СДС, получающих специализированное лечение в амбулаторном режиме в отделении диабетической стопы. Всем пациентам при первичном осмотре проводилась оценка состояния периферической чувствительности и магистрального кровотока. Лечение назначалось в соответствии с наличием и степенью выраженности инфекции и ишемии пораженной конечности. Анализировалось количество ампутаций на разных уровнях, процент заживших и незаживших ран в течение года. Выявлялись предикторы выполнения высоких ампутаций и отсутствия заживления в течение года.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 503 пациентов с СДС нейропатическая форма была диагностирована у 336 (67%) пациентов, нейро-ишемическая — у 167 (33%). Заживление без выполнения высоких и малых ампутаций в общей когорте пациентов отмечено в 407 случаях (81%). В 32 (7%) случаях потребовалось выполнение ампутаций, из них: 23 (5%) — в пределах стопы, 3 — на уровне голени (0,6%), 6 — на уровне бедра (1,2%). Смерть констатирована у 6 пациентов (1,2%), из них у 2 после выполнения ампутации на уровне бедра. 61 пациент (12%) продолжал лечиться на момент окончания исследования. Предикторами выполнения высоких ампутаций в общей когорте больных стали возраст, нарушение магистрального кровотока в артериях нижних конечностей, глубина язвенного дефекта по Вагнеру и уровень гликированного гемоглобина. Значимыми предикторами отсутствия заживления на фоне консервативных мероприятий в течение года стали: наличие нарушенного магистрального кровотока и несвоевременное обращение за специализированной медицинской помощью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные данные продемонстрировали высокую эффективность специализированной помощи больным с язвенными дефектами при СДС на догоспитальном этапе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром диабетической стопы; нейропатические язвенные дефекты; нейроишемические язвенные дефекты; ампутации нижних конечностей; заживление; специализированная помощь.

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF OUTPATIENT TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC FOOT

© Elena Y. Komelyagina^{1,2*}, Mikhail B. Antsiferov^{1,2}

¹Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetic foot syndrome is a late complication of diabetes mellitus and the main reason for non-traumatic amputations of the lower extremities in diabetic patients. Currently, standards of medical care have been developed and implemented for the treatment and prevention of this complication. At the same time, there is a lack of publications on the effectiveness of specialized care, especially at the pre-hospital stage.

AIM: To analyze the results of treatment of patients with diabetic foot on an outpatient basis in a specialized department and identify the factors affecting them.

MATERIALS AND METHODS: Medical records of patients with diabetic foot ulcers receiving specialized outpatient treatment in the diabetic foot department were analyzed. All patients underwent an assessment of the peripheral sensitivity and blood flow of low extremities during the initial examination. Treatment was prescribed in accordance with the presence and severity of infection and ischemia of the affected limb. The number of amputations at different levels, the percentage of healed and unhealed wounds during the year were analyzed. Predictors of high amputations and non healing during the year were identified.



RESULTS: Out of 503 patients with diabetic foot, neuropathic diabetic foot was diagnosed in 336 (67%) patients, neuro-ischemic in 167 (33%). Healing without amputations in the general cohort of patients was noted in 407 cases (81%). In 32 (7%) cases, amputations were required, of which: 23 (5%) within the foot, 3 above ankle (0.6%), 6 above knee (1.2%). Death occurred in 6 patients (1.2%), 2 of them after hip amputation. 61 patients (12%) continued to be treated at the end of the study. The predictors of high amputations in the general cohort of patients were age, impaired arterial blood flow in the arteries of the lower extremities, the depth of the Wagner ulcer and the level of glycated hemoglobin. Predictors of the non healing during the year were: the presence of impaired arterial blood flow and untimely treatment for specialized medical care.

CONCLUSION: The data obtained demonstrated the high effectiveness of specialized care for patients with diabetic foot ulcers at the prehospital stage

KEYWORDS: *diabetic foot ulcers; neuropathic diabetic foot ulcers; neuroischemic diabetic foot ulcers; amputations of the lower extremities; healing; specialized care.*

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром диабетической стопы (СДС) — позднее осложнение сахарного диабета (СД) — является основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей у больных СД, их последующей инвалидизации, стойкой утраты трудоспособности и снижением качества жизни. Основными причинами выполнения высоких ампутаций нижних конечностей при СДС являются: критическая ишемия конечности, неконтролируемая инфекция, критическая ишемия в сочетании с инфекцией [1]. Ведение пациентов с риском выполнения высоких ампутаций требует междисциплинарного взаимодействия эндокринологов, гнойных хирургов, сосудистых хирургов, ортопедов. Для снижения количества ампутаций выше голеностопного сустава предложены предикторы их выполнения: систолическое давление на тибиальных артериях пораженной конечности <50 мм рт.ст., лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) <0,5, давление в пальцевой артерии <30 мм рт.ст., транскутанная оксиметрия <25 мм рт.ст. Наличие перечисленных признаков у пациента указывает на высокую вероятность выполнения ампутации нижней конечности выше голеностопного сустава и может быть основанием для проведения реваскуляризации в максимально короткие сроки [2]. Следование этим рекомендациям в реальной клинической практике привело к снижению числа высоких ампутаций во многих странах мира. По данным рандомизированных исследований в разных странах, высокие ампутации снизились на 3–85% в период 1982–2011 гг. [3]. Согласно суммарным данным по 21 стране, доля высоких ампутаций в общей популяции снизилась с 10,8 до 7,5 на 100 тыс. населения (-30,6%). 11 стран опубликовали цифры по снижению высоких ампутаций среди больных СД с 1,83 до 1,28 в пересчете на 1000 больных СД (-29,8%) [4]. В Санкт-Петербурге количество высоких ампутаций на 1000 больных СД снизилось с 2,53 в 2010 г. до 1,03 в 2021 г. [5]. Чрезвычайно важно, что в подавляющем большинстве публикаций снижение высоких ампутаций было связано с внедрением междисциплинарного подхода к лечению пациентов в стационарных условиях. Между тем большинство пациентов с СДС получают помощь в амбулаторном режиме. Кроме того, во всех странах, независимо от местных особенностей организации медицинской помощи, пациент с СДС первоначально обращается в амбулаторное учреждение. Поэтому, от того, как организована помощь на догоспитальном этапе, будет зависеть и количество экстренных госпитализаций в запущенных случаях и, соответственно, количество

ампутаций. Нельзя не учитывать тот факт, что контингент больных, получающих помощь в амбулаторных и стационарных условиях, различается. Поэтому задачи, стоящие перед амбулаторной и стационарной службами, также имеют отличия. Если для стационаров ведущим показателем эффективности оказания помощи больным данной категории является количество высоких ампутаций и его динамика, то при оценке эффективности амбулаторной службы, наряду с количеством ампутаций, анализируются сроки заживления язвенных дефектов и частота их рецидивов.

ЦЕЛЬ

Проанализировать исходы язвенных дефектов у больных СД с СДС, получающих лечение в амбулаторном режиме специализированного отделения, и выявить факторы, влияющих на них.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место проведения

Работа была выполнена в ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы».

Время исследования

Январь 2014 — декабрь 2019 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько).

В исследовании приняли участие пациенты, обратившиеся за специализированной помощью в отделение диабетической стопы.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций).

Проанализированы амбулаторные карты пациентов, которые проходили лечение в отделении диабетической стопы с 2014 по 2019 гг. с установленным диагнозом СДС. В окончательный анализ не включались данные пациентов, не посещавших отделение в течение трех и более месяцев. Если у пациента было несколько язвенных дефектов, то с целью исключения возможного искажения результатов в анализ включались данные по одному язвенному дефекту, зафиксированному последним (рис. 1).

Дизайн исследования

Ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование.

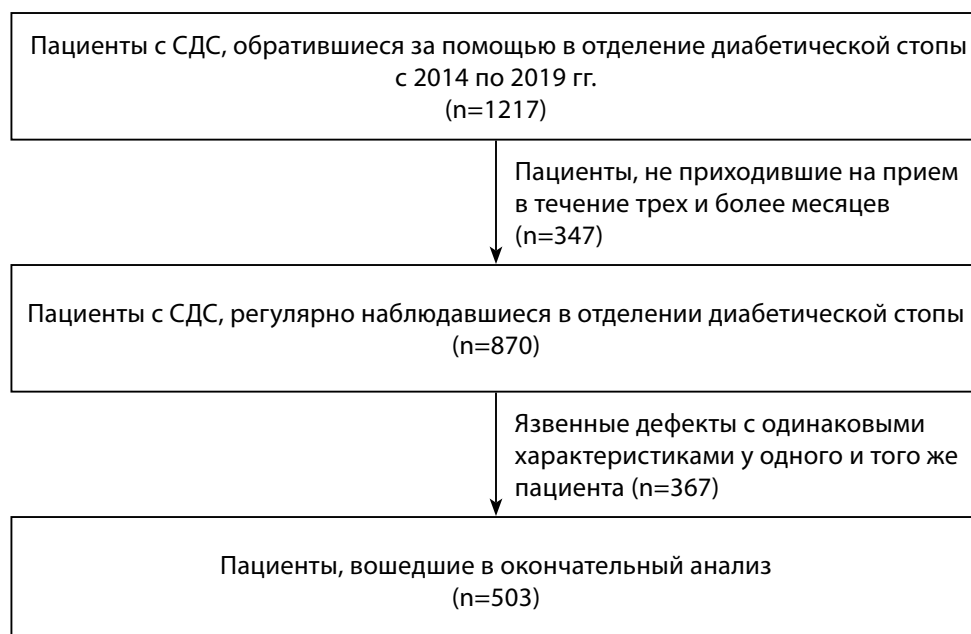


Рисунок 1. Когорта пациентов с синдромом диабетической стопы, вошедших в окончательный анализ.

Примечание. СДС — синдром диабетической стопы.

Методы

Всем пациентам при первичном обращении проводилась стандартная оценка состояния периферической чувствительности и магистрального кровотока [6]. В соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при диагностировании нейропатических язвенных дефектов ведение пациентов базировалось на следующих принципах: разгрузка пораженной конечности, антибактериальная терапия (при необходимости), местное ведение ран с использованием современных перевязочных средств и с учетом стадии течения раны. Режим разгрузки обеспечивался в нескольких вариантах: 1) обувь с разгрузкой переднего или заднего отделов стопы; 2) жесткий иммобилизирующий ортез с фиксацией голеностопного сустава; 3) индивидуальная разгружающая повязка (ИРП) в съёмном или несъёмном вариантах. ИРП накладывалась непосредственно на приеме [6, 7].

Антибактериальная терапия назначалась при наличии местных или системных признаков инфицирования раны. Первоначальный выбор препарата проводился эмпирически на основании клинических и эпидемиологических данных о преобладающих возбудителях, степени тяжести инфекционного процесса, наличия и степени выраженности нефропатии, нейропатии, аллергических реакций, предшествующих госпитализаций. Предпочтения отдавались антибактериальным средствам широкого спектра действия: защищенным пенициллинам (амоксиклав/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам), фторхинолонам (левофлоксацин, ципрофлоксацин) в таблетированном режиме приема. При отсутствии эффекта терапия корректировалась с учетом результатов бактериологического исследования [6, 8, 9].

Местное лечение ран состояло из их очищения, промывания, применения перевязочного средства. Очищение раны заключалось в удалении некроза, участков окружающего гиперкератоза. Объем вмешательства определялся состоянием раневого дефекта: некротизи-

рованные ткани удалялись скальпелем, ложкой Фолькмана за один прием или путем поэтапной обработки. С целью удаления инородных частиц, поверхностных нежизнеспособных наложений, остатков предыдущих раневых покрытий, рана промывалась раствором антисептика (хлоргексидин 0,05%) либо физиологическим раствором. На завершающем этапе на рану накладывалось перевязочное средство. Выбор перевязочного средства основывался на стадии раневого процесса и уровне экссудации. Применялись многокомпонентные мази на водорастворимой основе, альгинатные перевязочные средства, гидроволокна [6].

Все больные с язвенными дефектами на фоне снижения/или отсутствия магистрального кровотока в пораженной конечности были проконсультированы сосудистым хирургом, который определял объем дообследования и необходимость госпитализации в отделение сосудистой хирургии. В рамках подготовки к госпитализации пациенты получали стандартную терапию язвенных дефектов с учетом имеющегося нарушения кровотока. Следует отметить, что в качестве местного лечения применялись только растворы жидких антисептиков. В качестве разгрузки использовалась в основном обувь с разгрузкой переднего или заднего отделов стопы, в ряде случаев — ортез.

Кратность визитов в клинику в среднем составляла 1 раз в 7 дней. При необходимости частота посещений увеличивалась до 1 раза в 3 дня.

В исследуемой когорте оценивались следующие варианты исходов: заживление язвенного дефекта, ампутация конечности, продолжение лечения на момент окончания периода исследования, смерть. Исследуемым периодом считались 12 месяцев наблюдения. Заживление определялось как полная эпителизация язвенного дефекта и отсутствие рецидива в течение четырех недель после заживления. В эту группу вошли пациенты, у которых заживление язвенных дефектов наступило в результате консервативных лечебных мероприятий,

а также после хирургического вмешательства без удаления пальцев или части стопы. При выполнении ампутации нижней конечности анализировался ее уровень. К высоким ампутациям относятся ампутации выше голеностопного сустава: на уровне голени или бедра. Ампутации пальцев стоп или части стопы, выполняемые до уровня голеностопного сустава, относятся к невысоким или малым.

Статистический анализ

Данные описательной статистики представлены как среднее со стандартным отклонением ($M \pm SD$) в случае нормального распределения данных, как медиана и значения 25-го и 75-го перцентилей множества данных [Me (25; 75)] при отклонении от нормального распределения данных. При частотном распределении переменных по категориям как абсолютное число и его процентное выражение ($n, \%$). Сравнение двух групп проводилось при помощи таблиц сопряженности с вычислением критерия χ^2 при номинальных переменных и сравнения средних значений с вычислением t -критерия Стьюдента при непрерывных переменных с нормальным распределением данных. В случае неравномерного распределения данных для сравнения двух независимых выборок применялся метод Манна-Уитни с вычислением U -критерия. Для сравнения нескольких независимых выборок при нормальном распределении данных применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Для того, чтобы определить, между какими из исследуемого множества групп выявляются статистически значимые различия, выполнялось попарное сравнение данных методом Тьюки. При неравномерном распределении данных для сравнения нескольких независимых выборок применялся дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с вычислением H -критерия. В такой ситуации попарное сравнение данных не выполнялось. Разница считалась значимой при уровне $p < 0,05$.

Построение модели предсказания наступления события (например, выполнения высокой ампутации или

заживления хронического язвенного дефекта) выполнялось в два этапа. На первом этапе для выявления ассоциативных связей каждого из потенциальных предикторов исхода вычислялось отношение шансов наступления и ненаступления события. На втором этапе с учетом того, что в реальной клинической практике на исход влияют не отдельно взятые параметры, а их совокупность, для построения многомерной модели одновременного воздействия множества независимых факторов был применен метод логистической регрессии, где в качестве зависимой переменной выступал исход течения язвенного дефекта: заживление или ампутация на любом уровне. Для выявления возможного значимого взаимного влияния параметров выполнялся корреляционный анализ. Применялись коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS, версия 17.0.

Этическая экспертиза

С учетом того, что анализировались данные рутинной работы отделения диабетической стопы, этическая экспертиза исследования признана нецелесообразной (Протокол №5 от 13.10.2023 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В окончательный анализ вошли данные 503 пациентов с СДС. В 67% случаев язвенные дефекты протекали на фоне сохранного магистрального кровотока, в 33% — при его снижении. В течение исследуемого периода заживление без выполнения высоких и малых ампутаций в общей когорте пациентов с СДС отмечено в 407 случаях (80,9%). В 32 (6,3%) случаях потребовалось выполнение ампутаций, из них: 23 (4,6%) — в пределах стопы, 3 — на уровне голени (0,6%), 6 — на уровне бедра (1,2%). Смерть наступила у 6 пациентов (1,2%), из них у 2 после выполнения ампутации на уровне бедра. 61 пациент (12,1%) продолжал лечиться на момент окончания исследования (рис. 2).

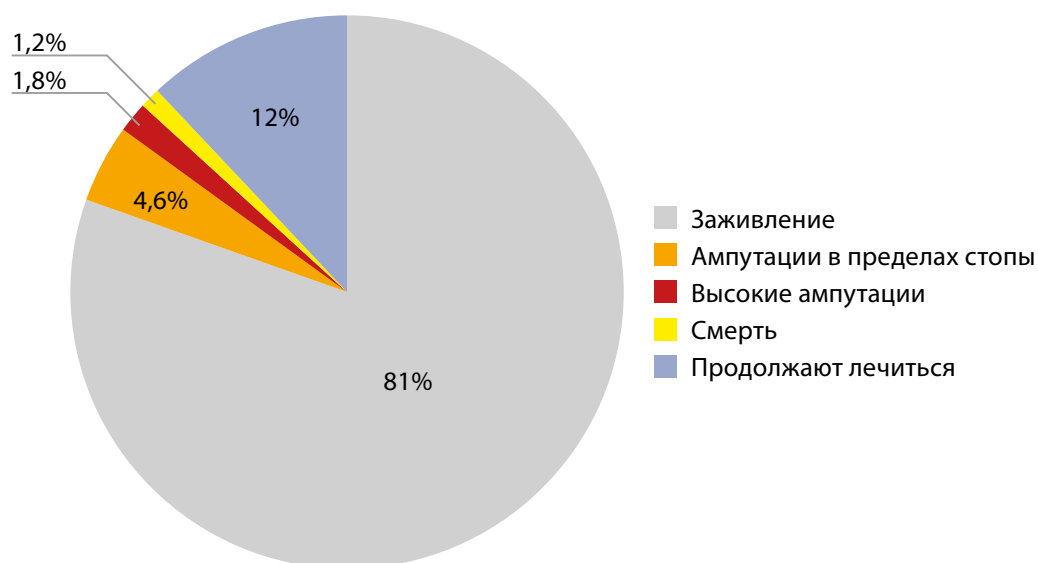


Рисунок 2. Исходы лечения язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы в когорте пациентов, наблюдавшихся в отделении диабетической стопы с 2014 по 2019 гг.

Таблица 1. Исходы лечения язвенных дефектов при нейропатической и нейроишемической формах синдрома диабетической стопы

Исход	СДС нейропатическая (n=336)	СДС нейроишемическая (n=167)	p
Заживление в течение 12 месяцев, n (%)	294 (87,2)	113 (67,7)	0,0001
Продолжают лечиться, n (%)	31 (9,2)	30 (18)	0,004
Смерть, n (%)	2 (0,6)	2 (1,2)	0,405
Ампутации всего, n (%)	10 (3)	22 (13,2)	
на уровне стопы, n (%)	9 (2,6)	14 (8,4)	0,005
на уровне голени, n (%)	1 (0,3)	2 (1,2)	0,538
на уровне бедра, n (%)	0	6 (3,6)	0,01

Примечание. Числовые данные представлены как абсолютное число и его процентное выражение (n, %). СДС — синдром диабетической стопы.

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев удалось достичь заживления язвенных дефектов при СДС в результате проведения консервативных терапевтических мероприятий без выполнения ампутаций на любом уровне.

Учитывая различия в патогенезе и прогнозе нейропатической и нейроишемической форм СДС, была проведена стратификация когорты по наличию или отсутствию ишемии пораженной конечности. Пациенты с нейроишемической формой поражения были значительно старше, имели хроническую болезнь почек (ХБП) 4 и 5 стадии в большем проценте случаев, у них чаще встречался некроз всех слоев кожи (4 и 5 степень по классификации Вагнера). У пациентов с нейропатической формой СДС была чаще диагностирована пролиферативная стадия диабетической ретинопатии. По таким параметрам, как пол, тип диабета, контроль углеводного обмена, скорость обращения за специализированной помощью, локализация, размер и инфицирование язвенного дефекта при первичном обращении, различий между формами СДС не выявлено.

В табл. 1 представлены исходы язвенных дефектов при различных формах СДС

У пациентов с нейропатической формой СДС заживление за год наступало значительно в большем проценте случаев, тогда как ампутации на всех уровнях, включая малые, выполнялись значительно реже, чем у пациентов с нейроишемической формой СДС. Следует отметить, что у пациентов с нейропатическими язвенными дефектами ни одной ампутации бедра выполнено не было. Кроме того, немаловажным является общее небольшое количество выполненных высоких ампутаций за 5-летний период.

Значимые предикторы выполнения высоких ампутаций были выявлены только в отношении пациентов с нейроишемической формой СДС. В этой группе риск выполнения высоких ампутаций возрастал в 3,2 раза при увеличении возраста на каждые 10 лет; в 1,69 раз — при увеличении уровня HbA_{1c} на 1%; в 7,53 раза — при вовлечении в процесс костей, сухожилий и глубжележащих тканей. Анализ группы пациентов с сохраненным магистральным кровотоком не выявил объективных предикторов выполнения у них высоких ампутаций (рис. 3).

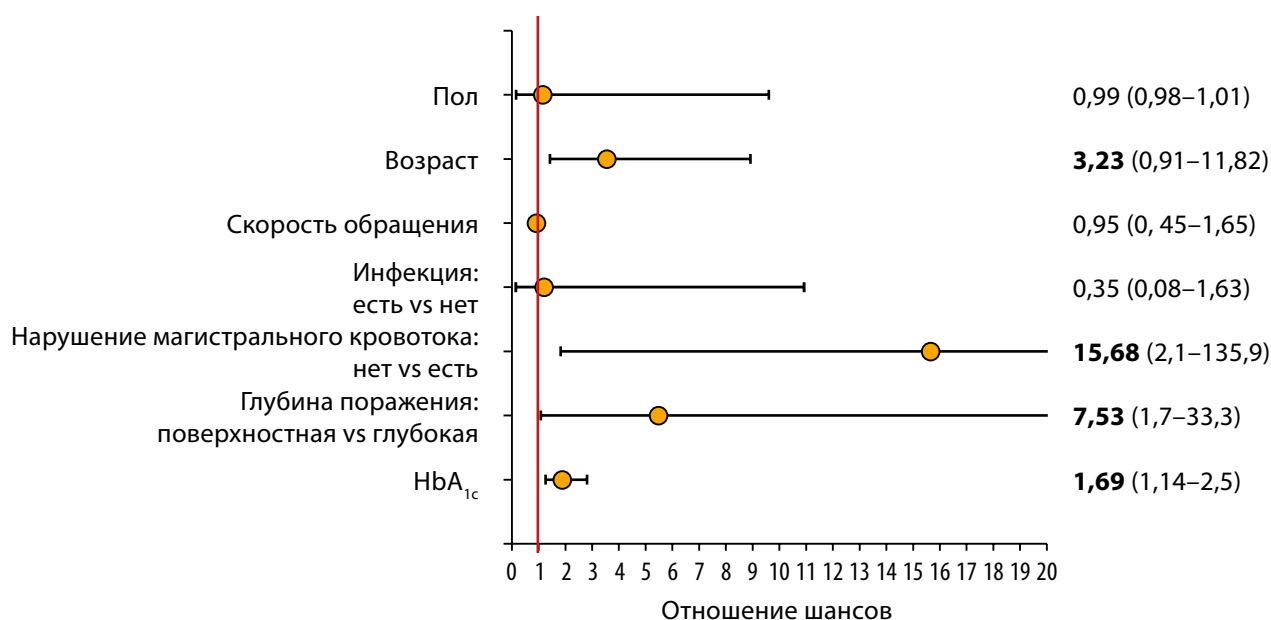


Рисунок 3. Предикторы выполнения высоких ампутаций у пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы.

Примечание. Справа указаны цифровые значения отношения шансов, в скобках — доверительный интервал. Статистически достоверное влияние оказывают предикторы, интервал значений которых не пересекает линию, соответствующую 1: возраст ($p=0,006$), нарушение магистрального кровотока ($p=0,001$), глубина поражения по классификации Вагнера ($p=0,003$), HbA_{1c} ($p=0,001$). HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Параметры, относящиеся к характеристикам пациента, такие как пол, тип СД, вид сахароснижающего лечения, наличие и степень выраженности осложнений СД, значимого влияния на частоту выполнения высоких ампутаций, по полученным нами данным, не оказывают.

На следующем этапе проводилось выявление факторов, влияющих на заживление и отсутствие заживления язвенных дефектов в результате проведения консервативных мероприятий в течение года.

Пациенты с зажившими и незажившими язвенными дефектами отличались продолжительностью этого процесса до обращения за специализированной помощью. Среди заживших ран было значимо больше тех, длительность существования которых не превышала 30 дней. Среди незаживших ран было больше тех, которые образовались вследствие хирургического вмешательства и с нарушенным магистральным кровотоком. По другим параметрам, относящимся как к пациенту, так и к язвенному дефекту, отличий между группами не было.

Для выявления параметров, одновременно воздействующих и оказывающих влияние на исход (заживление или незаживление в течение года), был применен метод бинарной логистической регрессии. Значимыми предикторами отсутствия заживления в результате консервативных мероприятий в течение года явились нарушение магистрального кровотока и несвоевременное обращение за специализированной медицинской помощью (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе проведено и представлено исследование исходов лечения 503 больных с язвенными дефектами при СДС, получающих специализированную амбулаторную помощь. Учитывая возможное влияние COVID 19 на структуру нозологий, количество пациентов, их возможность выполнять предписанный режим и посещать клинику, было принято решение проанализировать данные за 5 лет до пандемии, в период с 2014 по 2019 гг. Большинство язвенных дефектов у пациентов с СДС, получающих лечение в амбулаторном режиме, протекает на фоне адекватного магистрального кровотока (67%). Количество высоких ампутаций за исследуемый период (2014–2019 гг.) в общей группе составило 1,8%. Основным фактором риска их выполнения было нарушение магистрального кровотока в пораженной конечности. После стратификации группы по состоянию кровотока количество высоких ампутаций в группе с нейропатическими звенными дефектами составило 0,3%, а в группе с нейроишемическими поражениями — 8%. Полученные нами показатели сопоставимы с опубликованными в литературе в отношении высоких ампутаций конечностей среди пациентов, получающих помощь в амбулаторном режиме. Так, по данным крупнейшего проспективного многоцентрового исследования EURODIAB, доля высоких ампутаций составила 5% среди всех больных с СДС и 8% среди больных с нейроишемической

Таблица 2. Предикторы отсутствия заживления язвенных дефектов в результате консервативных мероприятий в когорте пациентов с синдромом диабетической стопы, получающих специализированную амбулаторную помощь

Предикторы	Общая когорта пациентов с СДС (n=503)		
	ОШ	95% ДИ	P
Возраст, увеличение на 10 лет*	1,19	0,67–1,27	0,25
Пол (М vs Ж)	0,59	0,33–1,07	0,88
Размер раны: >1 см ² vs ≤1 см ²	1,44	0,75–2,74	0,29
Обращение за специализированной помощью, увеличение на 1 месяц	1,07	1,03–1,11	0,001
HbA _{1c} , увеличение на 1%	0,95	0,79–1,16	0,71
Локализация: плантарная vs тыльная	0,966	0,44–1,88	0,53
Инфекция: есть vs нет	1,15	0,65–2,02	0,67
Глубина раны: поверхностная vs глубокая	0,92	0,47–1,88	0,48
Нарушение магистрального кровотока: нет vs есть	2,01	1,18–3,43	0,014

Примечание. ОШ — отношение шансов наступления события (в данной ситуации — отсутствие заживления в течение года); ДИ — доверительный интервал; СДС — синдром диабетической стопы; М — мужчины; Ж — женщины; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

формой СДС [10]. В Ноттингеме (Великобритания) высокие ампутации были выполнены у 5% пациентов с СДС [11], а в когортном исследовании, проведенном в Германии, — у 3% пациентов [12]. В двух последних исследованиях стратификации группы по магистральному кровотоку не проводилось. При этом, по нашим данным, риск выполнения высоких ампутаций у пациентов с ишемией конечности возрастает в 3,2 раза с увеличением возраста на каждые 10 лет, в 7,5 раза — при увеличении глубины поражения кожных покровов на 1 степень по Вагнеру, в 1,7 раза — при увеличении уровня HbA_{1c} на 1%. Следует отметить, что данные по влиянию контроля углеводного обмена на вероятность выполнения высоких ампутаций у пациентов с нейроишемической формой СДС получены впервые. Опубликованы результаты исследования с участием пациентов с СД 1 типа без уточнения состояния магистрального кровотока, где относительный риск выполнения высоких ампутаций повышался в 1,68 раза при увеличении HbA_{1c} на 1% [13]. Также есть указания на то, что при уровне $HbA_{1c} > 7\%$ относительный риск выполнения ампутаций на любом уровне увеличивается вдвое [14]. Учитывая, что снижение сахара крови до целевых значений относится к модифицируемым параметрам, нормализацию углеводного обмена можно рассматривать как важнейший компонент снижения количества высоких ампутаций у пациентов с СД и нарушением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей.

Заживление без выполнения высоких и малых ампутаций в общей когорте пациентов с СДС достигнуто в 406 случаях (80,7%). Полученные данные о количестве заживших в течение года ран сопоставимы с опубликованными показателями ряда европейских клиник. Так, в исследовании EURODIALE заживления язвенных дефектов при СДС удалось достичь в 77% [15]. По данным проспективного исследования немецких коллег, частота заживления язвенных дефектов при СДС составила 57% при осложненных формах СДС, включая снижение кровотока в пораженной конечности, инфекцию, остеомиелит и до 93% — при неосложненных формах. Следует отметить, что в этом исследовании не указаны сроки, при которых был достигнут вышеуказанный результат. При этом процент высоких ампутаций составил 3% в общей группе больных с СДС [12].

Значимыми предикторами отсутствия заживления в результате консервативных мероприятий в течение года стали: нарушенный магистральный кровоток и несвоевременное обращение за специализированной медицинской помощью. При стратификации когорты по состоянию магистрального кровотока предиктором отсутствия заживления было несвоевременное обращение за специализированной медицинской помощью и размер поражения более 1 см² при нейропатической форме СДС. Не выявлено доказательств влияния на исход демографических (возраст, пол) и клинических (тип СД, HbA_{1c} , локализация язвенного дефекта, его глубина, инфицирование при первичном обращении) параметров. Полученные данные отличаются от опубликованных результатов когортных исследований. Так, в исследовании EURODIALE

предикторами отсутствия заживления в общей группе пациентов с СДС были возраст, мужской пол, сердечная недостаточность, терминальная стадия ХБП, большой размер язвенного дефекта, нарушение магистрального кровотока, периферическая нейропатия. Параметром, определяющим отсутствие заживления у больных с нарушенным магистральным кровотоком, была инфекция [15]. В нашей работе влияния инфекции на исход течения язвенного дефекта в течение года не получено. Одним из возможных объяснений этого является обязательное назначение антибактериальных препаратов при наличии признаков инфицирования при первичном обращении, адекватная хирургическая обработка раны и более частые визиты (2–3 раза в неделю) в отделение для выполнения ухода за раной.

Отдельного внимания заслуживает такой показатель, как своевременность обращения за специализированной помощью. Этот параметр относится к одним из ключевых в плане профилактики высоких ампутаций, однако эксперты справедливо отмечают, что данная рекомендация основана на теоретических предпосылках, а не на реальных цифрах [10]. В нашей работе впервые получены объективные данные, подтверждающие чрезвычайную важность максимально быстрого обращения пациентов за специализированной помощью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, восстановление магистрального кровотока в пораженной конечности, контроль инфекции и соблюдение режима разгрузки приводят к минимизации количества высоких ампутаций и заживлению язвенных дефектов в подавляющем большинстве случаев. Проведенный когортный анализ продемонстрировал высокую эффективность специализированной помощи данной категории больных на догоспитальном этапе. В этой связи организация амбулаторных кабинетов диабетической стопы имеет принципиально важное значение как в отношении профилактики высоких ампутаций нижних конечностей у больных СД, так и заживления хронических язвенных дефектов стоп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Комелягина Е.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор клинического материала, отбор пациентов, обзор публикаций по теме статьи, обработка и анализ полученных данных, написание текста; Анциферов М.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование, финальное утверждение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Sage RA, Pinzur M, Stuck R, Napolitano C. Amputation and Rehabilitation of the Diabetic Foot. In: *The Diabetic Foot*. Totowa, NJ: Humana Press; 2007:363-389. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-075-1_18
2. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3278>
3. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3-16. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
4. Carinci F, Uccioli L, Massi Benedetti M, Klazinga NS. An in-depth assessment of diabetes-related lower extremity amputation rates 2000–2013 delivered by twenty-one countries for the data collection 2015 of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). *Acta Diabetol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01423-5>
5. Бреговский В.Б., Карпова И.А. Анализ специализированной помощи больным с синдромом диабетической стопы в Санкт-Петербурге за 2010–2021 гг. // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 477–48. [Bregovskiy VB, Karpova IA. Analysis of specialized care for patients with diabetic foot syndrome in St. Petersburg for 2010–2021. *Diabetes mellitus*. 2022;25(5):477-484. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12914>
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №25. — С. 1-157. [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(25):1-157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
7. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3266>
8. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):e132-e173. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cis346>
9. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы // *Раны и раневые инфекции*. — 2015. — Т. 2. — №3. — С. 63-83. [Clinical guidelines for diagnosis and treatment of diabetic foot syndrome. *Wounds and wound infections*. 2015;2(3):63-83 (In Russ.)]
10. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18-25. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0491-1>
11. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the Outcome of the Management of Diabetic Foot Ulcers Using Ulcer-Related and Person-Related Measures. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1784-1787. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-0306>
12. Beckert S. A New Wound-Based Severity Score for Diabetic Foot Ulcers: A prospective analysis of 1,000 patients. *Diabetes Care*. 2006;29(5):988-992. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.295988>
13. Ólafsdóttir AF, Svensson A-M, Pivodic A, et al. Excess risk of lower extremity amputations in people with type 1 diabetes compared with the general population: amputations and type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000602. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2018-000602>
14. Arya S, Binney ZO, Khakharia A, et al. High Hemoglobin A1c Associated with Increased Adverse Limb Events in Peripheral Arterial Disease Patients Undergoing Revascularization. *J Vasc Surg*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.10.028>
15. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51(5):747-755. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0940-0>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Комелягина Елена Юрьевна**, д.м.н. [Elena Y. Komelyagina, PhD]; адрес: Россия, 119034, г. Москва, ул. Пречистенка, 37 [address: 37 Prechistenka Str., 119034, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0798-0139>; eLibrary SPIN: 2847-1270; e-mail: komelelena@yandex.ru

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@zdrav.mos.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Анализ эффективности лечения больных с синдромом диабетической стопы в амбулаторных условиях // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 376-383. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13127>

TO CITE THIS ARTICLE:

Komelyagina EY, Antsiferov MB. Analysis of the effectiveness of outpatient treatment of patients with diabetic foot. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):376-383. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13127>

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИИ ШАРКО: ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ



© В.Б. Бреговский^{1*}, С.А. Оснач², В.Н. Оболенский^{3,4}, А.Г. Демина¹, А.Л. Рыбинская⁵, В.Г. Процко^{2,6}

¹Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург

²Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, Москва

³Городская клиническая больница №13, Москва

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

⁵Консультативно-диагностический центр Генерального штаба ВС РФ, Москва

⁶Российский университет дружбы народов, Москва

Диабетическая нейроостеоартропатия Шарко — проявление синдрома диабетической стопы, сопровождающееся высоким риском образования трофических язв и ампутации. Многие аспекты этой патологии ввиду ее особенностей остаются плохо изученными, что ведет к сложностям в определении тактики лечения пациентов. В обзоре проводится анализ классификаций артропатии Шарко, построенных по анатомическому и «функциональному» принципам. Основное внимание уделено поражениям среднего отдела стопы как наиболее тяжелым по своим последствиям. Проанализированы преимущества и недостатки разных подходов к описанию рентгенологической картины заболевания на разных его стадиях. Систематизация литературы позволяет сделать вывод о том, что существующие подходы к классификации относительно приемлемы с точки зрения планирования консервативного лечения. В то же время подробные анатомо-рентгенологические классификации не помогают в выборе тактики реконструктивного хирургического лечения. В свете увеличения доступности реконструктивной хирургии при тяжелых деформациях вследствие артропатии Шарко представляется целесообразной разработка классификационных систем, которые могли бы стать инструментом определения хирургической тактики при данной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; синдром диабетической стопы; диабетическая нейроостеоартропатия; артропатия Шарко; классификация.

CLASSIFICATION OF THE CHARCOT NEUROOSTEOARTHROPATHY: EVOLUTION OF VIEWS AND UNSOLVED PROBLEMS

© Vadim B. Bregovskiy^{1*}, Stanislav A. Osnach², Vladimir N. Obolenskiy^{3,4}, Anastasia G. Demina¹, Anastasia L. Rybinskaya⁵, Victor G. Protsko^{2,6}

¹St-Petersburg City diabetes Centre, Saint Petersburg, Russia

²Sergey Yudin City Hospital, Moscow, Russia

³Clinical hospital №13, Moscow, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵Consultative and Diagnostic Center of the GS of the RF Armed Forces, Moscow, Russia

⁶RUDN University, Moscow, Russia

Diabetic Charcot neuroosteoarthropathy is a manifestation of diabetic foot syndrome, accompanied by a high risk of foot ulcers and amputation. Many aspects of this pathology due to its features remain poorly understood, which leads to difficulties in determining the tactics of treatment of these patients. This review analyzes of anatomical and functional classifications of Charcot foot. The review focuses on the midfoot pathology as the most severe in their consequences. The advantages and disadvantages of different approaches to the description of the X-ray picture of the disease at its various stages are analyzed. The systematization of the literature allows us to conclude that the existing approaches to classification are relatively acceptable mainly when planning conservative treatment. At the same time, detailed anatomical and radiological classifications do not help in choosing the tactics of reconstructive surgical treatment. With the increasing availability of reconstructive surgery for severe deformities due to Charcot's arthropathy, it seems appropriate to develop classification systems that could become a practical tool for determining surgical tactics in this pathology.

KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic foot; diabetic neuroarthropathy; Charcot foot; classification.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный и все увеличивающийся объем доступной литературы, посвященной диабетической нейроостеоартропатии Шарко (ДНОАП), большинство аспектов этой патологии остаются недостаточно известными в среде врачей терапевтических и хирургических специальностей. В этом контексте вопросы классификации ДНОАП не являются исключением.

Очевидно, что создание классификации предполагает не только описание стадийности процесса, его характерных черт, проявляющихся клинически, но и соответствующих этим стадиям результатов дополнительных исследований. Клинические критерии различных стадий ДНОАП достаточно освещены в литературе, однако, например, величина такого важного параметра, как температурный градиент, до сих пор является предметом дискуссии, и даже в последней версии Международного соглашения по диабетической стопе величина 2–2,2 градуса С характеризуется экспертами как условная с низкой достоверностью доказательств [1].

В этом плане, казалось бы, ключевым моментом является рентгенологическая и магнитно-резонансная визуализация ДНОАП. Тем не менее трактовка данных этих исследований также имеет ограничения, а также подвержена значительному субъективизму, особенно сильно влияющему на определение стадийности процесса. Влияние субъективных факторов возрастает еще и в том случае, если лечащий врач и специалист в области лучевой диагностики не взаимодействуют при установлении диагноза.

Валидная в клинической практике классификация также должна опираться на патогенетические особенности развития тех или иных вариантов заболевания. Возможно, что несовершенство современных классификаций ДНОАП и неудовлетворенность ими специалистов в значительной степени связаны с пробелами в пред-

ставлениях о патогенезе этого осложнения сахарного диабета (СД). В предлагаемом читателю обзоре систематизируются классификации этого осложнения СД и их влияние на выбор тактики лечения.

С достаточной долей условности все классификации можно разделить на две категории. Первые опираются преимущественно на рентгенологический анализ пораженных костно-суставных структур и описывают различные локализации и сочетания деструкций и дислокаций. Вторые основаны на трактовке визуализирующих методик с точки зрения стадии деструктивно-воспалительного процесса и степени его выраженности.

КЛАССИФИКАЦИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИИ НА ОСНОВЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОРАЖЕНИЯ

Анализ литературы показывает, что существует два подхода к описанию структурных изменений: по преимущественному вовлечению тех или иных костей и по группировке пораженных структур по отделам стопы.

По-видимому, самой ранней попыткой классифицировать стопу Шарко по локализации поражения (по преимущественному вовлечению определенных костей) является работа Harris JR, Brand PW., 1966 [2]. Авторы изучали варианты поражения стопы при лепре (болезни Хансена), которые, с учетом специфики патологии, могут быть применимы и к ДНОАП. У 147 пациентов они выделили 5 вариантов поражения: 1 — деструкция пяточной кости, 2 — деструкция тела таранной кости, 3 — деструкция головки таранной кости, ладьевидной и/или медиальной клиновидной костей (поражение медиального свода), 4 — деструкция пяточно-кубовидного сустава и подвывих кубовидной кости с поражением латерального свода стопы и 5 — деструкция клиновидных костей (рис. 1). Эту систему нельзя считать полной, так как в нее не попали другие варианты, например, поражения

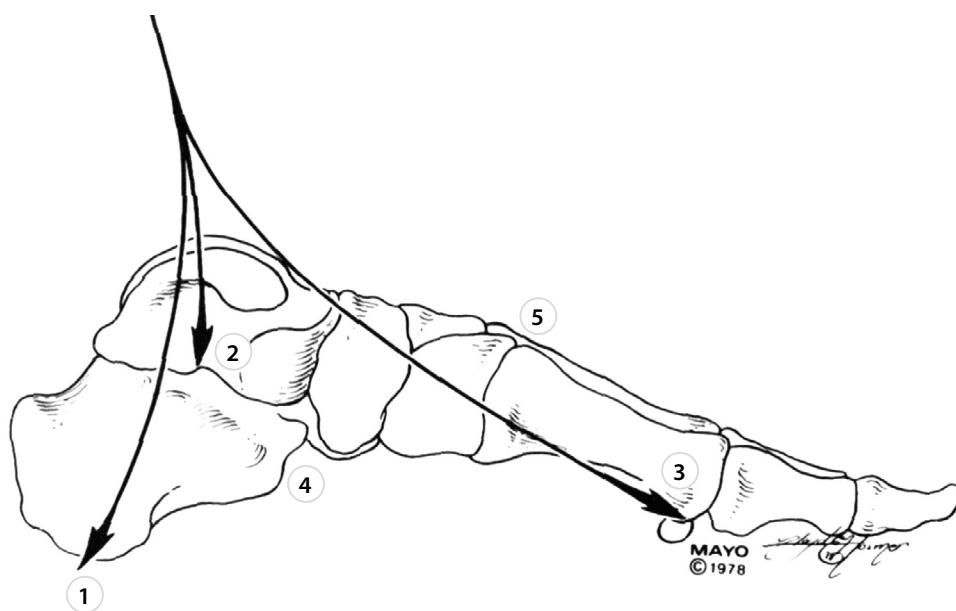


Рисунок 1. Классификация стопы Шарко у пациентов с лепрой (по Harris JR, Brand PW., 1966) [2].

Примечание. 1 — деструкция пяточной кости; 2 — деструкция тела таранной кости; 3 — деструкция головки таранной кости, ладьевидной и/или медиальной клиновидной костей (поражение медиального свода); 4 — деструкция пяточно-кубовидного сустава и подвывих кубовидной кости с поражением латерального свода стопы; 5 — деструкция клиновидных костей.

плюснефаланговых суставов и сустава Лисфранка. Наиболее вероятно это объясняется смещенной выборкой исследования. Тем не менее для своих пациентов авторы впервые сформулировали предположение о последовательности развития деструкций при поражениях среднего отдела: разрушение таранно-ладьевидного сочленения ведет к деструкции ладьевидной кости и — вторично — к нарушению соотношения ладьевидной и 1 и 2 клиновидных костей, вызывая их диастаз, затем дислокацию и т.д. [2].

Иначе подошли к описанию последовательности артропатического процесса Sella, Barrette (1999 г.), представившие свою классификацию стадий ДНОАП с поражением среднего отдела. Они предположили, что поражение медиального свода начинается на ранних стадиях в виде рентгенологически видимого диастаза между 1 и 2 клиновидными костями и соответствующими им основаниями плюсневых костей. Дальнейшее прогрессирование патологии идет через деструкцию — подвывих и дислокацию структур среднего и наружного сводов стопы, и лишь потом развивается поражение в области таранной кости. На основании анализа небольшого числа рентгенограмм (51 стопа) пациентов с поражением медиальной колонны они предложили классифицировать артропатию в зависимости от наличия или отсутствия подвывиха определенных костных структур или их дислокации. Согласно их подходу, стадия 0 идентична рентгенонегативной стадии, 1 стадия характеризуется субхондральными кистами, эрозиями, локальной остеопенией и диастазом, появление подвывихов указывает на переход во 2 стадию, а дислокация костных структур с коллапсом медиального свода — на 3 стадию. 4 стадия отражает неактивную или хроническую фазу течения артропатии. При этом авторы не упоминают о самом характере деструкций костного аппарата стопы, придавая основное значение наличию подвывиха и дислокации [3].

Постепенное накопление опыта работы с диабетической стопой Шарко привело к очевидному выводу: сочетание поражений может быть гораздо разнообразнее. Кроме того, стало понятно, что различные типы поражений сопровождаются разными деформациями, и, хотя полный параллелизм между характером деструкций, количеством пораженных костных структур и тяжестью деформаций отсутствует, определенные поражения все же ассоциированы с неблагоприятным прогнозом для функции конечности и ее сохранности.

В этом контексте первой крупной работой стало исследование, выполненное в клинике Мейо по ретроспективному (1966–1975 гг.) анализу рентгенологиче-

ской картины у 96 пациентов с ДНОАП (116 стоп) [4]. Эта статья является первым столь скрупулезным описанием клинических характеристик пациентов с ДНОАП и рентгенологических признаков стопы Шарко, а также попыткой их сопоставления. В работе показано, что во многих случаях отмечается сочетание поражений в разных областях стопы.

Так как ДНОАП является редким осложнением, то накопление знаний об особенностях ее клинического течения происходило достаточно медленно. Обобщение практического опыта привело к пониманию того, что разные варианты поражений стопы при ДНОАП не только сопровождаются различными по степени тяжести деформациями, но и различаются по прогнозу для стопы и конечности. Комплексная реализация такого подхода затруднялась в основном смещенной и нередко ограниченной выборкой, на основании анализа которой разные авторы разрабатывали свои системы. Общим для всех систем является признание того, что поражения среднего отдела стопы и голеностопного сустава представляют с клинической точки зрения наибольший интерес. Рассмотрим некоторые классификации, чаще всего упоминаемые в литературе.

Наиболее удачная и широко применяемая классификация ДНОАП по локализации поражения была предложена Sanders L. & Frikberg R. [5]. Они не только выделили основные 5 типов артропатии, но и сопоставили их с вероятностью язвообразования и прогнозом для опороспособности и сохранности стопы. Последовательность типов ДНОАП в этой классификации определялась в направлении от пальцев к пятке, и наиболее частыми вариантами были поражения переднего отдела стопы (1 тип, 15%), области сустава Лисфранка (2 тип, 40%) и ладьевидно-клиновидных суставов, таранно-ладьевидного, пяточно-кубовидного суставов (3 тип, 30%). При этом наиболее неблагоприятным прогнозом характеризовались 2 и 3 типы поражения. В более поздних работах, использовавших эту классификацию, соотношение частоты разных вариантов поражения было примерно таким же, как и у предложивших эту классификацию авторов (табл. 1).

Кроме того, аналогичные заключения делались в отношении прогноза для конечности и, что немаловажно, по вероятности реактивации (рецидива) ДНОАП. Исходя из сопоставления данных этих работ, очевиден вывод: наиболее благоприятное течение ДНОАП отмечается при 1 и 5 типах поражения, а при 2, и в большей степени 3 и 4 типах можно ожидать высокую частоту реактивации и неблагоприятного течения [6].

Таблица 1. Классификация Sanders L., Frikberg R. и частота различных типов поражения [5, 6]

Тип	Пораженные структуры	Частота по Sanders, Frikberg, % [5]	Частота по Gratwohl, % [6]
I	Пальцы, плюснефаланговые суставы	15	14
II	Сустав Лисфранка	40	47
III	Ладьевидно-клиновидные, таранно-ладьевидный, пяточно-кубовидный сустав	30	30
IV	Подтаранный, голеностопный суставы	10	6
V	Пятка	5	3

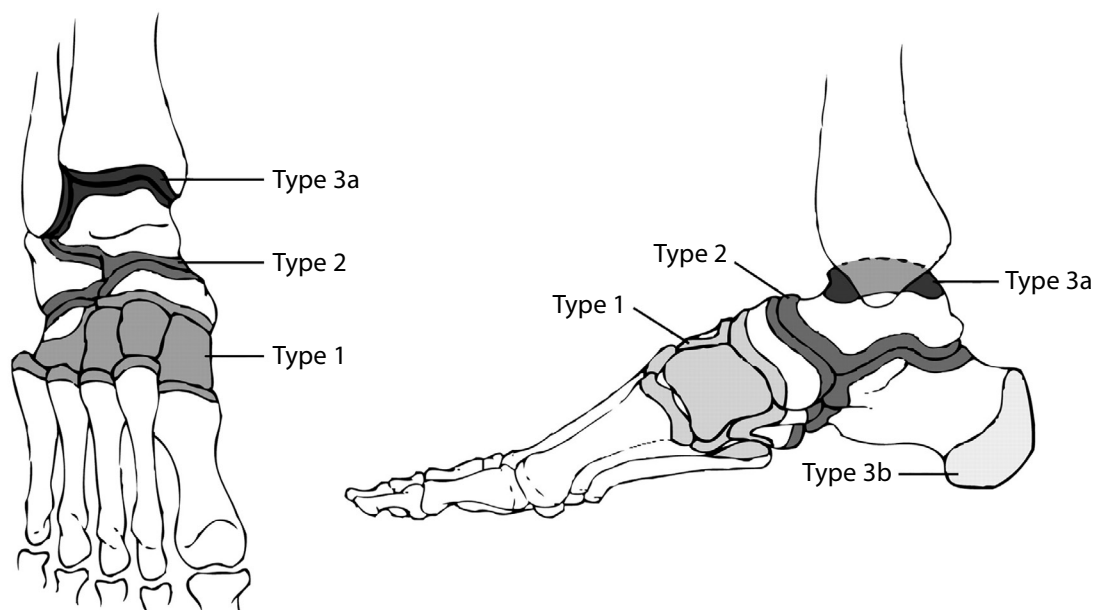


Рисунок 2. Классификация поражений среднего отдела стопы согласно Brodsky [7].

Очень похожая классификация была предложена Brodsky J. в 1992 г., который расположил типы согласно их встречаемости (рис. 2).

По его данным, 70% поражений составили сустав Лисфранка и ладьевидно-клиновидные суставы (тип 1). Этот вариант поражения сопровождался наибольшей частотой язвообразования, но реже требовал хирургической стабилизации. Тип 2 отмечался в 20% случаев и характеризовался поражениями, вовлекающими в разных комбинациях сустав Шопара, подтаранный, пяточно-кубовидный суставы. Тип 3 вовлекает голеностопный

сустав (вариант 3a) и пяточную кость в области бугра (вариант 3b) и встречался автору редко — около 10% случаев. Второй и третий типы характеризовались автором как наиболее часто сопровождающиеся нестабильностью варианты патологии и, следовательно, требующие, с высокой вероятностью, хирургического лечения [8].

Позднее Trepmann E. и соавт. добавили к классификации Brodsky комбинированные поражения (тип 4) и поражения переднего отдела, как бы «зеркально» отразив классификацию Sanders, Frikberg [9]. Схематично их классификация представлена на рис. 3.



Рисунок 3. Классификация Brodsky J.W. в модификации Trepmann E. и соавт. (2005) [9].

G. Sammarco, S. Conti на основании анализа данных всего 27 пациентов описали пять вариантов деформаций среднего отдела стопы (рис. 4) [10].

По мнению этих авторов, при типе 1 изменения затрагивают сустав Лисфранка, возникает диастаз между I и II плюсневыми костями с последующей дислокацией переднего отдела стопы латерально и к тылу, при этом I плюсневая кость либо остается в прежнем положении, либо смещается несколько латеральнее относительно оси, проходящей через шейку таранной кости. Второй тип поражения характеризуется изолированной деструкцией первого плюсне-клиновидного сустава. Третий тип описывает изменения, возникающие в ладьевидно-клиновидном суставе: деструкцию промежуточной клиновидной кости и последующим распространением патологического процесса на весь сустав Лисфранка. Четвертый тип включает в себя поражение первого плюсне-клиновидного сустава с развитием диастаза не только между I и II плюсневыми костями, но и в межклиновидных суставах с распространением изменений на плюсне-кубовидный сустав. При пятом типе поражается ладьевидная кость и окружающие ее кости с последующей деструкцией клиновидных и кубовидной костей и поражением сустава Шопара.

Как следует из вышесказанного, поражения среднего отдела стопы встречаются чаще и протекают тяжелее, поэтому вполне закономерной представлялась необходимость разработки отдельной классификации для этой категории пациентов.

Первой (и пока единственной) попыткой создать всеобъемлющую классификацию ДНОАП среднего отдела, объединяющую рентгенологическую картину с характером деформаций, была работа L. Shon и соавт., опубликованная в 1998 г. [11]. Авторами были проанализированы рентгенограммы и характер деформаций 131 стопы у 109 пациентов, из которых 86 страдали СД. Авторы выделили четыре типа поражения среднего отдела стопы. Каждый из типов подразделяется на три стадии в зависимости от степени тяжести деформации продольных сводов стопы: легкой (деформация с частичным сохранением свода, стадия А), умеренной (коллапс свода, стадия В), и тяжелой (пролабирование костных структур с формированием стопы-качалки, стадия С). Кроме того, каждый из типов поражения среднего отдела делится на два варианта: первый — преимущественное поражение медиального и центрального сводов, второй — преимущественное поражение латерального свода. Таким образом,

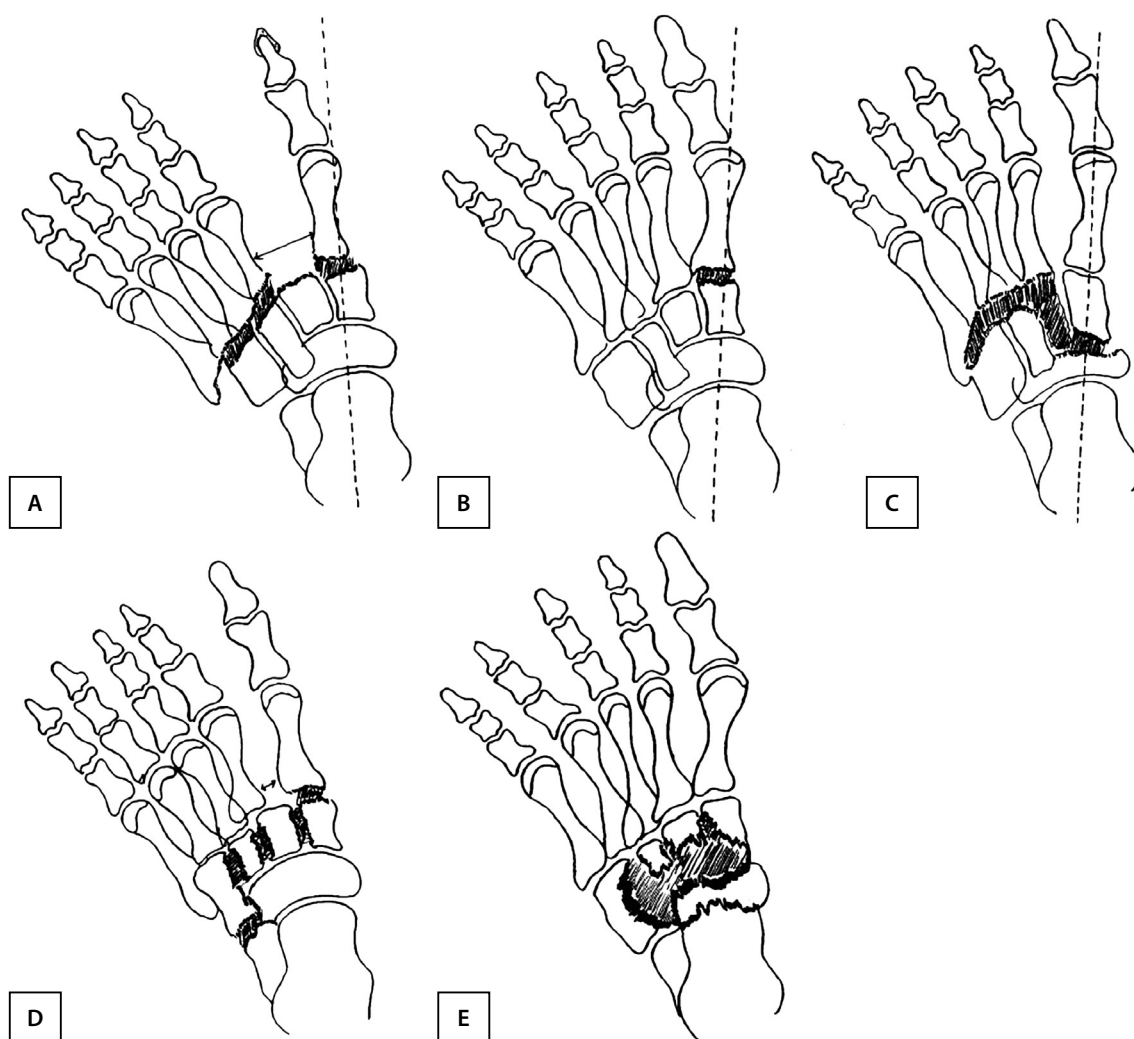


Рисунок 4. Классификация поражений среднего отдела стопы G. Sammarco, S. Conti [10].

Примечание. А, В, С, D, Е в авторском тексте соответствуют 1, 2, 3, 4, 5 типам поражения.

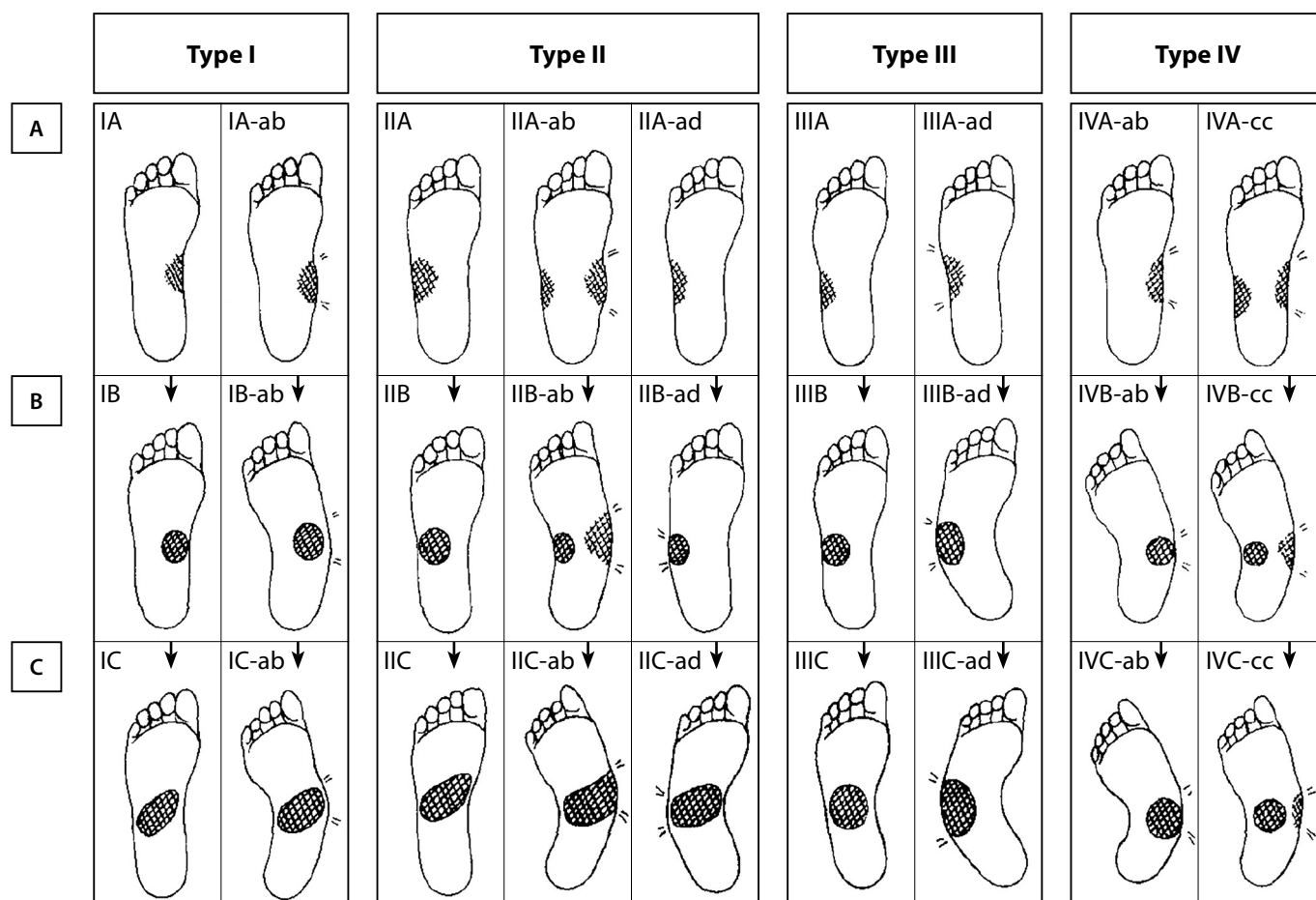


Рисунок 5. Классификация поражений среднего отдела при диабетической нейроостеоартропатии по Shon L. и соавт. [11].

Примечание. Стадия А — легкая деформация; стадия В — умеренная деформация; стадия С — тяжелая деформация.

с учетом всех комбинаций, было описано 27 вариантов поражения (рис. 5).

Очевидна сложность интерпретации данных при столь комплексном подходе. Для подтверждения возможности практического применения своей системы Schon LC, Easley ME, Cohen и соавт. предприняли второе исследование, в котором удалось показать удовлетворительную воспроизводимость классификации при оценке рентгенограмм разными рентгенологами [12]. Среди недостатков этой классификации, как, впрочем, и большинства других, — отсутствие четкой связи между типом поражения и тактикой реконструктивного хирургического лечения. Кроме того, рентгенограммы, приведенные авторами в качестве иллюстрации типов поражения, в некоторых случаях не соответствуют этим типам, то есть трактовка изображений все-таки остается субъективной.

Иной подход к классификации поражения среднего отдела предложили Pinzur M. и соавт. на основании ретроспективного анализа характеристик 223 оперированных по поводу поражения среднего отдела стопы и ближайших (в течение года) результатов их оперативного лечения [13]. Не вдаваясь в детальный анализ деструкций, они выделили три варианта: вальгусную, варусную деформации и разрушение с дислокацией таранно-пяточного сочленения. С точки зрения прогноза после оперативной коррекции и стабилизации стопы эти варианты достоверно различались: при вальгусной деформации положительный результат (возможность ходить без

применения тьютора или аппарата, отсутствие язвы стопы и ампутации) достигнут у 87% пациентов, при поражении таранно-пяточного сустава у 70,3% пациентов, а при варусной деформации лишь в 56,3% случаев. Недостатком этого исследования является изменение оперативной тактики по мере увеличения опыта оперативного лечения, что, несомненно, повлияло на результаты и выводы работы. Кроме того, укрупнение классификационных категорий может быть не совсем корректно с точки зрения трактовки исходов оперативного лечения.

КЛАССИФИКАЦИИ, ОТРАЖАЮЩИЕ ЭВОЛЮЦИЮ КОСТНО-СУСТАВНОГО АППАРАТА СТОПЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ АРТРОПАТИИ

С точки зрения определения тактики лечения пациента с ДНОАП большое значение имеет визуализация стадии процесса и сопоставление полученных данных с клинической картиной. Вероятно, первым в этом отношении были упоминавшиеся выше Harris, Brand, предложившие определенную последовательность в развитии деструктивного процесса. Однако наиболее пригодной на практике и часто цитируемой в литературе оказалась классификация рентгенологической картины артропатии, предложенная Eichenholtz S. в 1966 г. [14]. Он проанализировал 94 сустава с артропатией Шарко, из которых только 12 были поражениями при СД, в 32 случаях был поражен коленный сустав, в 7 — тазобедренный,

Таблица 2. Классификация диабетической нейроостеоартропатии по Eichenholtz S.N. (1966 г.) [14]

Стадия	Клиническая картина	Рентгенологическая картина
I. Растворение, рассасывание	Горячая, отечная, гиперемированная стопа (2–3 мес, острая)	Местная деминерализация, периартикулярная фрагментация, дислокация суставов
II. Коалесценция (сращение)	Стихание воспаления, отсутствие эритемы, но наличие отека и гипертермии (3–6 мес, подострая)	Периостальная реакция, костные фрагменты в мягких тканях, участки остеонекроза, остеопролиферация, новообразованная костная ткань, признаки начинающейся консолидации деструкций
III. Ремоделинг	Постоянная фиксированная деформация, отсутствие или минимальный отек, связанный с ходьбой, отсутствие гипертермии (6–9 мес, хроническая)	Сглаживание краев костных фрагментов, остеосклероз, костный или фиброзный анкилоз

остальные случаи локализовались в стопе и голеностопном суставе. Eichenholtz выделил 3 стадии: рассасывание, ремоделинг и коалесценцию — и провел параллель с клинической картиной. Характеристика этих стадий представлена в табл. 2.

Очевидно, что при анализе рентгенограмм и сопоставлении с ними внешнего вида стопы не может быть полного соответствия в каждом случае, однако в целом эта классификация настолько точно отражает суть артропатического процесса, что используется и по настоящее время не только для описания рентгенологической картины, но и для определения тактики лечения. К недостаткам этой классификации можно отнести неотчетливость границ между второй и началом третьей стадии, а также ограничение, связанное с самим методом, — возможно-стями рентгенографии на ранней стадии артропатии.

Появление магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило в значительной степени улучшить объективизацию поражения на стадии до 1 по Eichenholtz, а также создать объективные предпосылки к оптимизации консервативного лечения, и пересмотреть концепцию веде-

ния ДНОАП. Фактически МРТ отражает не только структурные изменения, но и степень активности процесса.

Ряд авторов дополнили классификацию Eichenholtz стадией «0», то есть рентгенонегативной, но МРТ-позитивной, при которой имеется активный процесс воспаления, однако чувствительность рентгеновского исследования слишком низка для его визуализации. Одна из модификаций этой классификации приведена в табл. 3.

Серийное выполнение МРТ у пациентов с ДНОАП на разных стадиях патологии позволило обосновать новый подход в классификации ДНОАП и тактике лечения, который сводится к простому принципу «есть отек костного мозга — есть активность — нужна иммобилизация». Этот подход был детально изложен в работе Chantelau E., в которой было показано, что иммобилизация на стадии 0 позволяет в 70% случаев избежать клинически значимых деформаций, а значит, предотвращает все последующие осложнения и способствует сохранению качества жизни пациента [16]. Значение диагностики ДНОАП на рентгенонегативной стадии для клинической практики и выбора стратегии лечения в настоящее время

Таблица 3. Модифицированная классификация диабетической нейроостеоартропатии Eichenholtz-Shibata [14, 15]

Стадия	Клиническая картина	Рентгенологическая картина
0. Продромальная	Горячая, отечная, гиперемированная стопа (0–1 мес, острая)	Отсутствие видимых переломов, увеличение внутрисуставного объема как расстояния между костями за счет отека. МРТ: отек костного мозга как проявление трабекулярного микроперелома, выпот в сустав
I. Растворение, рассасывание	Горячая, отечная, гиперемированная стопа (2–3 мес, острая)	Местная деминерализация, периартикулярная фрагментация, дислокация суставов
II. Коалесценция (сращение)	Стихание воспаления, отсутствие эритемы, но наличие отека и гипертермии (3–6 мес, подострая)	Периостальная реакция, костные фрагменты в мягких тканях, участки остеонекроза, остеопролиферация, новообразованная костная ткань, признаки начинающейся консолидации деструкций
III. Ремоделинг	Постоянная фиксированная деформация, отсутствие или минимальный отек, связанный с ходьбой, отсутствие гипертермии (6–9 мес, хроническая)	Сглаживание краев костных фрагментов, остеосклероз, костный или фиброзный анкилоз

Таблица 4. Классификация диабетической нейроостеоартропатии, основанная на данных магнитно-резонансной томографии (по Chantelau E., Grutzner G., 2014 г.) [18]

Стадия/Степень тяжести	Симптомы	МРТ-картина
Активная стадия, степень тяжести — 0	Легкое воспаление, отек, увеличивающийся при ходьбе (боль не всегда), выраженных деформаций нет	Облигатные: отек костного мозга, отек мягких тканей (не всегда) Факультативные: субхондральные трабекулярные микропереломы, повреждения связок в месте прикрепления к костям
Активная стадия, степень тяжести — 1	Тяжелое воспаление, отек, увеличивающийся при ходьбе (боль не всегда), выраженные деформации	Облигатные: кортикальные переломы, отек костного мозга, отек мягких тканей Факультативные: остеоартрит, кисты, разрушения хрящей, повреждения связок, участки остеонекроза, остеолизиса, остеопролиферация, тендосиновит, смещение костей, дислокации суставов
Неактивная стадия, степень тяжести — 0	Нет воспаления, отсутствие выраженных деформаций	Отсутствие отека костного мозга, или минимальный отек, субхондральный склероз, кисты, повреждения связок
Неактивная стадия, степень тяжести — 1	Воспаления нет, выраженные деформации, анкилоз или ложные суставы	Резидуальный отек костного мозга, костные мозоли, облитерация и деформация суставов, остеофиты, остеосклероз (более отчетливо визуализируется при компьютерной томографии)

не подлежит сомнению и приравнивается к значению диагностики рака *in situ* [17]. Так, Chantelau E. и Grutzner G., исходя из данных МРТ в динамике и прогноза для формы стопы в зависимости от наличия признаков активности при осмотре и при МРТ, а также учитывая рентгенографическую картину, предложили «функциональную» классификацию ДНОАП, разделяющую процесс на активный и неактивный, рентгенопозитивный и рентгенонегативный (табл. 4). В настоящее время именно этот подход зафиксирован в отечественных клинических рекомендациях [18, 19].

Определение сроков завершения активной стадии ДНОАП и возможности перехода к ходьбе является одним из главных вопросов в лечении этой патологии, который до настоящего времени остается предметом дискуссий [1, 20]. Необходимость стратификации отека костного мозга по степени выраженности и по распространенности диктуется практической потребностью оценки состояния пораженных костных структур в процессе лечения. Теоретически, динамическая оценка МР-картины в баллах могла бы быть одним из основных параметров, способствующих более обоснованному принятию решения о завершении активной стадии и перехода от иммобилизации к реабилитации. К сожалению, опубликованные исследования на эту тему не позволяют существенно продвинуться в искомом направлении. Так, в работе Meacock L. и соавт. была показана значительная вариабельность между оценками МР-картины разными специалистами [21]. В другом исследовании предсказательная ценность параметров МР-картины была получена только для прогнозирования длительности иммобилизации более 3 месяцев, но не всей длительности активной фазы патологии [22]. Кроме того, стоит упомянуть о неоднородности причин,

вызывающих этот феномен [23]. Тем не менее данный вопрос стоит на повестке дня, и общая схема многоцентрового исследования о влиянии серийно выполняемой МРТ на сроки иммобилизации была апробирована в работе Gooday C. и соавт. (2023 г.) [24].

Следует отметить, что приведенные выше морфологические классификации основаны на анализе рентгенограмм, а это означает, что большинство пациентов оценивались авторами этих классификаций на стадии 1 по Chantelau E., Grutzner G., то есть на запущенных стадиях патологии. В большинстве случаев мы не знаем, какие структуры были поражены до первой рентгенограммы, так как проблема позднего обращения пациентов с ДНОАП и задержки постановки правильного диагноза пока не решена, поэтому динамика нарастания деструкций остается малоизученной.

Известно, что область поражения, выявляемая у одного и того же пациента при помощи рентгенограммы, может быть меньше, чем при проведении МРТ, поэтому можно считать, что все рентгенологические классификации с современных позиций весьма неточны. С другой стороны, МРТ — дорогостоящее и далеко не всегда доступное исследование, в отличие от простой рентгенографии, поэтому с точки зрения возможностей первичного звена здравоохранения рентгенограмма является приоритетным методом инструментальной диагностики ДНОАП, и, следовательно, потребность в простой классификации, основанной на анализе рентгенограмм, остается актуальной.

Многообразие сочетаний разных вариантов разрушений костно-суставных структур среднего отдела стопы с клиническими вариантами деформаций, неочевидная связь между рентгенологической картиной и видом и тяжестью итоговой деформации заставляют задуматься

о причинах такого большого количества сочетаний. Объяснение этого низкой приверженностью пациента и врача к лечению, временем задержки начала лечения, несомненно, актуально. Вместе с тем, вероятно, могут иметь значение и механизмы, обусловленные индивидуальными особенностями нижних конечностей до развития ДНОАП, расположением и функцией мышц и сухожилий, которые могут играть значительную роль в направлении смещения уже разрушенных или еще не подвергшихся деструкции костных структур. В особенности это может быть важным при отсутствии полной разгрузки пораженной конечности.

ДРУГИЕ КЛАССИФИКАЦИИ

В практике отделений гнойной хирургии и ортопедии встречаются пациенты с гнойными осложнениями артропатии Шарко: флегмонами, остеомиелитами. При этом область поражения инфекционным процессом нередко совпадает с областью поражения вследствие артропатии. Поэтому идея группировать таких пациентов для выработки дифференцированной хирургической тактики выглядит вполне логичной. В этом плане интересной попыткой представляется объединение в одной системе "SEDW" области поражения (по Sanders), рентгенологической стадии (по Eichenholtz), характера деформации (Deformity: варусная, вальгусная, пресс-папье, эквинус) с глубиной поражения (по Wagner) [25, 26].

В литературе неоднократно поднимался вопрос о применении тех или иных геометрических параметров стопы, получаемых при оценке рентгенограмм, для классификации по величине риска образования язвенного дефекта у пациентов с ДНОАП.

Для этого предлагается использовать различные углы и высоты костных структур, измеряемые при рентгенографии под нагрузкой, в частности, высоту кубовидной кости, угол между осями таранной кости и 1 плюсневой кости (угол Мэри), угол между линией, соединяющей подошвенную поверхность пяточного бугра и наиболее низко расположенную точку 5 плюсневой головки, и линией, соединяющей пяточный бугор с наиболее плантарно расположенной точкой переднего отростка пяточной кости (угол наклона пяточной кости) и некоторые другие параметры [10, 27, 28]. Однако, как заметили авторы одной из таких работ, существуют значительные трудности определения костных ориентиров на двумерных рентгенограммах для трехмерных структур, которые имеют большие деформации костей и суставов вплоть до полного их разрушения. Кроме того, практика показывает, что далеко не все пациенты в состоянии одинаково нагрузить стопу при выполнении рентгенограммы под нагрузкой. В частности, в работе Shon в 22% случаев не удалось выполнить рентгенограмму под нагрузкой в связи с выраженной деформацией или язвой подошвенной поверхности стопы [11]. Поэтому некоторые авторы высказывают сомнения в том, что на основании геометрических измерений, полученных при рентгенографии, можно получить дополнительную информацию, способную изменить представление о стратегии лечения, сложившееся на основании клинического обследования и тем более выбрать способ оперативной коррекции деформации [13, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что все представленные классификации артропатии Шарко имеют описательный характер. Большая часть из них основана на анализе немногочисленных групп пациентов в одном учреждении, как правило, стационарном. Увеличение числа пациентов, включение данных как стационарных, так и амбулаторных учреждений может привести к выявлению большего разнообразия патологии среднего отдела. Кроме того, нам представляется, что основным методическим недостатком морфологических классификаций поражения среднего отдела стопы является обобщение сходных рентгенологических картин на момент исследования. При этом рентгенологическая картина у конкретного больного могла быть в другой момент времени совершенно иная. Вполне вероятно, что, диагностируя по рентгенограмме определенный тип поражения, мы ошибаемся, так как до обращения характер поражения был иным. Поэтому мы предполагаем, что для создания клинической классификации, пригодной для определения тактики лечения (прежде всего хирургического), следует исходить из закономерностей формирования конкретного типа деформаций стопы, роли сил внешнего воздействия и усилий, создаваемых мышцами и сухожилиями в формировании определенных деформаций. Соединение морфологической картины (характера деструкций) и функционального состояния (активности артропатии), определяемого клинически и в основном по МРТ-картине, помогает в выборе вариантов консервативного лечения, чего нельзя сказать о тактике хирургической реконструкции. По-видимому, расширение когорты обследуемых и более скрупулезное сопоставление данных рентгенографии с клинической картиной позволит не только уточнить особенности поражения среднего отдела, но и разработать рабочую классификацию, которую можно использовать как основу для определения хирургической тактики лечения тяжелых деформаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Бреговский В.Б. — разработка концепции статьи, существенный вклад в концепцию статьи, написание статьи; Оснач С.А. — разработка концепции статьи, интерпретация результатов, написание статьи; Оболенский В.Н. — интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Демина А.Г. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Рыбинская А.Л. — интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Процко В.Г. — интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Guidelines of International Working Group on Diabetic Foot: Charcot's neuro-osteo-arthropathy (2023 update). Available from: <https://iwgdfguidelines.org/charcot-2023>
- Harris JR, Brand PW. PATTERNS OF DISINTEGRATION OF THE TARSUS IN THE ANAESTHETIC FOOT. *J Bone Joint Surg Br.* 1966;48-B(1):4-16. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.48B1.4>
- Sella EJ, Barrette C. Staging of Charcot neuroarthropathy along the medial column of the foot in the diabetic patient. *J Foot Ankle Surg.* 1999;38:34-40. doi: [https://doi.org/10.1016/s1067-2516\(99\)80086-6](https://doi.org/10.1016/s1067-2516(99)80086-6)
- Cofield RH, Morrison MJ, Beabout JW. Diabetic neuroarthropathy in the foot: patient characteristics and patterns of radiographic change. *Foot Ankle.* 1983;4:15-22. doi: <https://doi.org/10.1177/107110078300400104>
- Sanders LJ, Frykberg RG. Diabetic neuropathic osteoarthropathy: The Charcot foot. In: Frykberg RG editor. The high risk foot in diabetes mellitus. New York: Churchill Livingstone. 1991:297-338
- Gratwohl V, Jentzsch T, Schöni M, et al. Long-term follow-up of conservative treatment of Charcot feet. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2022;142:2553-2566. doi: <https://doi.org/10.1007/s00402-021-03881-5>
- Brodsky JW. The diabetic foot. In Mann RA., Coughlin M. (ed): Surgery of the Foot and Ankle. St. Louis, C.V. Mosby. 1992
- Brodsky JW, Rouse AM. Exostectomy for Symptomatic Bony Prominences in Diabetic Charcot Feet. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;296:21-26. doi: <https://doi.org/10.1097/00003086-199311000-00005>
- Trepman E, Nihal A, Pinzur MS. Current topics review: Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle. *Foot Ankle Int.* 2005;26:46-63. doi: <https://doi.org/10.1177/107110070502600109>
- Sammarco G, Conti S. Surgical treatment of neuroarthropathic foot deformity. *Foot Ankle Int.* 1998;19:102-109. doi: <https://doi.org/10.1177/107110079801900209>
- Schon LC, Weinfeld SB, Horton GA, Resch S. Radiographic and clinical classification of acquired midtarsus deformities. *Foot Ankle Int.* 1998;19:394-404. doi: <https://doi.org/10.1177/107110079801900610>
- Schon LC, Easley ME, Cohen I, et al. The acquired midtarsus deformity classification system-interobserver reliability and intraobserver reproducibility. *Foot Ankle Int.* 2002;23:30-36. doi: <https://doi.org/10.1177/107110070202300106>
- Pinzur MS, Schiff AP. Deformity and clinical outcomes following operative correction of Charcot foot: A new classification with implications for treatment. *Foot Ankle Int.* 2018;39:265-270. doi: <https://doi.org/10.1177/1071100717742371>
- Eichenholtz SN. Charcot joints. With a foreword by P.D. Wilson. Springfield (Ill): Charles C. Thomas. 1966.
- Shibata T, Tada K, Hashizume C. The results of arthrodesis of the ankle for leprotic neuroarthropathy. *J Bone Jt Surg.* 1990;72(5):749-756. doi: <https://doi.org/10.2106/00004623-199072050-00016>
- Chantelau E, Richter A. The acute diabetic Charcot foot managed on the basis of magnetic resonance imaging – a review of 71 cases. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13831. Available at: <https://smw.ch/article/doi/smw.2013.13831>
- Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al. American College of Foot and Ankle Surgeons. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg.* 2006;45(5Suppl):S1-66. doi: [https://doi.org/10.1016/S1067-2516\(07\)60001-5](https://doi.org/10.1016/S1067-2516(07)60001-5)
- Chantelau EA, Grutzner G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot? *Swiss Med Wkly.* 2014;144:1-6. doi: <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13948>
- Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2. Ссылка активна на 30.11.23
- Демина А.Г., Бреговский В.Б., Карпова И.А. Критерии продолжительности иммобилизации пораженной конечности при диабетической нейроостеоартропатии Шарко // *Сахарный диабет.* — 2014. — №4. — С. 60-65. [Demina AG, Bregovskiy VB, Karpova IA. Criteria of immobilization duration of the affected foot in diabetic Charcot neuro-osteoarthropathy. *Diabetes mellitus.* 2014;4:60-65 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014460-65>
- Meacock L, Petrova NL, Donaldson A, et al. Novel semiquantitative bone marrow oedema score and fracture score for the magnetic resonance imaging assessment of the active Charcot foot in diabetes. *Journal of Diabetes Research.* 2017;8504137. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/8504137>
- Berli MC, Higashigaito K, Götschi T, et al. The «Balgist Score» for evaluation of Charcot foot: a predictive value for duration of off-loading treatment. *Skeletal Radiol.* 2021;50:311-320. doi: <https://doi.org/10.1007/s00256-020-03541-6>
- Chantelau EA, Antoniou S, Zweck B, Haage P. Follow up of MRI bone marrow edema in the treated diabetic Charcot foot — a review of patient charts. *Diabet Foot Ankle.* 2018;9:1466611. doi: <https://doi.org/10.1080/2000625X.2018.1466611>
- Gooday C, Game F, Woodburn J, Poland F et al. A randomised feasibility study of serial magnetic resonance imaging to reduce treatment times in Charcot neuroarthropathy in people with diabetes (CADOM). *J Foot Ankle Res.* 2023;26:16(1):2. doi: <https://doi.org/10.1186/s13047-023-00601-7>
- Оболенский В.Н., Процко В.Г., Комелягина Е.Ю. К вопросу о классификации синдрома диабетической стопы // *Хирург.* — 2016. — № 10. — С. 37-47. [Obolenskiy VN, Protsko VG, Komeliagina EYu. K voprosu o klassifikacii sindroma diabeticheskoy stopi. *Surgeon.* 2016;10:37-47. (In Russ.).]
- Оснач С.А., Оболенский В.Н., Процко В.Г., и соавт. Метод двухэтапного лечения пациентов с тотальными и субтотальными дефектами стопы при нейроостеоартропатии Шарко // *Гений ортопедии.* — 2022. — Т. 28. — №4. — С. 523-531. [Osnach SA, Obolenskiy VN, Protsko VG, et al. Method of two-stage treatment of total and subtotal defects of the foot in Charcot neuroosteoarthropathy. *Genij Ortopedii.* 2022;28:4:523-531. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.28427-2022-28-4-523-531>
- López-Moral M, Molines-Barroso RJ, Sanz-Corbalán I, et al. Predictive Radiographic Values for Foot Ulceration in Persons with Charcot Foot Divided by Lateral or Medial Midfoot Deformity. *J Clin Med.* 2022;18:11(3):474. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11030474>
- Hastings MK, Sinacore DR, Mercer-Bolton N. Precision of foot alignment measures in Charcot arthropathy. *Foot Ankle Int.* 2011;32(9):867-872. doi: <https://doi.org/10.3113/FAI.2011.0867>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бреговский Вадим Борисович**, д.м.н. [Vadim B. Bregovskiy, MD, PhD]; адрес: Россия, 194354, СПб ул. Сикейроса, д. 10Д [address: 10D Sikeyros str., 194354, St-Petersburg, Russia]; тел.: 8(921)301-14-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5285-8303>; eLibrary SPIN: 2547-3330; e-mail: dfoot.tdc@gmail.com

Оснач Станислав Александрович [Stanislav A. Osnach, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4943-3440>; eLibrary SPIN: 3977-0277; e-mail: stas-osnach@yandex.ru

Оболенский Владимир Николаевич, к.м.н. [Vladimir N. Obolenskiy, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1276-5484>; eLibrary SPIN: 5843-2934; e-mail: gkb13@mail.ru

Демина Анастасия Геннадьевна [Anastasia G. Demina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8126-8452>; eLibrary SPIN: 6161-8594; e-mail: ans.dem@bk.ru

Рыбинская Анастасия Леонидовна [Anastasia L. Rybinskaya, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5547-4524>; eLibrary SPIN: 8177-2880; e-mail: arybinskay@mail.ru

Процко Виктор Геннадьевич, д.м.н. [Victor G. Protsko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5077-2186>;
eLibrary SPIN: 4628-7919; e-mail: 89035586679@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бреговский В.Б., Оснач С.А., Оболенский В.Н., Демина А.Г., Рыбинская А.Л., Процко В.Г. Классификация нейроостеоартропатии Шарко: эволюция взглядов и нерешенные проблемы // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 384-394. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13118>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bregovskiy VB, Osnach SA, Demina AG, Obolenskiy VN, Rybinskaya AL, Protsko VG. Classification of the Charcot neuroosteoarthropathy: evolution of views and unsolved problems. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):384-394. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13118>

УСПЕШНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПОСЛЕ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОЧКИ



© Е.И. Прокопенко^{1,2*}, Ф.Ф. Бурумкулова^{1,2}, И.Г. Никольская², Т.С. Коваленко², В.А. Петрухин¹

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

²Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского, Москва

У женщин репродуктивного возраста с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии после успешной сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки (СТПЖП) могут наступать спонтанные беременности с благоприятным исходом. Однако эти беременности ассоциированы с высоким риском осложнений — артериальной гипертензии, преэклампсии, преждевременных родов, прогрессирования диабетической ретинопатии. Во время беременности могут развиваться как гестационный СД, так и спонтанные эпизоды гипогликемии.

В данной статье представлено описание клинического случая пациентки 42 лет с СД1, у которой беременность наступила через 2 года после успешной СТПЖП. Артериальной гипертензии не было, состояние глазного дна было стабильным после проведенного ранее лечения. Пациентка получала такролимус и минимальную дозу кортикостероидов, на сроке 13 недель была назначена ацетилсалициловая кислота для профилактики преэклампсии. В 30 недель появились эпизоды гипогликемии в ночное время, которые были купированы дополнительным приемом углеводов со средним гликемическим индексом в сочетании с животными жирами и белками. На сроке 36 недель произошло родовое излитие околоплодных вод, выполнено кесарево сечение. Родилась здоровая девочка с весом 2140 г, ростом 48 см, оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. У матери функция трансплантатов почки и поджелудочной железы оставалась нормальной. Для пациенток после СТПЖП крайне важными являются прегравидарная подготовка, мультидисциплинарное ведение беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы; беременность; хроническая болезнь почек; сахарный диабет; иммуносупрессия; осложнения беременности.

SUCCESSFUL PREGNANCY IN A WOMAN OF LATE REPRODUCTIVE AGE WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AFTER COMBINED PANCREAS — KIDNEY TRANSPLANTATION

© Elena I. Prokopenko^{1,2*}, Fatima F. Burumkulova^{1,2}, Irina G. Nikolskaya², Tatyana S. Kovalenko², Vasiliy A. Petrukhin¹

¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow, Russia

²V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynaecology, Moscow, Russia

Women of reproductive age with type 1 diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease stage 5 after successful combined pancreas-kidney transplantation (CPKT) can experience spontaneous pregnancies with a favorable outcome. However, those pregnancies are associated with a high risk of complications: arterial hypertension, preeclampsia, premature birth, progression of diabetic retinopathy. During pregnancy, both gestational diabetes and spontaneous hypoglycemia can develop.

This article presents a description of the clinical case of a 42-year-old patient with DM type 1, in whom pregnancy occurred 2 years after successful CPKT. Blood pressure was normal, the fundus condition was stable after previous treatment. The patient received tacrolimus and minimal dose of corticosteroids, at 13 weeks acetylsalicylic acid was prescribed to prevent preeclampsia. At 30 weeks nocturnal episodes of hypoglycemia appeared that were treated by additional intake of carbohydrates with an average glycemic index in combination with animal fats and proteins. At 36 gestational weeks caesarean section was performed due to premature rupture of membranes. A healthy girl was born with weight of 2140 g, height of 48 cm, Apgar score 7/8 points. The mother's function of the kidney and pancreas grafts remained normal. Preconceptional counseling and multidisciplinary pregnancy management are important for patients after CPKT.

KEYWORDS: combined pancreas-kidney transplantation; pregnancy; chronic kidney disease; diabetes; immunosuppression; complications of pregnancy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки (СТПЖП) является оптимальным вариантом лечения для пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1)

и хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии не только из-за того, что гликемический контроль после такого варианта трансплантации значительно превосходит тот, который достигается с помощью инсулиновых помп или трансплантации островковых клеток [1–3]. СТПЖП

у пациентов с СД1 и урежием может давать преимущество в виде снижения летальности по сравнению с трансплантацией только почки, а также уменьшать в отдаленном периоде заболеваемость, связанную с последствиями диабета, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), гиперлипидемию, атеросклероз, нейропатию и ретинопатию [4, 5].

После успешной СТПЖП нарушенная фертильность быстро восстанавливается, что позволяет женщинам детородного возраста иметь спонтанные беременности. Безусловно, эти беременности сопровождаются повышенным риском осложнений для матери и новорожденного из-за возможных инфекций на фоне иммуносупрессии, предшествующего диабета, сопутствующих заболеваний, хирургических проблем трансплантации, хотя в большинстве случаев при тщательном ведении беременности рождаются живые и здоровые дети [6].

Первая успешная СТПЖП была проведена W.D. Kelly и R. Lillehei в 1966 г., а первая успешная беременность после СТПЖП была описана у пациентки с СД1 в 1986 г. [7, 8]. Хотя операций СТПЖП выполняется значительно меньше, чем изолированных трансплантаций почки, к настоящему времени накоплена определенная информация об исходах и осложнениях беременности у реципиентов поджелудочной железы и почки. При изучении результатов 131 беременности у 71 женщины после СТПЖП из Международного трансплантационного регистра беременностей оказалось, что частота рождения живых детей составила 68% [9]. В этой группе отмечалась высокая частота артериальной гипертензии (АГ), требовавшей лечения — 50%, и преэклампсии (ПЭ) — 34%; инсулинотерапия была необходима в 2%, а отторжение хотя бы одного из трансплантатов зарегистрировано в 5% случаев. Средний срок гестации на момент родов достиг 34,1 нед, средняя масса при рождении составила 2142 г; низкую массу тела при рождении имели 62% детей, кесарево сечение потребовалось в 70% случаев [9]. Обычно трансплантированная поджелудочная железа (ПЖ) хорошо адаптируется к метаболическим потребностям беременности, и необходимость применения инсулина возникает редко, но скрининг на гестационный СД (ГСД) (пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы в 24–28 недель беременности) рекомендуется всем беременным после СТПЖП, как и всем женщинам — реципиентам солидных органов [10]. В нашей стране к настоящему времени был описан только один случай беременности у женщины после СТПЖП [11].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Б., 42 года, обратилась в сентябре 2022 г. в поликлиническое отделение Московского областного НИИ акушерства и гинекологии (МОНИАГ) в удовлетворительном состоянии с беременностью малого срока: по данным ультразвукового исследования (УЗИ), представленной женщиной, срок гестации — 2–3 недели.

Из анамнеза известно, что с 1998 г. (с 18 лет) пациентка страдает СД1, с 2014 г. — диабетической полинейропатией и нефропатией.

В 2015 г. была выполнена лазерокоагуляция сетчатки (ЛКС) обоих глаз в связи с диабетической ретинопатией, в том же году — введение в правый глаз препарата ранибизумаб (моноклональные антитела к эндотелиальному фактору роста А) из-за диабетического макулярного отека, состояние глазного дна стабилизировалось. В октябре 2018 г. пациентка достигла ХБП 5 стадии, начато лечение регулярным гемодиализом. 02.09.2020 г. в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского выполнена СТПЖП с кишечным дренированием панкреатического сока. Функция обоих трансплантатов немедленная, кризов отторжения и хирургических осложнений не было. Углеводный обмен нормализовался, функция почечного трансплантата также была удовлетворительной уже в раннем послеоперационном периоде, поэтому инсулинотерапия и заместительная почечная терапия прекращены. Артериальное давление (АД) после трансплантации также стойко нормализовалось.

В качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии применялся такролимус под контролем концентрации в крови, микофенолат натрия 720 мг/сут, метилпреднизолон перорально с постепенным снижением дозы до минимальной целевой — 4 мг/сут. Из-за нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта микофенолаты были отменены в августе 2021 г.

Течение посттрансплантационного периода было благоприятным, поэтому пациентка обратилась к акушеру-гинекологу с целью планирования беременности. Ранее беременностей не было. В рамках прегравидарного обследования и подготовки в 2021 г. произведена гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание, удаление полипа эндометрия. Небольшая миома матки не требовала оперативного удаления. Обсуждалась программа суррогатного материнства у пациентки позднего репродуктивного возраста с тяжелой соматической патологией, однако наступила первая спонтанная незапланированная беременность.

На первом амбулаторном приеме состояние пациентки удовлетворительное. Рост — 170 см, масса тела — 47 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 16,26 кг/м² (выраженный дефицит массы тела). Кожные покровы бледноватые. Периферических отеков нет. Частота сердечных сокращений — 83 уд/мин, АД — 130/78–125/75 мм рт.ст. Суточный диурез — 2 л. Анемия легкой степени: гемоглобин — 102 г/л, эритроциты — $3,8 \times 10^{12}/л$; в общем анализе мочи белок не выявлен, клеточный осадок в норме. Суточная протеинурия — 0,068 г. В биохимическом анализе крови глюкоза — 4,1 ммоль/л, мочевины — 6,0 ммоль/л, креатинин — 90 мкмоль/л. Концентрация такролимуса в крови — 6 нг/мл (целевой диапазон 5–8 нг/мл). При УЗИ: нормальная эхографическая картина трансплантированной почки и трансплантата поджелудочной железы. При осмотре офтальмолога выявлены сложный миопический астигматизм, осложненная начальная катаракта, пролиферативная диабетическая ретинопатия (состояние после лазерной коагуляции сетчатки). Активности диабетической ретинопатии на момент осмотра не было.

Диагноз: беременность малого срока. Состояние после аллотрансплантации почки и панкреато-дуоденального комплекса 02.09.2020 по поводу СД1 и диабетической нефропатии с исходом ХБП С5, удовлетворительная

функция обоих трансплантатов. ХБП С2А1 (Т). Пролiferативная диабетическая ретинопатия. Лазерная коагуляция сетчатки обоих глаз в 2015 г. Дистальная диабетическая нейропатия смешанная (сенсорно-моторная). Анемия легкой степени. Поздний репродуктивный возраст. Миома матки.

Противопоказаний к пролонгированию беременности не выявлено. Рекомендовано посещать врача акушера-гинеколога и нефролога каждые 2 недели, продолжить иммуносупрессивную терапию такролимусом в прежней дозе (5,5 мг/сут в 2 приема) с более частым контролем концентрации в крови — 1 раз в 2 недели и коррекцией дозы при необходимости, метилпреднизолон внутрь 8 мг/сут, начать прием витаминов для беременных и препаратов железа, а также в связи с высоким риском тромбозмболических и плацентарных осложнений — подкожные инъекции надропарина кальция 9500 МЕ анти-Ха/1 мл по 0,3 мл 1 раз в сутки в течение всей беременности и 6 недель после родов. В 11 недель пациентке дополнительно рекомендован прием витамина D₃ 2000 МЕ/сут в связи с дефицитом витамина D: уровень 25-ОН D в крови — 19,1 нг/мл. При сроке 13 недель назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 150 мг/сут для профилактики ПЭ [12].

Пренатальный скрининг 1 и 2 триместра выявил низкий риск хромосомных аномалий у плода. В первом триместре и начале второго беременную беспокоила тошнота и редкие эпизоды рвоты, в 18 недель тошнота прекратилась. В первом триместре у беременной появились эпизоды жара, тремора пальцев рук, тахикардии, аналогичные ощущениям гипогликемии у пациентки на фоне инсулинотерапии до проведения СТПЖП, при этом значения глюкозы крови, определенные с помощью портативного глюкометра, составляли 3,0 ммоль/л и ниже. Женщина самостоятельно купировала эти эпизоды приемом легкоусвояемых углеводов. Повторный осмотр офтальмолога во втором триместре не выявил прогрессирования диабетической ретинопатии. На фоне терапии пероральными препаратами железа уровень гемоглобина — от 103 до 123 г/л. В течение всей беременности протеинурии выше 0,15 г/сут, мочевого инфекции, бессимптомной бактериурии не отмечалось. Гликированный гемоглобин составлял 5,1% в 17 недель и 5,0% в 23 и 29 недель гестации. Уровень панкреатической амилазы варьировал в пределах 27,8–39 (референсный диапазон 8–53) ЕД/л. ПГТТ не проводился из-за категорического отказа пациентки, в связи с чем обсужден тщательный самоконтроль глюкозы крови с помощью портативного глюкометра (натошак и через один час после основных приемов еды) с ведением дневника самоконтроля и пищевого дневника. При самоконтроле гликемии все показатели натошак были до 5,1 ммоль/л, через 1 час после еды — до 7,0 ммоль/л. Кетонурии по тест-полоскам и по данным лабораторных исследований не было. В дополнительных рекомендациях по диете беременная до 30 недель гестации не нуждалась, физическая активность была достаточной — ежедневные пешие прогулки продолжительностью не менее 60 мин.

Во втором триместре наблюдалось низкое АД (до 80/55 мм рт.ст.) и гестационное снижение уровня креатинина до 70–72 мкмоль/л с последующим умеренным постепенным нарастанием до 100–107 мкмоль/л к сроку 33 недели. В 29 недель при УЗИ обнаружена умеренная

пиелокаликоэктазия трансплантированной почки, доплерометрические показатели почечного кровотока не изменены. По данным акушерского УЗИ: малый для гестационного срока плод. Эхографических признаков диабетической фетопатии и гемодинамических нарушений не выявлено. В 30 недель глюкоза венозной плазмы натошак — 4,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 5,2%. Однако в сроке 30–31 неделя беременности появились клинические симптомы гипогликемии (без инсулинотерапии), а именно жар, чувство голода, тахикардия, небольшой тремор пальцев кистей, чаще в ночное время, подтвержденные данными самоконтроля гликемии по портативному глюкометру (3,7 ммоль/л). Дополнительно начато проведение Flash-мониторинга FreeStyle Libre1. По данным отчета AGP выявлено, что 21% времени беременная находится ниже целевого диапазона (<3,9 ммоль/л 5 часов 20 минут), а 2% времени — на уровне со значениями глюкозы <3,0 ммоль/л 28 минут. На фоне эпизодов гипогликемии появились эпизоды повышения АД до 135–138/82–87 мм рт.ст. при нормальных значениях в остальное время. Беременной было рекомендовано дополнительно принимать во вторую половину дня и перед сном 36–48 г углеводов со средним гликемическим индексом в сочетании с животными жирами и белками, что полностью купировало симптомы ночной гипогликемии и уменьшило частоту дневных.

В 32–33 недели беременности женщина госпитализирована в отделение патологии ГБУЗ МО МОНИИАГ для обследования и проведения пренатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденного в связи с подозрением на формирование фетоплацентарной недостаточности и риском досрочного родоразрешения. При поступлении жалоб нет, состояние удовлетворительное. Прибавка массы тела во время беременности составила 5 кг. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Пастозность стоп и голеней. По системам органов — без особенностей. АД — 115/75–105/70 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, матка в физиологическом тонусе. Шевеления плода ощущает хорошо. Сердцебиение плода ритмичное, частота — 146 уд/мин (определена фетальным доплер-анализатором). Гемоглобин — 111 г/л, эритроциты — $3,26 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $10,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 178×10^9 /л. В общем анализе мочи белка и глюкозы нет, лейкоциты 0–1 в поле зрения, эритроциты 0–1 в поле зрения. Общий белок крови — 59,6 г/л, мочевины — 10,9 ммоль/л, креатинин — 107 мкмоль/л. Исследованы сывороточные маркеры риска ПЭ: растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) — 8332 пг/мл (референсные значения для данного срока 992–7363), плацентарный фактор роста (PlGF) — 216,7 пг/мл (114–1297). Значение коэффициента sFlt-1/PlGF — 38,4 (0,941–33,9) свидетельствовало о риске развития ПЭ в течение 4 недель.

В стационаре продолжено лечение препаратами железа, ацетилсалициловой кислотой, надропарином. Проведена профилактика РДС новорожденного дексаметазоном в общей дозе 24 мг внутримышечно. Впервые за беременность отмечено повышение глюкозы крови до 13 ммоль/л, однако через 3 дня после третьей инъекции дексаметазона произошло полное восстановление исходных показателей гликемии, что свидетельствует об удовлетворительной функции трансплантата ПЖ (рис. 1а, 1б).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем наблюдении беременности высокого риска у пациентки 42 лет после СТПЖП имелись факторы, способствующие благоприятному акушерскому исходу: удовлетворительная функция обоих трансплантатов, отсутствие хронической мочевой инфекции и других инфекционных осложнений, нормальный уровень АД без приема антигипертензивных препаратов, раннее обращение за специализированной медицинской помощью при наступлении беременности. На момент зачатия пациентка получала не тератогенные иммуносупрессивные препараты, запрещенный в период гестации микофенолат натрия был отменен за 12 мес. до наступления беременности. Во время беременности не было даже бессимптомной бактериурии, в отличие от первого описанного в России случая беременности после СТПЖП, когда у беременной с анамнезом пиелонефрита собственных почек, уросепсиса, наблюдалось гестационное обострение хронического пиелонефрита трансплантата, потребовавшее стационарного лечения [11]. Эта беременная также нуждалась в применении препаратов железа и эритропоэтина для лечения анемии, в то время как нашей пациентке для поддержания целевого уровня гемоглобина было достаточно пероральных препаратов железа. Объединяет оба случая благоприятный акушерский исход, поздние преждевременные роды (от 34 недель до 36 недель 6 дней), оперативное родоразрешение, отсутствие дисфункции обоих трансплантатов во время беременности и после родов, иммуносупрессия на основе такролимуса.

Большое значение имело стабильное состояние сетчатки у нашей пациентки после проведенных вмешательств, поскольку после успешной трансплантации ПЖ микрососудистые осложнения СД могут прогрессировать, в том числе во время беременности. Так, описан уникальный случай трех беременностей у одной пациентки после СТПЖП, когда во время третьей беременности, через 5 лет после трансплантации, произошло двустороннее кровоизлияние в стекловидное тело, которое было купировано лазерным лечением в сочетании с интравитреальной инъекцией блокаторов фактора роста эндотелия сосудов [13]. Хорошее состояние глазного дна в нашем случае позволило безопасно назначить низкомолекулярный гепарин и ацетилсалициловую кислоту для профилактики тромбозомболических осложнений и ПЭ.

Необходимо учитывать риск ГСД у всех женщин с трансплантированными органами. Истинная частота ГСД у беременных после СТПЖП неизвестна, однако показано, что препараты, применяемые для иммуносупрессии, обладают диабетогенным потенциалом, реализуемым по разным механизмам (ингибирование роста бета-клеток островков поджелудочной железы, инсулинорезистентность за счет дефекта действия инсулина на пострецепторном уровне, снижение биосинтеза проинсулина и выработки инсулина, ухудшение внутриклеточного транспорта гормона от участков его синтеза до секреторных гранул, контринсулярное действие) [14, 15].

Сложности в ведении беременности создавали особенности пищевых привычек нашей пациентки,

способствующие белково-энергетической недостаточности, эпизодам гипогликемии. Отметим, что за период гестации масса тела пациентки увеличилась только на 5 кг, при том, что у женщин с исходным ИМТ <18,5 рекомендуемая прибавка массы тела за всю беременность составляет 12,5–18,0 кг [16]. Пациенты с СД1 после успешной СТПЖП демонстрируют восстановление хорошего гликемического контроля, подтвержденного непрерывным мониторингом глюкозы, однако еще в 2003 г. в этой когорте были описаны асимптоматичные эпизоды ночной гипогликемии [17]. В качестве потенциальных причин гипогликемии после СТПЖП рассматривают ограничение потребления углеводов из-за боязни гипергликемии, системное венозное дренирование трансплантата ПЖ (в отличие от портального дренирования), периферическую гиперинсулинемию, нарушение контррегуляции глюкозы, выработку антител к инсулину, увеличивающийся период полувыведения циркулирующего инсулина, аномальный рост островковых клеток ПЖ на фоне истощения запасов гликогена [3, 18–22]. Можно предположить, что у нашей пациентки ведущую роль в развитии гипогликемии играли низкое потребление углеводов и истощение запасов гликогена, нарастающее с увеличением сроков гестации, хотя это, безусловно, лишь гипотеза. Важно, что у женщины не развилась ПЭ и/или декомпенсированная плацентарная недостаточность, хотя в поздние сроки гестации имелся умеренный ангиогенный дисбаланс, подтверждающий риск появления ПЭ. По-видимому, избежать развития этих осложнений удалось благодаря тщательному ведению беременности и профилактике осложнений, несмотря на персистирующую после успешной СТПЖП эндотелиальную дисфункцию. Частоту спонтанных гипогликемий удалось снизить благодаря рекомендованному увеличению потребления сложных углеводов, белка и животных жиров в вечернее время, хотя в силу устоявшихся пищевых привычек было сложно убедить пациентку есть перед сном.

Благоприятный исход беременности в нашем случае был достигнут во многом благодаря тесному сотрудничеству команды специалистов — акушеров-гинекологов, нефролога, эндокринолога, трансплантолога, высокой мотивации и приверженности пациентки к выполнению рекомендаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины репродуктивного возраста с СД1 и ХБП 5 стадии после СТПЖП при удовлетворительной функции трансплантатов, отсутствии тяжелой коморбидности могут вынашивать беременность и рожать здоровых детей, однако такие беременности относятся к группе высокого риска осложнений и неблагоприятных исходов. Даже при идеальной функции трансплантированной ПЖ во время беременности могут развиваться как ГСД с временной потребностью в инсулинотерапии, так и эпизоды гипогликемии. Сосудистые осложнения диабета персистируют после успешной трансплантации ПЖ в течение нескольких лет, что требует тщательного наблюдения прежде всего за состоянием глазного дна во время беременности.

Для таких пациенток крайне важны планирование беременности, прегравидарная подготовка, плановая конверсия на безопасную для беременных иммуносупрессивную терапию, тщательный мониторинг состояния матери и плода, мультидисциплинарный подход к ведению беременности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Прокопенко Е.И. — концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание текста; Бурумкулова Ф.Ф. —

концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала, написание текста; Никольская И.Г. — получение и анализ данных, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Коваленко Т.С. — получение и анализ данных, написание текста; Петрухин В.А. — анализ данных и интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Сахарный диабет».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Nagendra L, Fernandez CJ, Pappachan JM. Simultaneous pancreas-kidney transplantation for end-stage renal failure in type 1 diabetes mellitus: Current perspectives. *World J Transplant.* 2023;13(5):208-220. doi: <https://doi.org/10.5500/wjt.v13.i5.208>
- Dadlani V, Kaur RJ, Stegall M, et al. Continuous glucose monitoring to assess glycemic control in the first 6 weeks after pancreas transplantation. *Clin Transplant.* 2019;33:e13719. doi: <https://doi.org/10.1111/ctr.13719>
- Dmitriev IV, Severina AS, Zhuravel NS, et al. Continuous glucose monitoring in patients following simultaneous pancreas-kidney transplantation: time in range and glucose variability. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(9):1606. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13091606>
- Esmeijer K, Hoogveen EK, van den Boog PJM, et al. Superior long-term survival for simultaneous pancreas-kidney transplantation as renal replacement therapy: 30-year follow-up of a nationwide cohort. *Diabetes Care.* 2020;43:321–328. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1580>
- de Sá JR, Monteagudo PT, Rangel EB, et al. The evolution of diabetic chronic complications after pancreas transplantation. *Diabetol Metab Syndr.* 2009;1:11. doi: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-1-11>
- Caretto A, Caldara R, Castiglioni MT, et al. Pregnancy after pancreas-kidney transplantation. *J Nephrol.* 2020;33(5):1009-1018. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00860-8>
- Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, et al. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery.* 1967;61:827-837. doi: <https://doi.org/10.1097/00007890-196801000-00034>
- Castro LA, Baltzer U, Hillebrand G. Pregnancy in juvenile diabetes mellitus under cyclosporin treatment after combined kidney and pancreas transplantation. *Transplantation Proceedings.* 1986;18(6):1780–1781
- Irani RA, Coscia LA, Chang E, Lappen JR. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #66: Prepregnancy evaluation and pregnancy management of patients with solid organ transplants. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(2):B10-B32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.04.022>
- Kallapur A, Jang C, Yin O, et al. Pregnancy care in solid organ transplant recipients. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;157(3):502-513. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13819>
- Романов С.В., Паузина О.А., Кукош В.М., и др. Благоприятный исход беременности у реципиента почки и поджелудочной железы // *Трансплантология.* — 2023. — Т. 15. — №1. — С. 72-78. [Romanov SV, Pauzina OA, Kukosh VM, et al. Favorable outcome of pregnancy in a kidney and pancreas recipient. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2023;15(1):72-78. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-1-72-78>
- Российское общество акушеров-гинекологов, Ассоциация анестезиологов-реаниматологов, Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. *Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде.* М.: Минздрав РФ; 2021. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Association of Anesthesiologists and Resuscitators, Association of Obstetric Anesthesiologists and Resuscitators. *Clinical recommendations. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period.* Moscow: Minzdrav RF; 2021. (In Russ.)]
- Aljabri W, Baradwan S, Alkaff A. Vitreous hemorrhage in a pregnant woman with a history of simultaneous pancreas and kidney transplantation: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2022;37:e00474. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crw.2022.e00474>
- Takahi Y, Miyashita K, Takahara M, et al. Predictive factors of posttransplant glucose intolerance in Japanese patients with type 1 diabetes after pancreas transplantation. *Endocr J.* 2019;66(12):1101-1112. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0180>
- Прокопенко Е.И., Гурьева В.М., Петрухин В.А., и др. Беременность после экстракорпорального оплодотворения у пациентки с трансплантированной почкой: клиническое наблюдение и обзор литературы // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022. — Т. 24. — № 4. — С. 15-23. [Prokopenko EI, Guryeva VM, Petrukhin VA, et al. IVF pregnancy after kidney transplantation: clinical case and literature review. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2022;24(4):15-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-4-15-23>
- Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации. Нормальная беременность.* М.: Минздрав РФ; 2023. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Clinical recommendations. Normal pregnancy.* Moscow: Minzdrav RF; 2023. (In Russ.)]
- Esmatjes E, Flores L, Vidal M, et al. Hypoglycaemia after pancreas transplantation: usefulness of a continuous glucose monitoring system. *Clin Transplant.* 2003;17(6):534-8. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1399-0012.2003.00101.x>
- Diem P, Abid M, Redmond JB, et al. Systemic venous drainage of pancreas allograft as independent cause of hyperinsulinemia in type 1 diabetic recipients. *Diabetes.* 1990;39:534Y540. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.39.5.534>
- Hypoglycemia after pancreas transplantation: association with allograft nesidiodyplasia and expression of islet neogenesis-associated peptide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3548-3554. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8769>
- Tran M, Larsen JL, Duckworth WC, et al. Anti-insulin antibodies are a cause of hypoglycaemia following pancreas transplantation. *Diabetes Care.* 1994;17:988-993. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.17.9.988>
- Redmond JB, Teuscher AU, Robertson RP. Hypoglycemia after pancreas transplantation. *Diabetes Care.* 1998;21:1944-1950. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.21.11.1944>
- Battezzati A, Luzi L, Perseghin G, et al. Persistence of counter-regulatory abnormalities in insulin-dependent diabetes mellitus after pancreas transplantation. *Eur J Clin Invest.* 1994;24:751-758. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1994.tb01072.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Прокопенко Елена Ивановна**, д.м.н. [**Elena I. Prokopenko**, MD, PhD]; адрес: Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: 61/2 Shchepkina street, 129110 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>; Researcher ID: M-4222-2014; Scopus Author ID: 6603371670; eLibrary SPIN: 1396-4369; e-mail: renalnephron@gmail.com

Бурумкулова Фатима Фархадовна, д.м.н. [Fatima F. Burumkulova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9943-0964>; Researcher ID: HNS-8063-2023; Scopus Author ID: 35787846700; eLibrary SPIN: 6592-7736; e-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru

Никольская Ирина Георгиевна, д.м.н. [Irina G. Nikolskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>; Researcher ID: JZE-2597-2024; Scopus Author ID: 57206276951; eLibrary SPIN: 9928-6390; e-mail: nikolskaya.55@bk.ru

Коваленко Татьяна Станиславовна, к.м.н. [Tatiana S. Kovalenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8995-6727>; Researcher ID: JZT-7128-2024; Scopus Author ID: 57198060332; eLibrary SPIN: 9363-7088; e-mail: zurik2668@yandex.ru

Петрухин Василий Алексеевич, д.м.н., профессор [Vasily A. Petrukhin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0460-3047>; Researcher ID: HOF-0769-2023; Scopus Author ID: 7006706602; eLibrary SPIN: 9236-6783; e-mail: petruhin271058@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Прокопенко Е.И., Бурумкулова Ф.Ф., Никольская И.Г., Коваленко Т.С., Петрухин В.А. Успешная беременность в позднем репродуктивном возрасте у пациентки с сахарным диабетом 1 типа после сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 395-401. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13149>

TO CITE THIS ARTICLE:

Prokopenko EI, Burumkulova FF, Nikolskaya IG, Kovalenko TS, Petrukhin VA. Successful pregnancy in a woman of late reproductive age with type 1 diabetes mellitus after combined pancreas — kidney transplantation. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):395-401. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13149>

ОШИБКИ: НЕДОСТАТОЧНОСТЬ/ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА B12 У ПАЦИЕНТОВ В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА (Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27. – №3. doi: 10.14341/DM13181)



© Н.Г. Мокрышева¹, М.В. Шестакова¹, А.С. Аметов², М.Б. Анциферов³, И.Г. Бакулин⁴, Т.В. Вавилова⁵, Г.Р. Галстян¹, Т.Ю. Демидова⁶, Ф.Х. Дзгоева^{1*}, Т.Л. Каронова^{5,7}, Е.А. Лукина⁸, А.М. Мкртумян⁹, Н.А. Петунина¹⁰, Р.В. Пономарев⁸, Н.А. Супонева¹¹, О.Ю. Сухарева¹, М.Ш. Шамхалова¹

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

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

³ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

⁵Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

⁶Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁷Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

⁸Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва

⁹Российский Университет медицины, Москва

¹⁰Сеченовский университет, Москва

¹¹Научный центр неврологии, Москва

Ошибка в статье «Недостаточность/дефицит витамина B12 у пациентов в практике эндокринолога» авторского коллектива в составе 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., Пономарев Р.В., Супонева Н.А., Сухарева О.Ю., Шамхалова М.Ш., опубликованной в журнале Сахарный диабет. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 314-320. doi: 10.14341/DM13181.

В списке авторского коллектива допущена ошибка: Петунина Н.А. по ошибке не была указана в составе авторского коллектива данной статьи. Верный состав авторского коллектива следующий: 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.

Также неверно был указан идентификатор в системе ORCID для Дзгоевой Ф.Х. Верная ссылка:

<https://orcid.org/0000-0002-0533-7652>.

Редакция сожалеет о допущенной ошибке. Исходная версия статьи была заменена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин B12; цианокобаламин; недостаточность; дефицит; метформин.

ERRATUM: INSUFFICIENCY/DEFICIENCY OF VITAMIN B12 IN PATIENTS IN THE ENDOCRINOLOGICAL PRACTICE (Diabetes mellitus. 2024;27(3). doi: 10.14341/DM13181)

© Natalya G. Mokrysheva¹, Marina V. Shestakova¹, Alexander S. Ametov², Mikhail B. Antsiferov³, Igor G. Bakulin⁴, Tatiana V. Vavilova⁵, Gagik R. Galstyan¹, Tatiana Y. Demidova⁶, Fatima K. Dzgoeva^{1*}, Tatiana L. Karonova^{5,7}, Elena A. Lukina⁸, Ashot M. Mkrtyumyan⁹, Nina A. Petunina¹⁰, Rodion V. Ponomaryov⁸, Natalia A. Suponeva¹¹, Olga Y. Sukhareva¹, Minara S. Shamkhalova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁵Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁶Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

⁷Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

⁸National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

⁹Russian University of Medicine, Moscow, Russia

¹⁰I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

¹¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia

An erratum on « Insufficiency/deficiency of vitamin B12 in patients in the endocrinological practice» by Natalya G. Mokrysheva, Marina V. Shestakova, Alexander S. Ametov, Mikhail B. Antsiferov, Igor G. Bakulin, Tatiana V. Vavilova, Gagik R. Galstyan, Tatiana Y. Demidova, Fatima K. Dzgoeva, Tatiana L. Karonova, Elena A. Lukina, Ashot M. Mkrtumyan, Rodion V. Ponomaryov, Natalia A. Suponeva, Olga Y. Sukhareva, Minara S. Shamkhalova (2024). Diabetes mellitus. 27(3). doi: 10.14341/DM13181

An error was made in the list of authors: Nina A. Petunina was not indicated as author of this article. The correct list of authors: Natalya G. Mokrysheva, Marina V. Shestakova, Alexander S. Ametov, Mikhail B. Antsiferov, Igor G. Bakulin, Tatiana V. Vavilova, Gagik R. Galstyan, Tatiana Y. Demidova, Fatima K. Dzgoeva, Tatiana L. Karonova, Elena A. Lukina, Ashot M. Mkrtumyan, Nina A. Petunina, Rodion V. Ponomaryov, Natalia A. Suponeva, Olga Y. Sukhareva, Minara S. Shamkhalova.

The identifier in the ORCID system for F.K. Dzgoeva was also indicated incorrectly. The correct link is:

<https://orcid.org/0000-0002-0533-7652>.

The editorial board apologize for this error and state that this does not change the scientific conclusions of the article in any way.

The original article has been updated.

KEYWORDS: vitamin B12; cyanocobalamin; insufficiency; deficiency; metformin.

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. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; Author ID: 513441; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrashot@mail.ru

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор, 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. Shamkhalova, 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. Ошибки: Недостаточность/дефицит витамина В12 у пациентов в практике эндокринолога (Сахарный диабет. – 2024. – Т. 27. – №3. doi: 10.14341/DM13181) // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 402-404. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13221>

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, Mkrtumyan AM, Petunina NA, Ponomaryov RP, Suponeva NA, Sukhareva OY, Shamkhalova MS. Erratum: Insufficiency/deficiency of vitamin B12 in patients in the endocrinological practice (Diabetes mellitus. 2024;27(3). doi: 10.14341/DM13181). *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):402-404. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13221>

