

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 27
выпуск 6 (2024)

научно-практический
медицинский журнал



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

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

Сахарный диабет

Том 27, №6**Ноябрь-Декабрь****2024**

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Рекомендован ВАК

(приравнен к изданиям категории К1)

3 уровень («Белый список»)

Q3 (Scopus)

Импакт-фактор РИНЦ 2023

3,182**КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

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

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

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

Сдано в набор 03.12.2024 г.
Подписано в печать 30.12.2024 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
Reg. № 018338 от 17.12.98 г.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 04.09.2014 Свидетельство ПИ № ФС77-59254

ПОДПИСКА:

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

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

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

SCOPUS metrics	CiteScore 2023	1.90*
	SJR 2023	0.214
	SNIP 2023	0.629

*Q3 in "Internal Medicine" and Q4 in "Endocrinology, Diabetes
and Metabolism" categories

EDITORIAL CONTACT

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

E-mail: journal@rae-org.ru

WEB: www.endojournals.ru

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

Fax: +7 (499) 124-6203

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"

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

SUBSCRIPTION

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

T20795 - subscription index

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

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

Diabetes Mellitus

Vol. 27 Issue 6 November-December 2024

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	ORIGINAL STUDIES
<p>М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова, Д.В. Кутакова, М.А. Исаков, Н.Г. Мокрышева</p> <p>САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВСЕРОССИЙСКОЙ КОГОРТЫ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 65 ЛЕТ</p>	<p>Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Kutakova D.V., Isakov M.A., Mokrysheva N.G.</p> <p>DIABETES MELLITUS IN THE ELDERLY: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE ALL-RUSSIAN COHORT OF DIABETIC PATIENTS OVER 65 YEARS</p>
<p>Ю.М. Zufarova, Д.Н. Лаптев, И.Р. Миннихметов, Р.И. Хусаинова, С.В. Попов, Е.В. Титович, И.А. Еремина, В.А. Петеркова</p> <p>КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕМЕЙНЫХ ФОРМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА</p>	<p>Zufarova I.M., Laptev D.N., Minnichmetov I.R., Khusainova R.I., Popov S.V., Titovich E.V., Eremina I.A., Peterkova V.A.</p> <p>CLINICAL, BIOCHEMICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF FAMILIAL FORMS OF TYPE 1 DIABETES</p>
<p>В.В. Климонтов, А.Ю. Юшин, Ю.Ф. Семёнова, А.И. Корбут, В.В. Романов</p> <p>ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: АССОЦИИИ С СОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ И БИОМАРКЕРАМИ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ</p>	<p>Klimontov V.V., Yushin A.Y., Semenova J.F., Korbut A.I., Romanov V.V.</p> <p>OVERWEIGHT AND OBESITY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: ASSOCIATIONS WITH VASCULAR COMPLICATIONS AND BIOMARKERS OF VASCULAR REMODELING</p>
<p>Н.В. Силина, Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, К.А. Комшилова, Л.В. Никанкина, А.П. Першина-Милутина, К.В. Антонова, Е.А. Трошина</p> <p>ПОСТПРАНДИАЛЬНАЯ СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА И ПЕПТИДА YY ПРИ ПРИЕМЕ ЭРИТРИТОЛА И САХАРОЗЫ</p>	<p>Silina N.V., Mazurina N.V., Ershova E.V., Komshilova K.A., Nikankina L.V., Pershina-Milutina A.P., Antonova K.V., Troshina E.A.</p> <p>POSTPRANDIAL SECRETION OF INSULIN AND PEPTIDE YY WHEN TAKING ERYTHRITOL AND SUCROSE</p>
<p>М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян, Б.Б. Квасников, Е.Э. Ерина</p> <p>ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ К ИНСУЛИНУ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. РЕЗУЛЬТАТЫ СЕТЕВОГО МЕТААНАЛИЗА</p>	<p>Shestakova M.V., Galstyan G.R., Kvasnikov B.B., Erina E.E.</p> <p>EFFICACY AND SAFETY OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH INADEQUATE GLYCEMIC CONTROL ON INSULIN: A NETWORK META-ANALYSIS</p>
<p>Д.Н. Лаптев, Д.Ю. Сорокин</p> <p>СИСТЕМА ПОМОЩИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ НА БАЗЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ НАСТРОЙКИ ПАРАМЕТРОВ ИНСУЛИНОВОЙ ПОМПЫ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА</p>	<p>Laptev D.N., Sorokin D.Y.</p> <p>NEURAL NETWORK BASED CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM FOR THE CALCULATION THE INITIAL CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION SETTINGS</p>
<p>И.В. Бунак, М.И. Свиридова, Н.М. Старцева, Ю.А. Хамоева</p> <p>ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА ДЛЯ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ</p>	<p>Bunak I.V., Sviridova M.I., Startseva N.M., Hamoeva Y.A.</p> <p>PROGNOSTIC CONSEQUENCE OF HYPERGLYCEMIA POINTS IN ORAL GLUCOSE INTOLERANCE TEST FOR THE COURSE AND OUTCOMES OF PREGNANCY IN WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS</p>
<p>И.А. Хамнагадаев, А.С. Зотов, О.О. Шелест, И.А. Булавина, А.А. Глупак, З.А. Зотова, Э.Р. Сахаров, И.З. Бондаренко, О.А. Шацкая, Р.И. Хабазов, А.В. Троицкий, Н.Г. Мокрышева</p> <p>ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ УДЕРЖАНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, СТРАДАЮЩИХ ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ</p>	<p>Khamnagadaev I.A., Zotov A.S., Shelest O.O., Bulavina I.A., Glupak A.A., Zotova Z.A., Sakharov E.R., Bondarenko I.Z., Shatskaya O.A., Habazov R.I., Troitsky A.V., Mokrysheva N.G.</p> <p>SURGICAL APPROACHES TO MAINTAINING SINUS RHYTHM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND LONG-TERM PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION</p>
<p>И.А. Бондарь, О.Ю. Шабельникова</p> <p>РИСКИ СМЕРТЕЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПАХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ</p>	<p>Bondar I.A., Shabelnikova O.Y.</p> <p>RISKS OF MORTALITY FOR VARIOUS PHENOTYPES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN THE NOVOSIBIRSK REGION</p>
ОБЗОРЫ	REVIEWS
<p>Д.Л. Фетлам, А.Г. Чумаченко, В.М. Писарев</p> <p>ЗНАЧЕНИЕ ОКИСЛЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ LOX-1 ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА</p>	<p>Fetlam D.L., Chumachenko A.G., Pisarev V.M.</p> <p>THE SIGNIFICANCE OF OXIDIZED LOW-DENSITY LIPOPROTEINS AND RECEPTORS LOX-1 IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS</p>
<p>А.А. Заболотнева, О.П. Шатова, Ю.А. Агапова, А.С. Романенко, С.А. Румянцев, А.В. Шестопалов</p> <p>ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ УСПЕХ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ МОДУЛЯЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА</p>	<p>Zabolotneva A.A., Shatova O.P., Agapova J.A., Romanenko A.S., Roumiantsev S.A., Shestopalov A.V.</p> <p>THE THERAPEUTIC SUCCESS OF APPROACHES TO THE GASTROINTESTINAL MICROBIOME MODULATION IN THE TREATMENT OF OBESITY, METABOLIC SYNDROME AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS</p>
<p>Е.В. Абакушина, И.Г. Воробьева, И.А. Степанова, С.А. Румянцев</p> <p>ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕННЫХ МОДИФИКАЦИЙ КЛЕТОЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА</p>	<p>Abakushina E.V., Vorobyova I.G., Stepanova I.A., Roumiantsev S.A.</p> <p>THERAPY OF CHRONIC SKIN ULCERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS USING GENE MODIFICATIONS OF CELL TRANSPLANT</p>
<p>Ю.Ш. Халимов, Е.А. Полякова, Ю.А. Шутова</p> <p>НОВАЯ ЭРА КАРДИОНЕПРОТЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: КАК ИСПОЛЬЗОВАТЬ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ФИНЕРЕНОН</p>	<p>Khalimov I.S., Polyakova E.A., Shutova Y.A.</p> <p>A NEW ERA OF CARDIAC NEPHROPROTECTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: THE ROLE OF FINERENONE</p>
ОТ РЕДАКЦИИ	EDITORIAL
<p>Редакция журнала «Сахарный диабет»</p> <p>СЛОВА БЛАГОДАРНОСТИ НАШИМ РЕЦЕНЗЕНТАМ: ВАШ ТРУД ВИДЕН В КАЖДОЙ СТАТЬЕ</p>	<p>Editorial Board</p> <p>WORDS OF GRATITUDE TO OUR REVIEWERS: YOUR EFFORT IS VISIBLE IN EVERY ARTICLE</p>
ОШИБКИ	CORRIGENDUM
<p>Н.В. Лиходей, В.Е. Епишин, М.Ф. Калашникова, А.М. Каурова, М.В. Тулупова, Ю.П. Сыч, И.Б. Бондарева</p> <p>ОШИБКИ: АДАПТАЦИЯ ШКАЛЫ THE DIABETES DISTRESS SCALE (ШКАЛА ДИСТРЕССА ПРИ ДИАБЕТЕ) НА РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЫБОРКЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА (Сахарный диабет. — 2024. — Т. 27. — №5. doi: https://doi.org/10.14341/DM13150)</p>	<p>Likhodey N.V., Epishin V.E., Kalashnikova M.F., Kaurova A.M., Tulupova M.V., Sych Y.P., Bondareva I.B.</p> <p>CORRIGENDUM: ADAPTATION OF THE DIABETES DISTRESS SCALE ON A RUSSIAN-SPEAKING SAMPLE OF PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS (Diabetes mellitus. — 2024. — T. 27. — №5. doi: https://doi.org/10.14341/DM13150)</p>

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВСЕРОССИЙСКОЙ КОГОРТЫ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 65 ЛЕТ



© М.В. Шестакова, О.К. Викулова*, А.В. Железнякова, Д.В. Кутакова, М.А. Исаков, Н.Г. Мокрышева

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

ОБОСНОВАНИЕ. Старение населения ведет к увеличению распространенности возраст-ассоциированных заболеваний, что актуализирует изучение характеристик сахарного диабета (СД) у лиц старших возрастных групп.

ЦЕЛЬ. Провести анализ клинико-эпидемиологических показателей СД у лиц старшего возраста (≥ 65 лет) с оценкой контроля углеводного обмена, частоты диабетических осложнений и структуры сахароснижающей терапии (ССТ) в Российской Федерации (РФ) клинико-эпидемиологического мониторинга СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектом исследования является всероссийская когорта пациентов с СД на основе «Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации», свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020622447 (<http://diaregistry.ru>, регистр СД). Выполнен анализ деперсонифицированной выгрузки на 01.01.2024 г., включившей 5 205 647 пациентов из 87 регионов РФ. Пациенты были стратифицированы по возрастной отрезной точке \geq и < 65 лет и анализировались в подгруппах СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2), в динамике 2013–2023 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Количество пациентов в возрасте «65+» составило 3 085 805 человек — 59,3% от общей численности пациентов с СД; из них с СД2 — 3 062 517 (63,8%), с СД1 — 23 298 (8,1%). За период 2013–2023 гг. отмечен прирост доли лиц пожилого возраста при СД2 с 50,2% до 63,8%, при СД1 с 7,9% до 8,1%. При СД2 доля пациентов, дебютирующих в возрасте старше 60 лет, увеличилась с 51 до 63%. Клинические характеристики в группах «65+» и «65-» статистически значимо различались: при СД1 уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7,8 vs 8,0%, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) — 75,0 vs 107,2 мл/мин/1,73 м², индекс массы тела (ИМТ) — 26,9 vs 23,2 кг/м²; при СД2 — 7,3 vs 7,5%, 73,1 vs 89,1 мл/мин/1,73 м², 30,9 vs 32,0 кг/м² соответственно. Доля лиц с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) возрастала у лиц старше 65 лет с СД1 с 13 до 36% и уменьшалась при СД2 с 62 до 54%. В группе пациентов старшего возраста при обоих типах СД отмечалась более высокая частота диабетических осложнений с сочетанным поражением органов-мишеней — хроническая болезнь почек, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность при СД1 в среднем в 4,6 раза, при СД2 — в 2,2 раза. В структуре ССТ в группе «65+» преобладали препараты сульфонилмочевины (СМ) 45,3% vs 35,0% и снижалась доля метформина и препаратов с органопротективными эффектами (иДПП-4, иНГЛТ-2, арГПП-1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ пациентов старшего возраста в Российской популяции пациентов с СД показал выраженные клинические отличия, характеризующие патофизиологические особенности течения СД в пожилом возрасте, что требует особого внимания к аспектам индивидуализации целей лечения и выбора терапии с позиций безопасности и снижения рисков в данной когорте пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; возраст старше 65 лет; пожилые; сахароснижающая терапия; риск гипогликемий; клинико-эпидемиологический мониторинг СД.

DIABETES MELLITUS IN THE ELDERLY: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE ALL-RUSSIAN COHORT OF DIABETIC PATIENTS OVER 65 YEARS

© Marina V. Shestakova, Olga K. Vikulova*, Anna V. Zheleznyakova, Daria V. Kutakova, Mihail A. Isakov, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Population aging leads to an increase in the prevalence of age-associated diseases, which makes it relevant to study the characteristics of diabetes mellitus (DM) in older adults.

AIM: The aim of our study was to analyze the clinical and epidemiological characteristics of DM in elderly people (≥ 65 years), the state of carbohydrate metabolism (level of HbA_{1c}), the frequency of diabetic complications and the characteristics of glucose-lowering therapy (GLT) in the Russian Federation (RF).

MATERIALS AND METHODS: Object of the study: Russian cohort of patients with diabetes based on the de-personalized "Database of clinical and epidemiological monitoring of DM in the territory of the RF", certificate of state registration database No2020622447 (<http://diaregistry.ru>, register of DM), including patients from 87 regions of the RF, $n=5205647$. Patients were stratified by age \geq and < 65 years into 2 groups: "65+", $n=3085805$ and "65-", $n=2119842$ and analyzed in the subgroups of type 1 and type 2 DM, in dynamics 2013–2023.

RESULTS: The total number of DM patients aged 65+ is 3085805, which is 59,3% of the total number of DM patients; with type 2 diabetes (T2DM) — 63,8%, with type 1 diabetes (T1DM) — 8,1% of patients. Over the period 2013-2023, there was an increase in the proportion of elderly people with T2DM from 50,2% to 63,8%, with T1DM — 7,9-8,1%. The proportion of



patients with onset of T2DM over the age 60 years increased from 51% to 63%. Clinical characteristics in the «65+» and «65-» group differed significantly in T1DM in the level of HbA_{1c} 7,8 vs 8,0%, level of GFR 75,0 vs 107,2 ml/min/1,73 m², BMI 26,9 vs 23,2 kg/m²; in T2DM the level of HbA_{1c} 7,3 vs 7,5%, level of GFR 73,1 vs 89,1 ml/min/1,73 m²; BMI 30,9 vs 32,0 kg/m², respectively. The proportion of obese patients increased with age in T1DM from 13% to 36%, and decreased in T2DM from 62% to 54%. In the group of older patients with both types of DM, a higher frequency of diabetic complications with combined damage to target organs of CKD, ASCVD and CHF was observed: on average 4,6 times with in T1DM, 2,2 times in T2DM. When analyzing the GLT in the group of 65+, sulfonylurea (SU) drugs dominate 45,3% vs 35,0%, the proportion of metformin and drugs with organoprotective effects (DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, arGLP-1) decreases.

CONCLUSION: An analysis of older patients from the all-Russian population of DM patients showed significant clinical differences characterizing the pathophysiological features of the course of DM in the elderly, which requires special attention to the aspects of individualization of treatment goals and choice of therapy from the standpoint of safety and risk reduction in this cohort of patients.

KEYWORDS: diabetes mellitus; over 65 year; elderly; hypoglycemic therapy; risk of hypoglycemia; clinical and epidemiological monitoring of diabetes mellitus.

ОБОСНОВАНИЕ

Последние десятилетия ознаменовались значительными изменениями возрастного состава населения. Обратной стороной положительных тенденций увеличения продолжительности жизни становится увеличение доли лиц пожилого возраста в структуре общей популяции, особенно в странах с высоким уровнем экономического развития. Прогрессирующее старение населения связано с множеством факторов, в том числе с повышением уровня жизни, развитием экономики и медицины, значимо также влияние демографических тенденций одновременного снижения показателей рождаемости и смертности.

Согласно прогнозу Организации Объединенных Наций (ООН), численность лиц старше 65 лет за период 2019–2050 гг. увеличится в 2 раза с 703 млн человек (~10% населения планеты) до 1,5 млрд человек, что составит ~20% мирового населения, а в развитых странах их доля может превысить 30% [1]. По данным Росстата, при оценке Всероссийской переписи населения от 2020 г. численность лиц в возрасте старше 65 лет на 01.01.2022 г. составила 23,5 млн человек, что соответствует 15,95% населения [2]. Прогноз Росстата по численности населения старше трудоспособного возраста — 37,3 млн человек к 2046 г., что составит 26,9% населения, т.е. практически каждый третий житель Российской Федерации (РФ) [2].

Данные тенденции старения населения являются одной из ведущих причин глобального роста распространенности таких социально значимых возраст-ассоциированных заболеваний, как сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая болезнь почек (ХБП), дегенеративные и неврологические нарушения. [3]. Возраст является одним из наиболее значимых факторов риска. Так, распространенность заболевания в возрасте до 60 лет составляет менее 5%, 60–70 лет — 10–11%, старше 80 лет — более 20% [4].

Обсуждая особенности течения СД в аспекте возраста, в первую очередь следует определиться с терминологией. Надо отметить, что единые критерии старшего или пожилого возраста в настоящий момент не установлены. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предлагает следующую классификацию возрастных групп: 60–74 года — пожилой возраст; 75–89 лет —

старческий возраст; 90 лет и старше — долгожители [5]. В свою очередь ООН относит к пожилому возрасту лиц старше 65 лет. При этом очевидно, что данные отрезные точки сложились скорее исторически, чем биологически. При современном уровне жизни человек в возрасте 60–65 лет уже не является и не воспринимается «пожилым» в контексте сохранности физического здоровья, ментальной и социальной активности. Тем не менее, с точки зрения статистического подхода, традиционным началом старшего возраста считается 65 лет, что связано с пенсионным возрастом в большинстве стран мира. В РФ принята классификация пожилого возраста ВОЗ, однако учет старшей возрастной группы в официальных статистических ресурсах проводится по количеству лиц «старше трудоспособного возраста». На момент 2024 г., согласно изменениям данной позиции в законодательстве, это возраст 56 лет у женщин и 61 год у мужчин, с дальнейшим поэтапным ежегодным повышением к 2028 г. до 60 и 65 лет, соответственно [6]. Общее количество лиц старше трудоспособного возраста на 01.01.2024 г. — 34,6 млн человек, что составляет почти четверть населения РФ (23,7%) [2].

Особенности течения СД у пожилых многогранны. С возрастом активируются механизмы, способствующие нарушению углеводного обмена: происходит снижение толерантности к углеводам наряду со снижением мышечной массы и развитием саркопении и саркопенического ожирения, усугубляющих инсулинорезистентность. Сопутствующие сердечно-сосудистые и легочные заболевания, патология опорно-двигательного аппарата приводят к гиподинамии. Социальные факторы развития нарушений углеводного обмена (финансовые затруднения, предпочтение более дешевой и калорийной пищи) зачастую более значимы именно в старшей возрастной группе. Психологические, неврологические и ментальные нарушения, необходимость приема большого количества различных лекарственных препаратов снижают приверженность пациентов лечению [7]. Коморбидность пациентов старших возрастных групп — еще один важнейший аспект, во многом определяющий сложность терапии данной когорты.

С этих позиций изучение клинико-эпидемиологических характеристик СД, особенностей течения и терапии заболевания у лиц пожилого возраста является актуальной проблемой, что определило цели и задачи нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ клинико-эпидемиологических характеристик СД у лиц старшего возраста (≥ 65 лет) с оценкой показателей контроля углеводного обмена, частоты диабетических осложнений и особенностей сахароснижающей терапии (ССТ) в РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России осуществляет непрерывный динамический клинико-эпидемиологический мониторинг СД с 1996 года [8]. В настоящее время анализ осуществляется на основе «Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории РФ», свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020622447, которая представляет собой уникальный инструмент оперативной оценки данных о параметрах СД в масштабах всероссийской популяции пациентов [9].

Объектом исследования являлась деперсонифицированная база данных пациентов с СД (<http://diaregistry.ru>) — выгрузка на 01.01.2024 г., включившая 5 205 647 пациентов из 87 регионов РФ. Пациенты были стратифицированы по возрастной отрезной точке \geq и < 65 лет на 2 подгруппы: «65+» ($n=3\ 085\ 805$) и «65-» ($n=2\ 119\ 842$), которые анализировались в подгруппах СД 1 типа и СД 2 типа (СД1 и СД2). Показатели оценивались в динамике за период 2013–2023 гг.

Ряд параметров выполнен в формате одномоментных срезов на 01.01.2024 г.:

- показатели контроля углеводного обмена по данным лабораторно измеренного гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с оценкой диапазонов $< 7\%$, $7-7,9\%$, $8-8,9\%$, $\geq 9,0\%$;
- структура ССТ оценивалась в общей когорте СД2 за период 2013–2023 гг. и посредством одномоментного сравнительного анализа на 01.01.2024 г. в группах «65+» и «65-».

Для оценки доли лиц старшего возраста в общей популяции РФ в динамике и частоты СД среди них, нами выполнен анализ различных источников Росстата [6] с формированием единого графического представления показателей распространенности СД на 100 тыс. населения в общей популяции, включающей все возрастные группы, и у лиц старше трудоспособного возраста, за период 2013–2023 гг.

Этическая экспертиза

Протокол исследований на основе анализа данных всероссийской когорты пациентов с СД на основе базы клинико-эпидемиологического мониторинга СД в РФ был рассмотрен локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: протокол №20 от 14 декабря 2016 г., обновление от 10 апреля 2024 г., протокол №7, принято положительное решение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным проведенного анализа, общее количество пациентов с СД в возрасте «65+» на 01.01.2024 г. состави-

ло 3 085 805 человек, что соответствует 59,3% от общей численности пациентов с СД ($n=5\ 205\ 647$), из них пациентов с СД1 «65+» — 23 288 человек (8%), с СД2 «65+» — 3 062 517 человек (64%) (рис. 1).

При анализе гендерного состава отмечено, что 74% (2,3 млн) от общего количества пациентов «65+» составляют женщины с СД2, что в целом отражает гендерную структуру общей популяции РФ. Доля мужчин старше 65 лет от общего количества пациентов с СД1 мужского пола составила 5,8%, с СД2 — 52,4%, доля женщин с СД1 «65+» среди всех пациентов с СД1 женского пола — 10,6%, доля женщин «65+» среди женщин с СД2 — 68,9% (рис. 1).

При анализе данных Росстата установлено, что в группе лиц старше трудоспособного возраста частота СД в 3 раза выше, чем в общей популяции — 10,7% против 3,8%, с увеличением в 1,4 раза с 2013 г. (рис. 2). Это соответствует общемировым трендам и диктует необходимость трансформации подходов в организации здравоохранения с приоритетом сохранения здоровья и качества жизни у лиц старших возрастных групп.

При анализе Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД в РФ в 2013–2023 гг. фиксируются аналогичные тенденции увеличения доли пациентов старше 65 лет от общего количества пациентов с СД: при СД1 — с 7,9 до 8,1%, при СД2 — с 50,2 до 63,8% (рис. 3).

Принимая во внимание, что основная масса пациентов старшей возрастной группы — это пациенты с СД2, мы провели анализ распределения пациентов с СД2 по возрастным диапазонам (рис. 4). При анализе отмечается увеличение доли пациентов СД2 «65+» — с 50,2% в 2013 г. до 63,8% в 2023 г. с преимущественным приростом лиц в возрасте 65–79 лет и значительным уменьшением доли пациентов в возрасте 50–64 лет с 43,2 до 29,8% (рис. 4).

Для оценки характеристики пациентов с СД2 нами был проведен анализ среднего возраста дебюта диабета (рис. 5). Вопреки сложившемуся в последние годы мнению, что СД2 «молодеет», в нашем исследовании отмечено, что фиксируемый возраст дебюта СД2 в РФ неуклонно увеличивается. Так, в 2013 г. средний возраст дебюта СД2 составлял 60 лет, в 2023 г. — 61,6 года (прирост 1,6 года), при этом у женщин средний возраст дебюта СД2 выше, чем у мужчин на 3,7 года (63,1 и 59,4 года соответственно) (рис. 5). Безусловно, возраст в котором диагностируется СД2 не всегда совпадает с истинной датой дебюта заболевания, и тем не менее, сложно предположить, что выявленные тенденции увеличения возраста дебюта обусловлены отсроченной диагностикой. Учитывая широкое внедрение программ активного скрининга СД2 в группах риска, реализуемых в РФ в последнее время, полученные данные могут отражать лучшую выявляемость нарушений углеводного обмена у лиц старших возрастных групп.

При анализе распределения пациентов по возрастным декадам дебюта СД2 в динамике 2013–2023 гг. отмечается увеличение доли пациентов с дебютом СД2 старше 60 лет с 51% в 2013 году до 63% в 2023 г. за счет преимущественного прироста дебюта СД2 в возрастных группах 60–69 и 70–79 лет (рис. 6), что ярко демонстрирует обратную сторону положительных тенденций увеличения продолжительности жизни, проявляющуюся в приросте количества лиц старшего возраста с высоким риском реализации возраст-ассоциированной патологии.

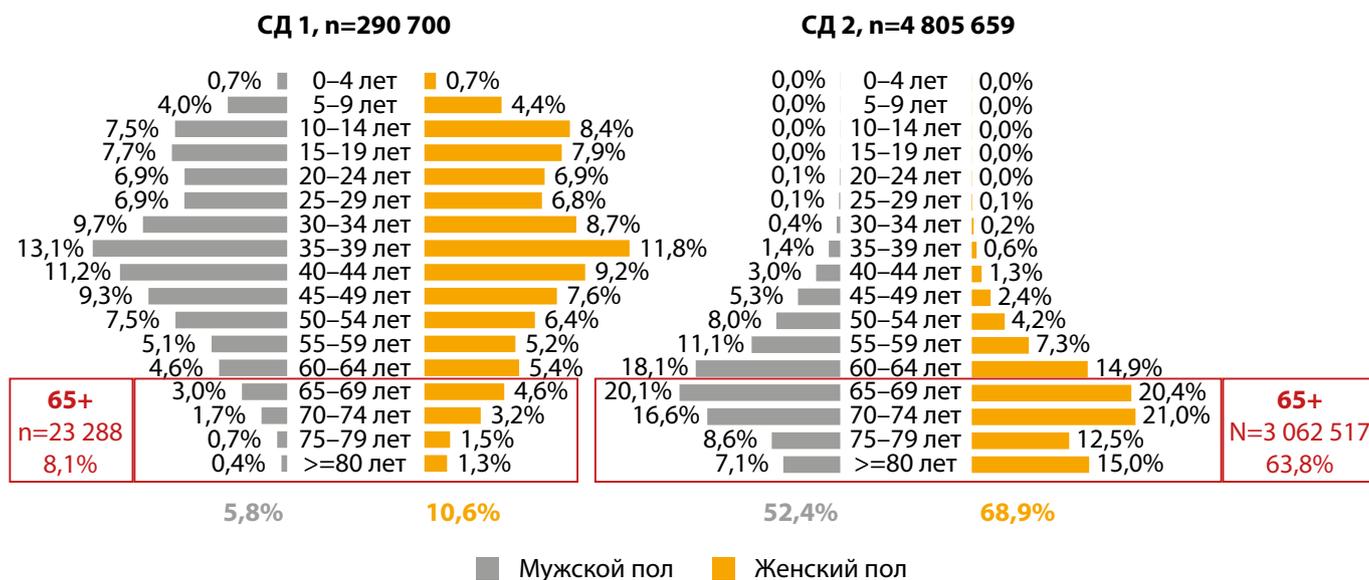


Рисунок 1. Половозрастные характеристики пациентов с сахарным диабетом в Российской Федерации на основе Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета в Российской Федерации (на 01.01.2024 г.).

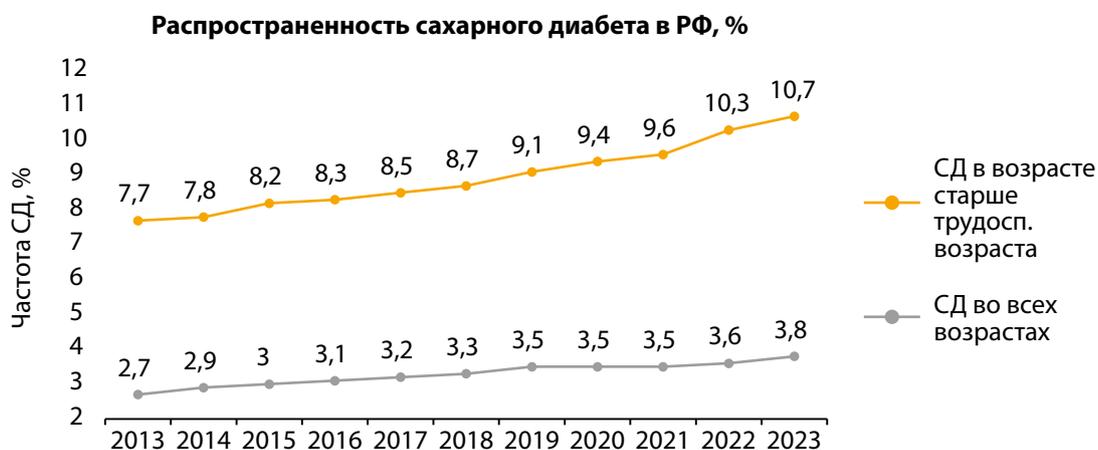


Рисунок 2. Данные Росстата: распространенность сахарного диабета во всех возрастных группах и среди лиц старше трудоспособного возраста. (Данные на 01.01.2013–2021 гг. пересчитаны с учетом итогов Всероссийской переписи населения 2020 г. Лица старше трудоспособного возраста в период 2013–2019 гг.: мужчины в возрасте 60 лет и более, женщины — 55 лет и более; 2020, 2021 гг.: мужчины в возрасте 61 лет и более, женщины — 56 лет и более; 2022, 2023 гг.: мужчины в возрасте 62 года и более, женщины — 57 лет и более. Начиная с 2015 г. — с учетом сведений по Республике Крым и г. Севастополь [2]).

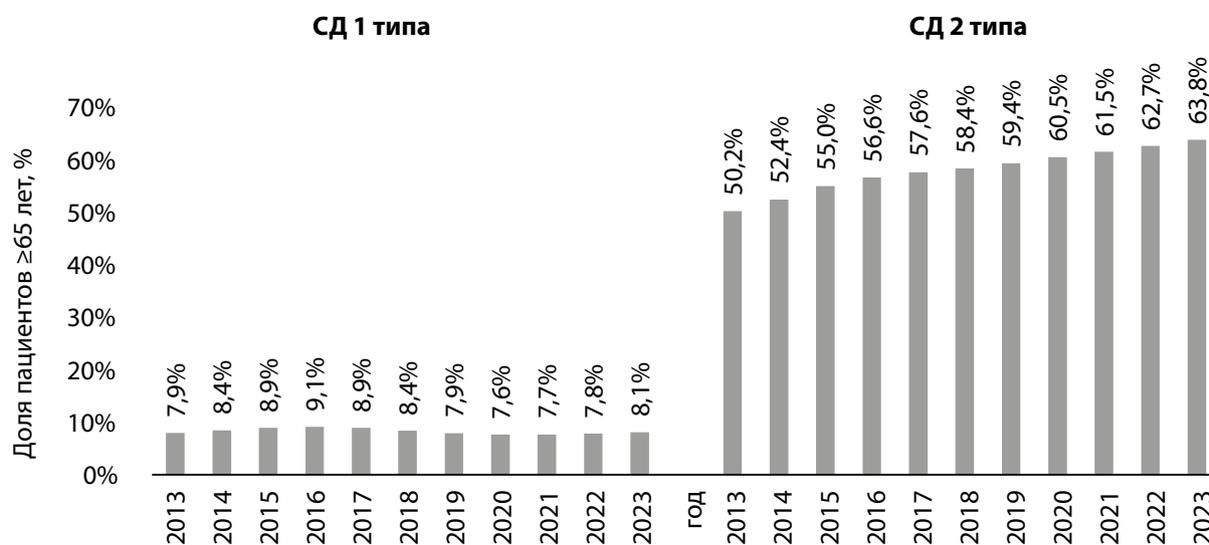


Рисунок 3. Доля лиц с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типа старше 65 лет в динамике 2013–2023 гг. в Российской Федерации на основе Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета в Российской Федерации.

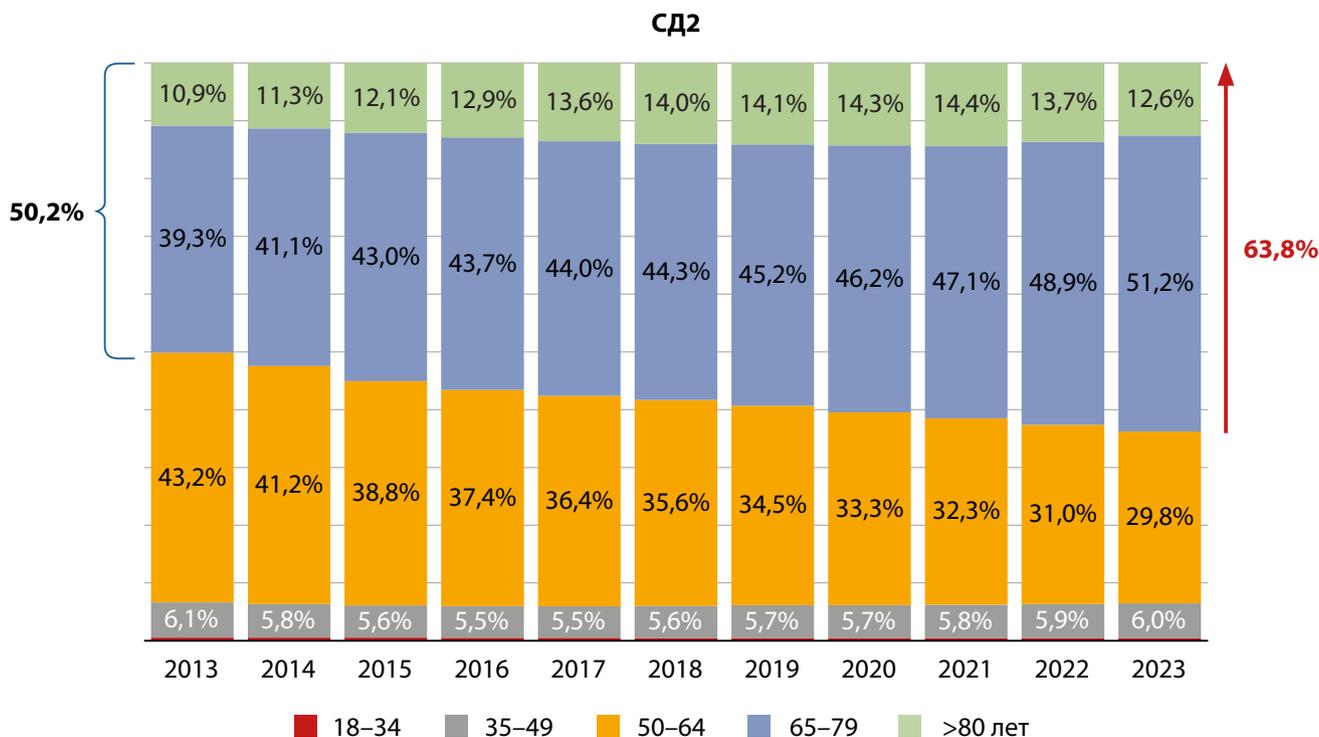


Рисунок 4. Распределение пациентов с сахарным диабетом 2 типа по возрастным группам в динамике 2013–2023 гг. на основе Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета в Российской Федерации.

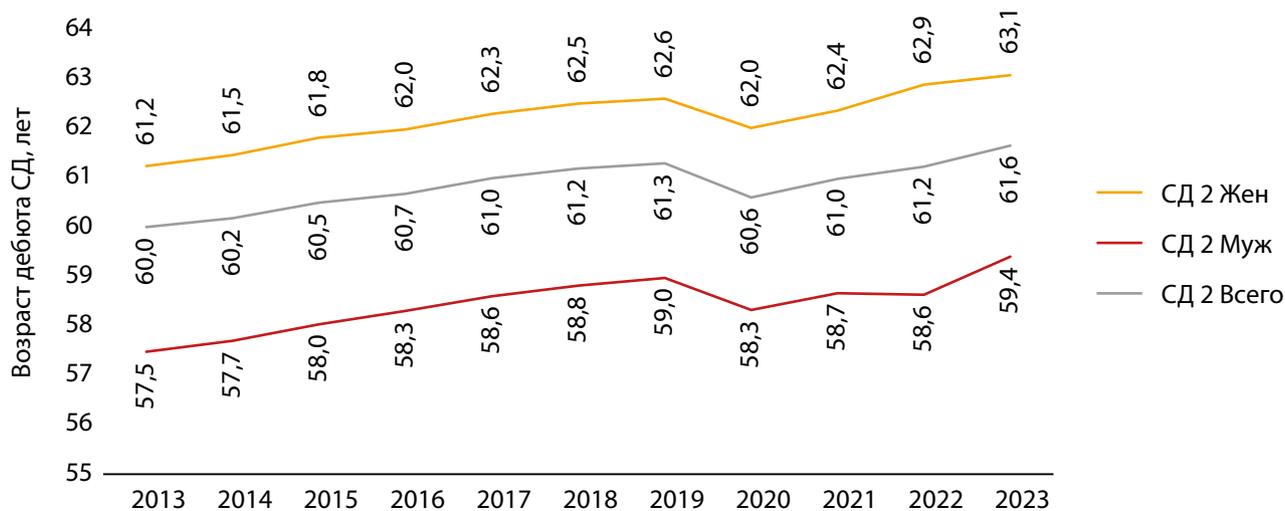


Рисунок 5. Средний возраст дебюта сахарного диабета 2 типа в динамике 2013–2023 гг. на основе Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета в Российской Федерации

Сравнительный анализ клинических характеристик пациентов с сахарным диабетом в группах «65+» и «65-» лет

Клинические и лабораторные характеристики пациентов с СД в группах «65+» и «65-» лет представлены в табл. 1.

При сравнительном анализе пациентов «65+» и «65-» отмечаются: большая длительность СД, сопоставимые показатели контроля углеводного обмена (по средним значениям HbA_{1c}) и более низкие показатели функционального состояния почек (по уровню расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ)) в старшей возрастной группе при обоих типах СД (табл. 1). В отношении ИМТ отмечаются разнонаправленные тенденции

при СД1 и СД2: более высокий ИМТ в группе «65+» при СД1, и напротив, уменьшение ИМТ с возрастом при СД2 (табл. 1).

Средняя длительность заболевания в группах «65+» vs «65-» составила при СД1 26,0 vs 11 лет, при СД2 10,0 vs 6,0 лет. При клинически сопоставимом среднем уровне HbA_{1c} (при СД1 7,8 vs 8,0%, при СД2 7,3 vs 7,5%), различия в группах достигали статистической значимости. При анализе данных по диапазонам HbA_{1c} различия между группами становятся более очевидными (рис. 8).

При анализе функционального состояния почек по рСКФ было выявлено, что при обоих типах СД у пациентов «65+» медиана рСКФ была значимо ниже, чем у пациентов «65-», но соответствовала сохранной

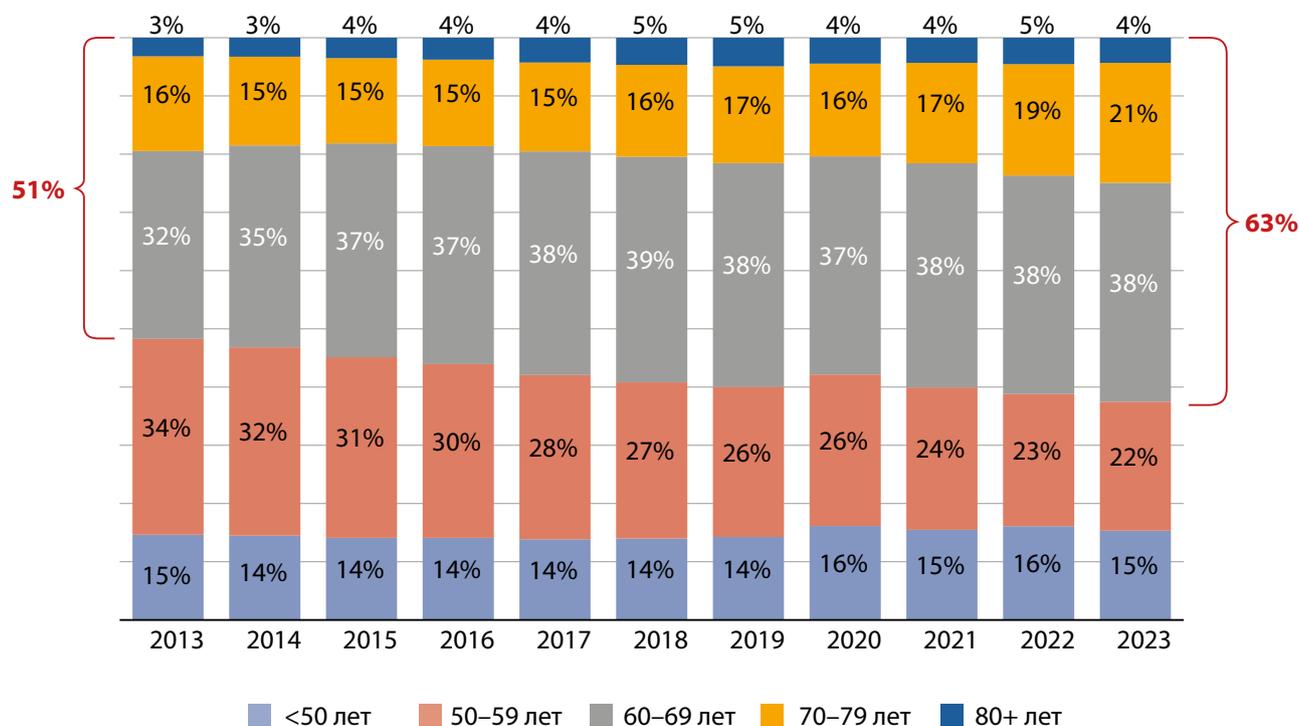


Рисунок 6. Распределение пациентов по возрастным декадам дебюта сахарного диабета 2 типа за период 2013–2023 гг. на основе Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета в Российской Федерации.

Таблица 1. Сравнительный анализ клинических, лабораторных и анамнестических данных пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типа в группах «65+» и «65-» лет на основе Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета в Российской Федерации

Показатель/ Кол-во сравнений	СД 1 типа		p	СД 2 типа		p
	< 65 лет	≥ 65 лет		< 65 лет	≥ 65 лет	
HbA _{1c} , %	8,0 [6,8; 8,7]	7,8 [7,0; 8,4]	<0,001	7,5 [6,5; 7,9]	7,3 [6,5; 7,7]	<0,001
n	190 449	13 625		1 133 544	2 051 169	
Длительность СД, лет	11,0 [5; 19]	26,0 [17; 38]	<0,001	6,0 [2; 10]	10,0 [5; 15]	<0,001
n	269 010	24 735		1 660 300	3 264 770	
Средний возраст, лет	36,0 [22; 46]	70,0 [67; 74]	<0,001	58,0 [52; 62]	73,0 [69; 78]	<0,001
n	269 021	24 722		1 660 369	3 264 778	
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	107,2 [89,0; 123,4]	75,0 [61,2; 90,5]	<0,001	89,1 [75,0; 101,8]	73,1 [61,0; 87,3]	<0,001
n	142 961	12 293		938 290	1 781 402	
ИМТ, кг/м ²	23,2 [20,2; 26,5]	26,9 [24,2; 30,1]	<0,001	32,0 [28,4; 36,2]	30,9 [27,8; 34,6]	<0,001
n	194 833	16 463		1 227 320	2 344 320	
Холестерин, ммоль/л	4,6 [4,0; 5,3]	4,9 [4,2; 5,7]	<0,001	5,0 [4,3; 5,9]	5,0 [4,2; 5,7]	<0,001
n	137 389	11 861		922 969	1 735 335	
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,8]	1,5 [1,2; 1,8]	<0,001	1,3 [1,0; 1,6]	1,3 [1,1; 1,6]	<0,001
n	44 951	3 056		249 572	437 525	
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [2,0; 3,2]	2,6 [2,0; 3,3]	<0,001	2,8 [2,1; 3,7]	2,6 [2,0; 3,5]	<0,001
n	54 473	4 129		321 244	568 053	
Триглицериды, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,5]	1,2 [0,9; 1,6]	<0,001	1,6 [1,2; 2,3]	1,5 [1,1; 2,0]	<0,001
n	60 635	4 477		334 735	614 360	

Примечания. Данные представлены медианой и первым, третьим квартилями (Mediana [Q1; Q3]). HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

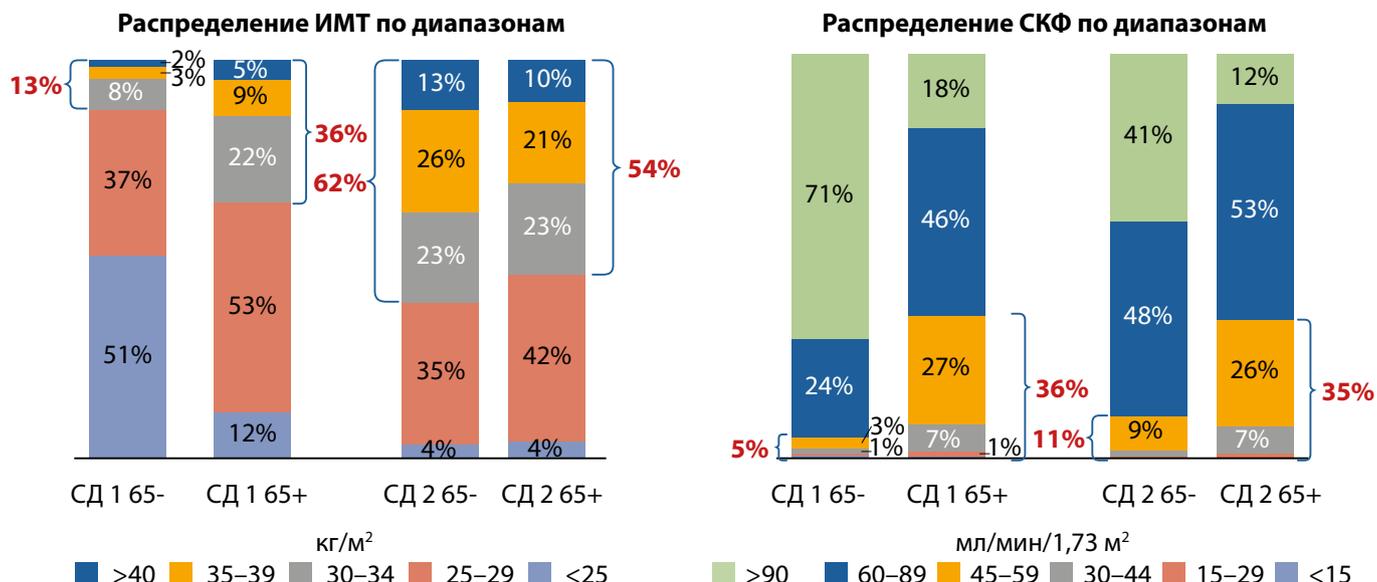


Рисунок 7. Распределение пациентов с сахарным диабетом по диапазонам индекса массы тела и скорости клубочковой фильтрации в зависимости от возраста старше или моложе 65 лет на основе Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета в Российской Федерации, срез на 01.01.2024 г.

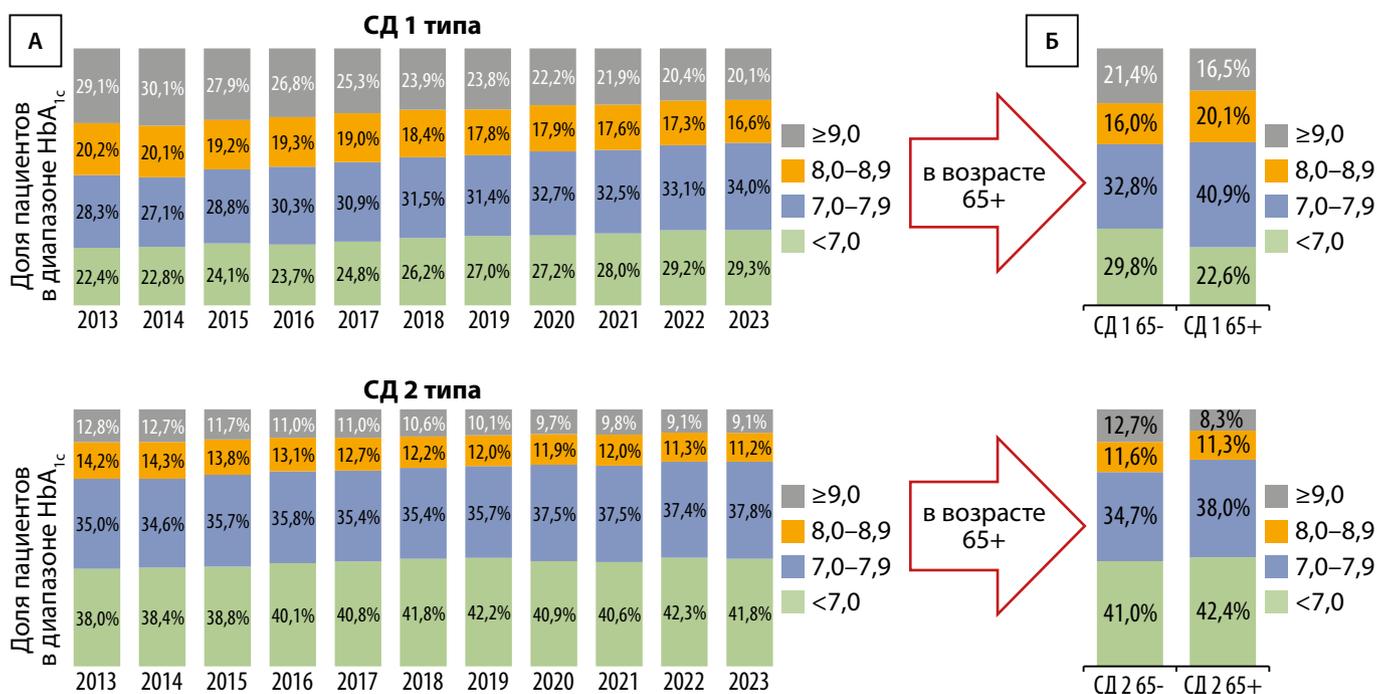


Рисунок 8. А. Динамика диапазонов распределения гликированного гемоглобина популяции пациентов с сахарным диабетом (все возрастные группы). Б. Одномоментный срез 2023 г. у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типа в группах в группах «65+» и «65-» лет на основе Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета в Российской Федерации.

почечной функции (табл. 1). При этом доля пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) со сниженной рСКФ<60 мл/мин/1,73 м² (стадии С3а — С5) былакратно выше в старшей возрастной группе — 36% vs 5% при СД1 и 35% vs 11% при СД2 соответственно (рис. 7).

При анализе антропометрических характеристик установлено, что ИМТ в группе «65+» при СД1 был значимо выше (26,9 vs 23,2 кг/м²) по сравнению с пациентами «65-» и доля пациентов с ожирением была выше в 3 раза — 13 и 36% соответственно (рис. 7), что может свидетельствовать о появлении такого феномена как «двойной диабет» (double diabetes), а именно типичных признаков СД2 при СД1 — избытка массы тела и инсулинорезистентности, в то время как классически пациенты

с СД1 характеризуются нормальной массой тела и высокой чувствительностью к инсулину.

И напротив, при СД2 в старшей возрастной группе «65+» медиана ИМТ была ниже по сравнению с группой «65-» (30,9 vs 32,0 кг/м², табл. 1), а также меньше доля лиц с ожирением (ИМТ>30 кг/м²) на 8% преимущественно за счет уменьшения доли пациентов с ожирением II и III степени (рис. 7). И эта тенденция также расходится с классическими представлениями значимого увеличения веса с возрастом при СД2, что может косвенно отражать возрастные саркопенические изменения у пожилых людей, связанные с изменением образа жизни, включая питание, уровень физической активности и другие факторы.

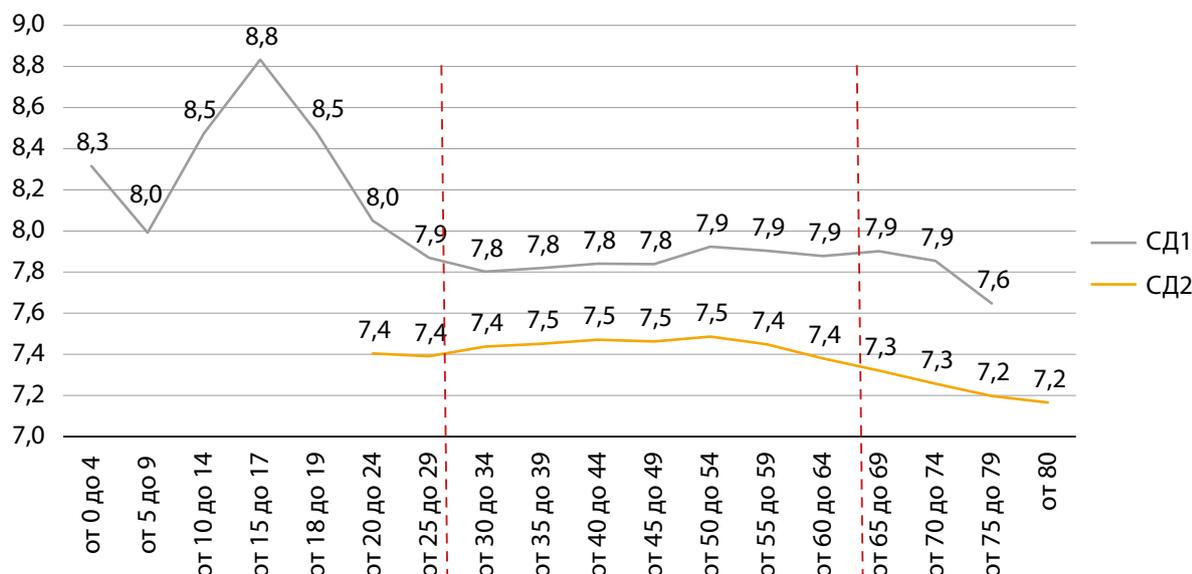


Рисунок 9. Средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от возраста на основе Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета в Российской Федерации на 01.01.2024 г.

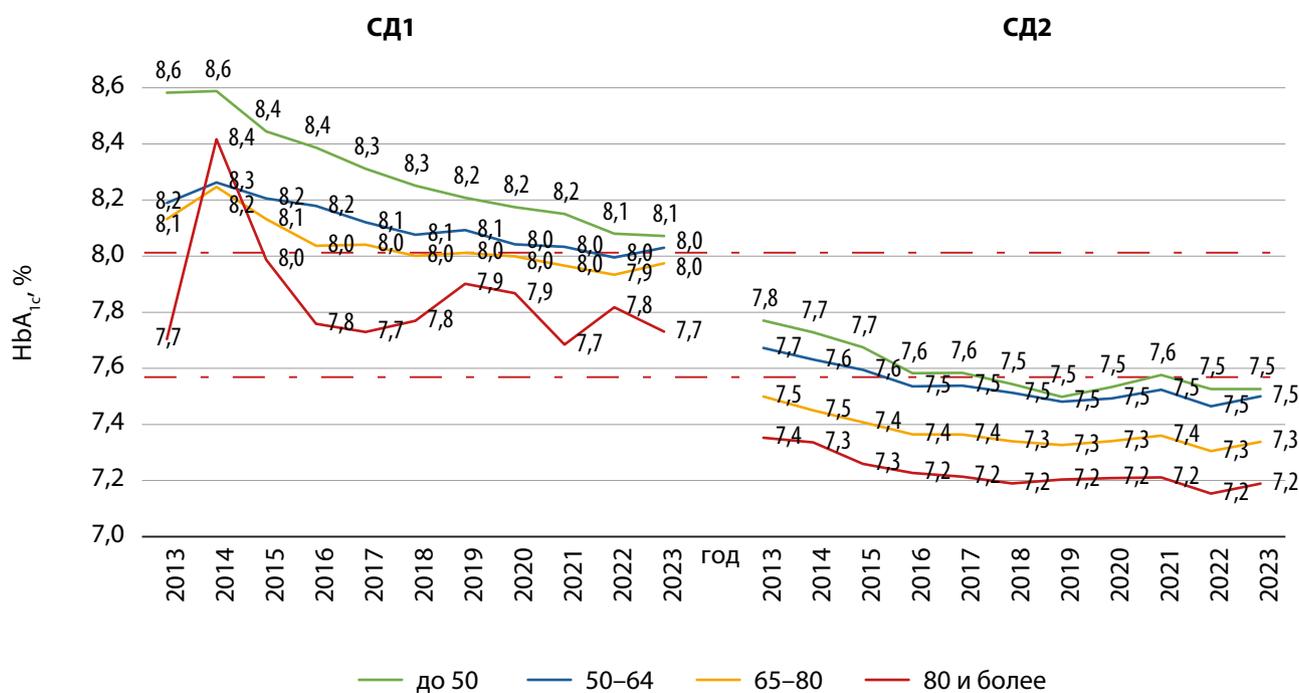


Рисунок 10. Динамика уровня гликированного гемоглобина (%) в 4-х возрастных группах (<50 лет, 50–65 лет, 65–80 лет и ≥80 лет) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типа на основе Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета в Российской Федерации 2013–2023 гг.

В отношении показателей липидного обмена отмечены статистически значимо более низкие значения в старшей возрастной группе при СД2: уровня ЛПНП (2,6 vs 2,8 ммоль/л) и триглицеридов (1,5 vs 1,6 ммоль/л), что может отражать большее частое применение статинов в этой когорте.

Анализ показателей контроля углеводного обмена (HbA_{1c}) у пациентов с СД в группах «65+» и «65-» лет

Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — основной показатель, отражающий состояние компенсации углеводного обмена у пациентов с СД. Определение уровня HbA_{1c} имеет большое значение для мониторинга качества оказания диабетологиче-

ской помощи в целом, а также является индикатором эффективности ССТ для своевременного принятия решения о необходимости коррекции проводимой терапии. В ключевых документах, регламентирующих помощь при СД [10], среди факторов, определяющих индивидуальные терапевтические цели HbA_{1c}, возраст рассматривается в качестве одного из важных показателей. У пациентов пожилого/старческого возраста, отягощенных наличием сопутствующей патологии с высоким риском гипогликемии, особенно функционально зависимых, целевые критерии HbA_{1c} могут быть менее жесткими.

По данным анализа диапазонов HbA_{1c} измеренного лабораторным методом, доля пациентов, достигающих

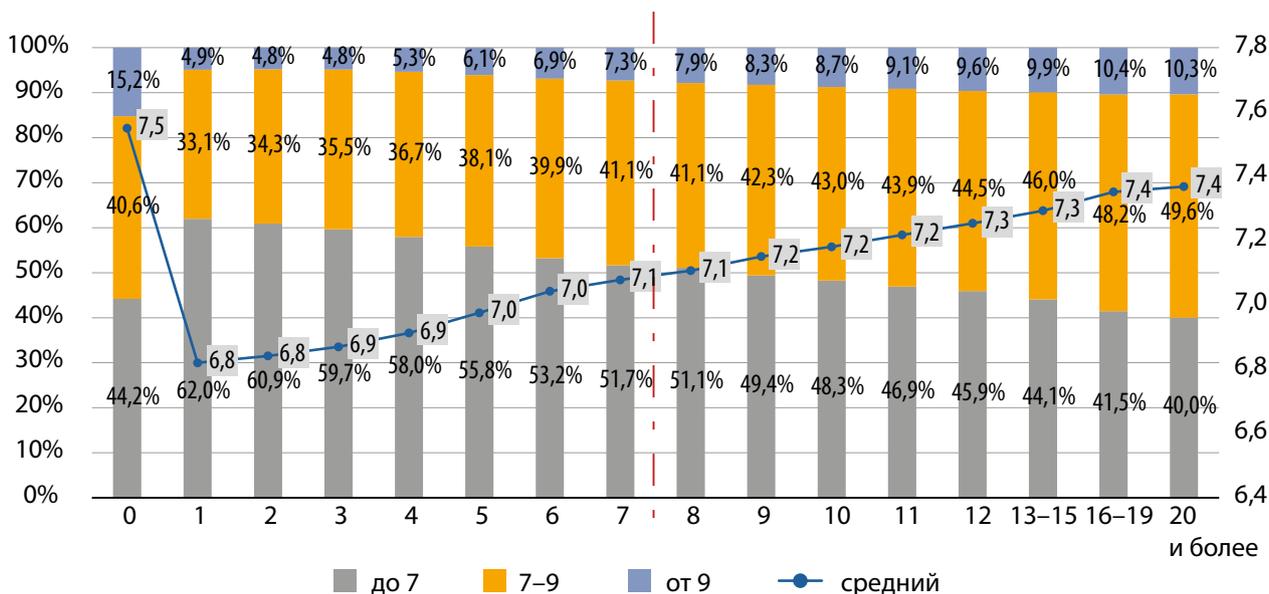


Рисунок 11. Динамика среднего показателя и распределения по диапазонам гликированного гемоглобина (%) в зависимости от длительности сахарного диабета 2 типа на основе Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета в Российской Федерации.

стандартной цели менее 7%, в динамике 2013–2023 гг. повышается при обоих типах СД: при СД1 с 22,4 до 29,3%, при СД2 с 38,0 до 41,8%, соответственно (рис. 8).

В старшей возрастной группе «65+» по сравнению с пациентами «65–» при сопоставимой доле лиц с целевым $HbA_{1c} < 7\%$, отмечается большее количество пациентов с $HbA_{1c} 7–7,9\%$: при СД1 — 40,9% vs 32,8%, при СД2 — 38% vs 34,7% соответственно. Данный диапазон $HbA_{1c} (7–7,9\%)$ может рассматриваться в качестве допустимого целевого уровня для старшей возрастной группы. При этом доля пациентов с выраженной декомпенсацией ($HbA_{1c} \geq 9\%$) была меньше в группе «65+» при обоих типах СД: при СД1 — 16,5 vs 21,4%; при СД2 — 8,3 vs 12,7% соответственно (рис. 8).

С другой стороны, при анализе HbA_{1c} по возрастным группам с шагом 5 лет (рис. 9) становится очевидным, что именно в возрасте >65 лет отмечается более низкий средний уровень HbA_{1c} как при СД1, так и СД2 (рис. 9). В условиях коморбидности и других особенностей пожилого/старческого возраста данная тенденция может иметь негативные последствия в плане высокого риска развития гипогликемических состояний и СС декомпенсации.

При анализе трендов HbA_{1c} за 11-летний период 2013–2023 гг. данные тенденции подтверждаются: отмечается снижение показателя по мере увеличения возраста при обоих типах СД и более низкие значения HbA_{1c} фиксируются именно в старших возрастных группах: при СД1 в возрасте <50 лет — 8,1%, 50–64 года — 8,0%, 65–80 лет — 8,0%, ≥ 80 лет — 7,7%; при СД2 — 7,5%, 7,5%, 7,3% и 7,2% соответственно (рис. 10).

У пациентов с СД2 мы провели дополнительный анализ изменений в структуре показателей HbA_{1c} в зависимости от длительности СД (рис. 11). Отмечено, что через один год после дебюта СД отмечается значимое снижение HbA_{1c} , что связано с инициацией ССТ. Количество пациентов, достигающих цели $HbA_{1c} < 7\%$ в этот период, наибольшее и составляет 62% пациентов. В дальнейшем по мере увеличения длительности заболевания происхо-

дит уменьшение доли пациентов с $HbA_{1c} < 7\%$ до 40,0% при длительности СД 20 и более лет — с постепенным увеличением как уровня среднего HbA_{1c} , так и доли декомпенсированных пациентов с $HbA_{1c} > 9\%$ до 10,3% (рис. 11). Длительность СД 7–8 лет можно рассматривать в качестве условной отрезной точки, визуализирующей направление динамики HbA_{1c} . С клинических позиций эти цифры могут отражать замедленные темпы интенсификации ССТ, когда отсутствие активной тактики лечения в первые годы СД является фактором недостижения целевого HbA_{1c} у значительной части пациентов.

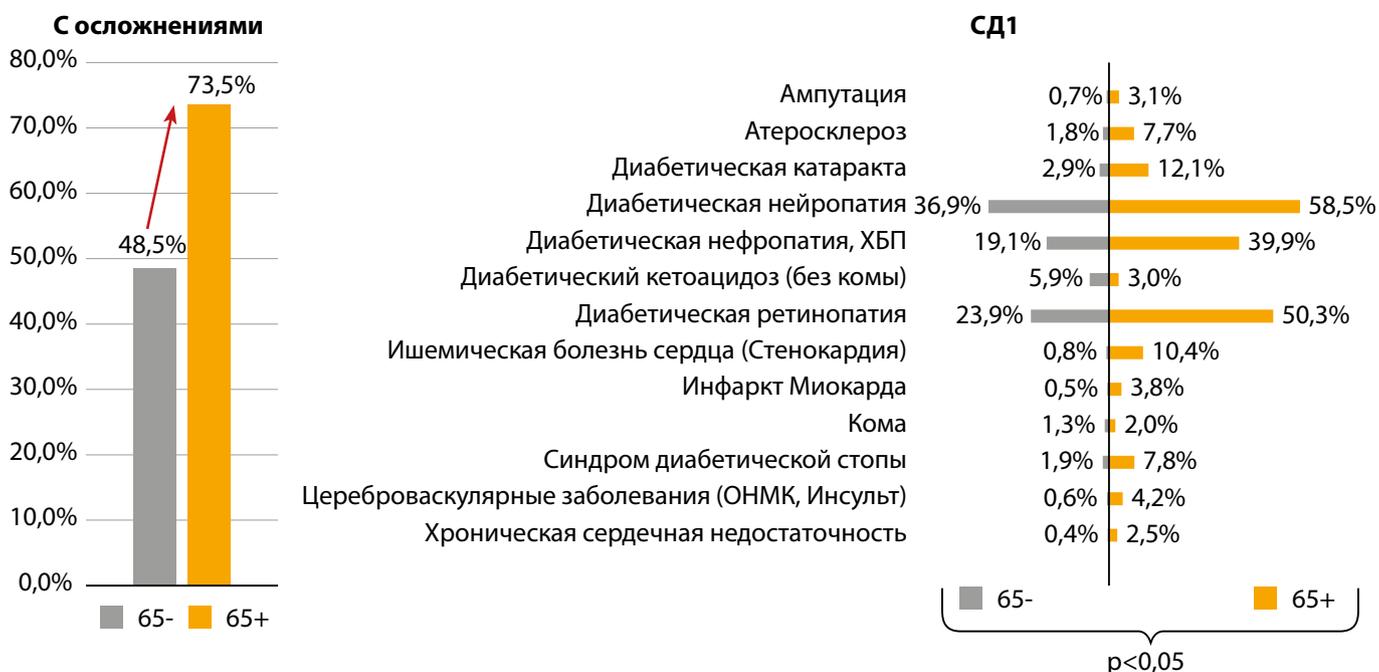
Анализ частоты осложнений у пациентов с СД в группах «65+» и «65–» лет

Анализ частоты осложнений в группах пациентов СД «65+» и «65–» лет показал, что практически 3/4 пациентов с СД1 (73,5%) и половина пациентов с СД2 (48,9%) в возрасте «65+» имеют хотя бы одно диабетическое осложнение, зафиксированное в Базе данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД, по сравнению с группой «65–», где количество пациентов с осложнениями в 1,5 раза ниже (48,5% при СД1 и 29,7% при СД2) (рис. 12).

Установлено, что у пациентов старшей возрастной группы при обоих типах СД частота практически всех видов осложнений значимо выше. Так, при СД1 частота микрососудистых осложнений в группе «65+» выше в 1,6–2,1 раза: диабетическая нейропатия — 58,6% vs 36,9%, диабетическая ретинопатия — 50,3% vs 23,9%, ХБП — 39,9% vs 19,1%, ампутаций в 4,4 раза — 3,1% vs 0,7%, частота макрососудистой патологии в старшей возрастной группе фиксируется в 4,5–13,5 раза чаще (рис. 12).

Аналогичные тенденции отмечаются при СД2: в старшей возрастной группе частота всех диабетических осложнений выше в среднем в 2,2 раза по сравнению с группой «65–»; особенно макрососудистой патологии: цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — в 2,3 раза, инфаркта миокарда (ИМ) — в 1,9 раза, ишемической болезни сердца (ИБС) — в 3,6 раза, хронической сердечной недостаточности (ХСН) — в 2,1 раза (рис. 12).

Частота осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в группах 65- и 65+



Частота осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группах 65- и 65+

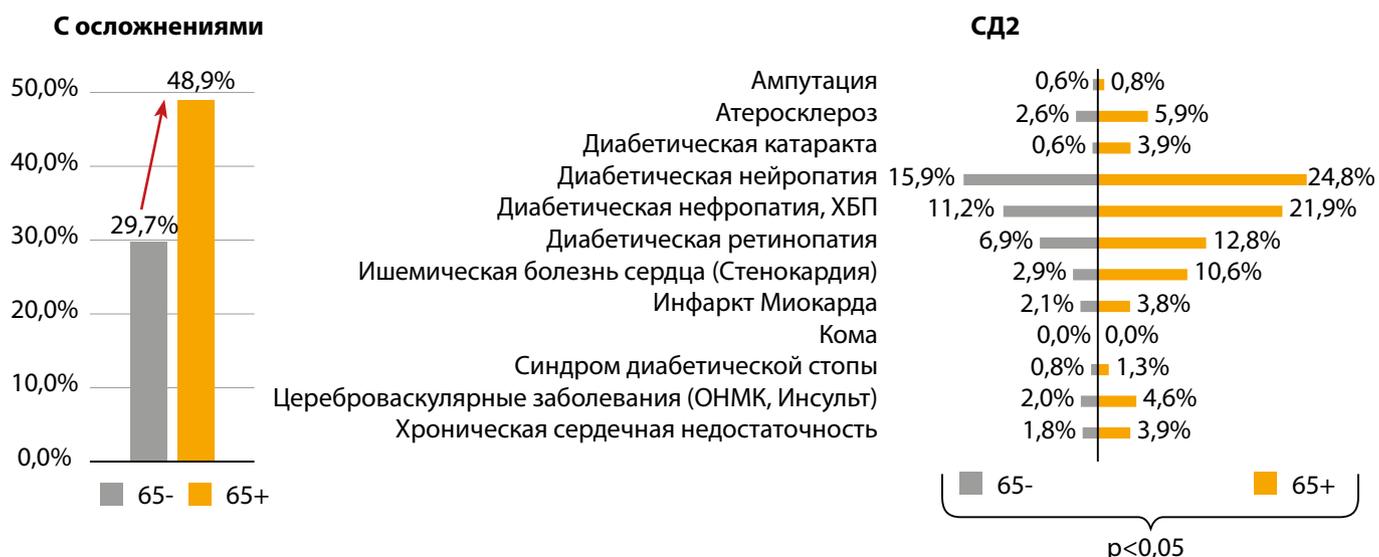
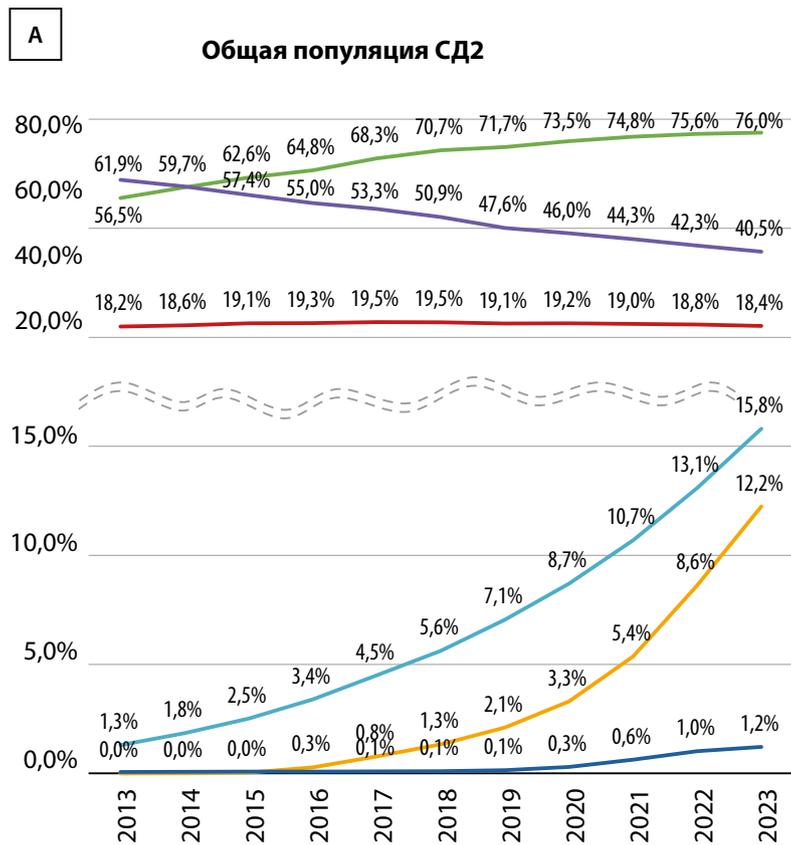


Рисунок 12. Распределение частоты осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типа в группах «65-» и «65+» на основе Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета в Российской Федерации.

Анализ сахароснижающей терапии у пациентов с СД в группах «65+» и «65-» лет при СД2

В структуре ССТ в общей группе пациентов с СД2 всех возрастов в период 2013–2023 гг. при сохраняющейся тенденции к преимущественному назначению традиционных сахароснижающих препаратов (ССП) отмечаются положительные тенденции увеличения доли препаратов новых классов, безопасных в отношении сердечно-сосудистых исходов и/или с доказанными преимуществами снижения СС и ренальных рисков: доля ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) возросла до 15,8%, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) — до 12,2%, доля агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (арГПП-1) — 1,2% (рис. 13).

С целью оценки влияния ССТ на полученные тенденции показателей HbA_{1c} нами был выполнен сравнительный анализ доли назначений различных классов ССП в зависимости от возраста. По данным одномоментного среза на 01.01.2024 г., установлено, что в группе пациентов «65+» при сопоставимой частоте инсулинотерапии отмечается меньшая частота назначений метформина (Мет) — на 7,4% и группы инновационных препаратов иДПП-4 — на 5,1%, иНГЛТ-2 на 7,1%, арГПП-1 на 1,4% по сравнению с пациентами «65-». При этом частота назначений СМ у пожилых пациентов выше доли этих препаратов в более молодом возрасте — 45,3 vs 35,0%, что вызывает обеспокоенность в отношении профиля безопасности данной диссоциации ССТ у лиц



- иДПП4
- иНГЛТ-2
- аГПП-1
- Инсулины (в т.ч. с ПСП)
- Метформин
- СМ

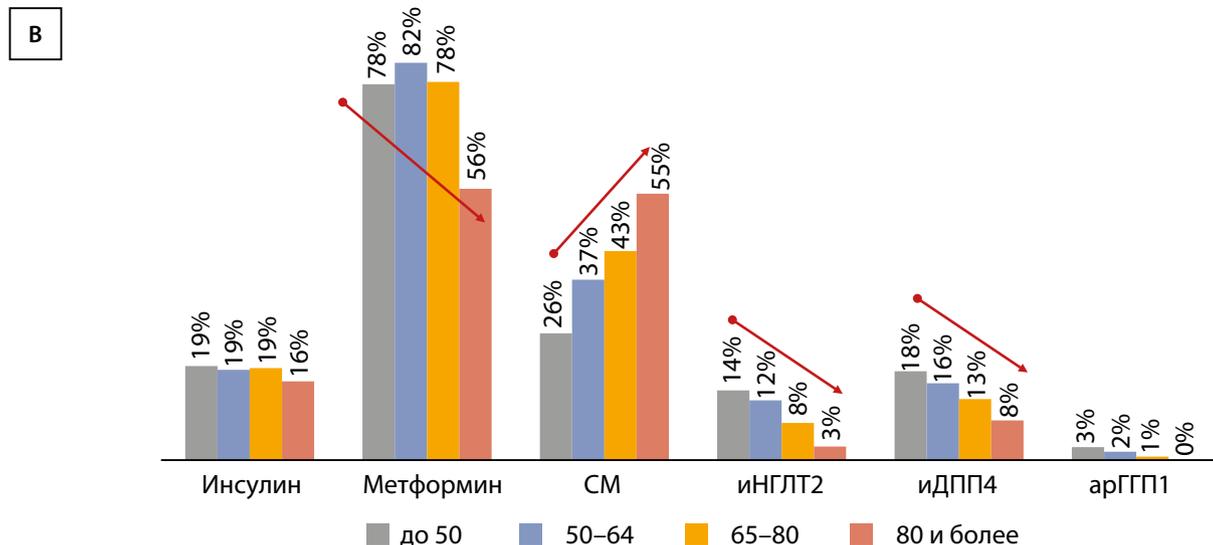
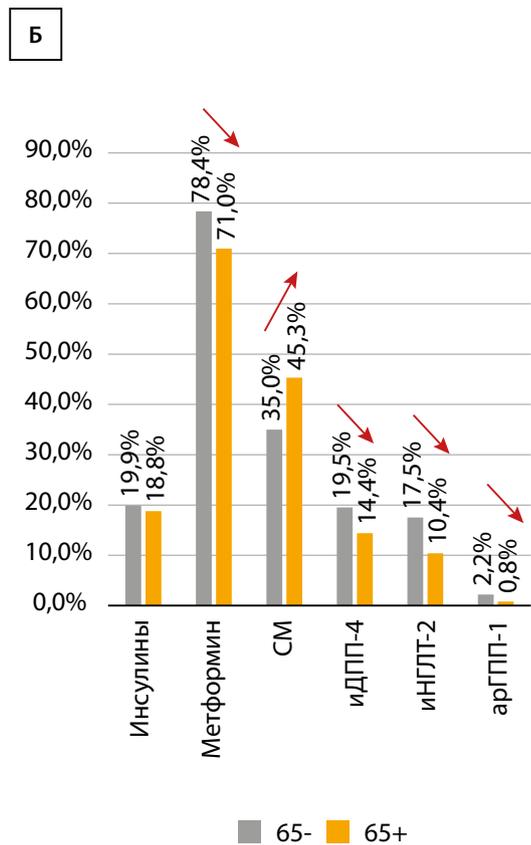


Рисунок 13. А. Динамика назначений сахароснижающих препаратов в общей популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации в период 2013–2023 гг. на основе Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета в Российской Федерации. Б. Доля назначений сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группах 65- и 65+ на период 01.01.2024. В. Доля назначений сахароснижающих препаратов по мере увеличения возраста в группах менее 50 лет, 50–64 года, 65–80 лет и более 80 лет.

Примечание. СМ — препараты сульфонилмочевины; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; аГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа; ПСП — пероральные сахароснижающие препараты.

старшего возраста, отягощенных СС рисками и рисками гипогликемий (рис. 13).

При анализе структуры назначений ССТ при СД2 в 4-х возрастных группах (рис. 13В) аналогично отмечено прогрессивное парадоксальное увеличение частоты назначений препаратов СМ по мере увеличения возраста: с 26% в возрасте моложе 50 лет до 55% в наиболее возрастной группе старше 80 лет. При этом доля инсулинотерапии, по частоте которой можно косвенно оценивать истинную потребность в терапии с высоким сахароснижающим эффектом, связанной с декомпенсацией углеводного обмена, в 4-х возрастных группах была относительно сопоставима с тенденцией к снижению в старческом возрасте >80 лет. Для меньшей частоты назначения Мет, доля которого уменьшалась в старшей возрастной группе, есть объективные предпосылки, связанные с ограничением использования препарата по мере снижения рСКФ и большей частотой ХБП у пожилых пациентов. При этом уменьшение доли групп инновационных препаратов с увеличением возраста является крайне иррациональной тенденцией. К сожалению, приходится констатировать диспропорцию ССТ, которая не согласуется с основными позициями клинических рекомендаций по применению в старших возрастных группах наиболее безопасных препаратов в отношении как риска гипогликемий, так и СС преимуществ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тенденции старения населения планеты на фоне увеличения продолжительности жизни становятся общемировым фактором роста проблемы возраст-ассоциированных состояний и заболеваний, в том числе распространенности СД в пожилом возрасте. Наряду с мировыми данными, в нашем исследовании по данным всероссийской когорты пациентов с СД установлено, что количество лиц старшей возрастной группы в возрасте 65+ среди пациентов с СД2 в 2023 г. достигло более 3 млн человек (63,8%) с увеличением на 13,6% с 2013 года.

Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, при этом в старшем возрасте характерно сочетанное негативное влияние возраста и нарушений, ассоциированных непосредственно с СД, что приводит к большему повреждению органов-мишеней — глаз, почек, нервной и СС систем.

В нашем исследовании показано увеличение доли пациентов с дебютом СД2 старше 60 лет с 51% в 2013 г. до 63% в 2023 г. за счет преимущественного прироста возрастной группы с дебютом СД2 в диапазоне 60–69 и 70–79 лет.

Повышается значимость специализированного ведения этих пациентов с учетом гериатрических особенностей. Наряду с СД к наиболее распространенным заболеваниям у пожилых людей относятся СС патология, ХБП, остеоартрит и дегенеративные поражения суставов и позвоночника с риском падений и переломов, болезнь Альцгеймера, хроническая обструктивная болезнь легких, возрастные нарушения зрения и слуха, которые формируют так называемые гериатрические комплексы, обуславливающие значимое снижение качества жизни, что необходимо учитывать в терапии данных

пациентов [11, 12, 13]. Ментальные, психосоматические и когнитивные нарушения, старческая саркопения, дегидратация, ортостатическая гипотензия, недостаточность питания, нарушения сна, старческая астения — это сопутствующие состояния и клинические синдромы, которые обуславливают дополнительные сложности в достижении целевых параметров углеводного обмена и повышают риски неблагоприятных исходов, в первую очередь — гипогликемических состояний. Возраст-ассоциированное угнетение когнитивных функций напрямую связано с повышенным риском гипогликемий, и наоборот, тяжелая гипогликемия повышает риск развития неврологического дефицита и деменции [14, 15]. Индивидуализированный подход к терапии с целью снижения рисков гипогликемических состояний ложится в основу определения целевых показателей гликемии и медикаментозного лечения при СД в зависимости от возраста и ожидаемой продолжительности жизни [10]. Данная позиция подтверждается результатами рандомизированных контролируемых исследований с участием пациентов старшего возраста, в том числе ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), результаты которых показали значительно более высокий риск развития тяжелых гипогликемий при интенсивной многокомпонентной схеме сахароснижающей терапии, нацеленной на достижение $HbA_{1c} < 6,0\%$ по сравнению с менее агрессивным лечением [16, 17].

При этом следует отметить, что популяция пациентов с СД, по возрасту относящаяся к категории пожилых, крайне гетерогенна [18]. Это могут быть как лица с недавним дебютом СД2, лица с выраженными осложнениями на момент установления диагноза, пациенты с большой длительностью СД с множественным поражением органов-мишеней, так и группа абсолютно сохраненных возрастных пациентов без осложнений и тяжелой сопутствующей патологии. Отдельного внимания требует группа функционально зависимых пациентов, тяжесть состояния которых не всегда обусловлена непосредственно СД, проживающих в социальных учреждениях, не способных к самообслуживанию или получающих уход завершающего этапа жизни, для которых показаны значительно менее жесткие критерии целевых показателей гликемии [19, 20].

Выраженная клиническая гетерогенность СД2 у пожилых обуславливает ключевой приоритет — необходимость персонализированного подхода к выбору целей лечения и вида терапии, учитывающего индивидуальный статус пациента.

Абсолютное большинство лиц с СД пожилого возраста — это пациенты с СД2. В нашем исследовании среди всех пациентов с СД2 к старшей возрастной группе относились 63,8% пациентов с СД2.

Патогенез СД2 в пожилом возрасте имеет особенности на фоне возраст-ассоциированных механизмов, ведущих к изменению образа жизни и метаболическим трансформациям. Усугублению инсулинорезистентности способствуют ожирение, снижение физической активности, возрастные нарушения гормонального статуса, саркопения, а также другие факторы, активирующие процессы субклинического тканевого воспаления. В свою очередь, на фоне снижения активности транспортеров

глюкозы, нарушений обмена кальция и калия, снижения секреции инкретинных гормонов усугубляется дисфункция бета-клеток [18]. Часто при «возрастном» СД2 характерно повышение именно постпрандиальной гликемии, тогда как показатели гликемии натощак могут изменяться не существенно [21]. Таким образом, клиническая картина СД2 в старшем возрасте характеризуется значительной гетерогенностью.

К сожалению, в настоящее время скрининг нарушений углеводного обмена на первом этапе включает только определение гликемии натощак, что зачастую недостаточно для выявления СД2 в пожилом возрасте. Необходимо отметить, что отсроченная диагностика СД2 является одним из наиболее неблагоприятных вариантов, когда заболевание диагностируется на этапе выраженной декомпенсации и состоявшихся осложнений. Актуальность проблемы недостаточной диагностики подтверждается данными всероссийского эпидемиологического исследования NATION, которое показало, что именно в старшей возрастной группе доля не диагностированного СД2 наиболее высока и достигает 61% у лиц в возрасте 65–69 лет по сравнению с группами более молодого возраста: 45–49 лет — 44%, 50–54 года — 45%, 55–59 лет — 47%, 60–64 года — 44% [22].

В этой связи необходимо более широкое внедрение и, возможно, изменение подходов к скрининговым методам нарушений углеводного обмена у пациентов старшего возраста. Рост внимания к диспансеризации в РФ в последние годы может улучшить своевременное выявление СД2 в старших возрастных группах.

В продолжение тематики рисков гипогликемий следует отметить, что все больше исследований демонстрируют преимущества использования непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ) для снижения риска данных жизнеугрожающих состояний у пациентов старшего возраста [23, 24]. В исследовании WISDM (Wireless Innovation in Seniors with Diabetes Mellitus) пациенты в возрасте старше 60 лет с СД1 были рандомизированы в группы НМГ и стандартного самоконтроля гликемии посредством глюкометра. Использование НМГ в течение 6 месяцев привело к статистически значимому сокращению эпизодов гипогликемий по сравнению с контрольной группой (разница в лечении [–27 мин/день]; 95% ДИ [от –40 до –16 мин/день], $p < 0,001$) [25, 26]. Вариабельность гликемии также была ниже, о чем свидетельствовало увеличение времени в целевом диапазоне на 8% (95% ДИ 6,0–11,5) [27]. Эти данные подтверждаются в исследовании DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), где среди пациентов с длительным течением СД1, регулярное использование НМГ и инсулиновой помпы были связаны с меньшим количеством случаев гипо- и гипергликемии, а также с более низким уровнем HbA_{1c} [28]. В то время, как текущая доказательная база у пожилых пациентов в основном касается СД1, также появляются данные, демонстрирующие клиническую пользу НМГ для пациентов с СД2, использующих инсулин [29]. При этом всегда следует помнить, что использование современных технологий следует оценивать индивидуально с позиций возраста и личных особенностей пациента, поскольку технические сложности их применения у людей с ухуд-

шающимся когнитивным или функциональным статусом могут перевешивать преимущества.

В нашем исследовании у пациентов с СД2 в старшей возрастной группе «65+» медиана ИМТ была ниже по сравнению с группой «65–», а также на 8% меньше доля лиц с ожирением, что может косвенно отражать возрастные саркопенические изменения и должно учитываться в выборе терапии и диетических рекомендаций. Необходимо оптимальное питание без избыточных диетических ограничений с адекватным потреблением белка в сочетании с программой упражнений, включающих силовые и кардиотренировки [10].

В отношении лекарственной терапии у пожилых пациентов с СД2 фокус внимания должен быть сосредоточен на аспектах безопасности: минимальный риск развития гипогликемий, отсутствие СС и ренальных рисков, гепатотоксичности, простой и удобный режим приема, минимизация побочных действий [10, 30, 31]. При этом также, как и в более молодом возрасте, достижение целевого контроля не ограничивается монотерапией, в связи с чем может потребоваться интенсификация ССТ с увеличением количества препаратов, так и их доз [32].

Назначение метформина в качестве базового препарата не имеет противопоказаний по возрасту, однако именно в группе пожилых пациентов его использование может быть ограничено в связи с более частой ХБП со снижением рСКФ и анемией. В нашем исследовании отмечена меньшая частота метформина (на 7,4%) в структуре ССТ в группе 65+ по сравнению с более молодыми пациентами.

Препараты иДПП-4 характеризуются целым рядом преимуществ, важных для пожилых пациентов: обладают благоприятным профилем безопасности, в том числе в отношении низкого риска гипогликемий и возможности применения при любой стадии ХБП (с коррекцией дозы); не увеличивают СС риски и могут рассматриваться в качестве предпочтительного выбора для интенсификации терапии, особенно по сравнению с СМ [10].

Распространенность ХБП, ХСН и других атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) у пациентов с СД2 пожилого возраста значимо выше, что повышает риски развития неблагоприятных СС и ренальных исходов [33]. Общее положение о предпочтительном назначении препаратов иНГЛТ-2 и аРГПП-1 при СД2 в зависимости от доминирующей клинической проблемы, особенно актуально для пациентов пожилого возраста с учетом коморбидности данной группы [10]. Данные о нейропротективных эффектах аРГПП-1, показавших защитные эффекты повышения выживаемости нейронов и нервных волокон за счет поддержания дофаминергической трансмиссии [34, 35], могут быть еще одним значимым аспектом расширения применения этой группы препаратов, недостаточно используемых с позиций высокой стоимости.

В нашем исследовании, к сожалению, наблюдается противоположная картина увеличения доли назначений СМ и уменьшения частоты использования иДПП-4, иНГЛТ-2 и аРГПП-1 по мере увеличения возраста с наибольшей частотой СМ в самых старших возрастных группах, что требует активных мер по внедрению позиций клинических рекомендаций в реальной клинической практике.

Пожилые пациенты с СД2 должны быть выделены в отдельную группу интенсивного диспансерного

наблюдения для своевременной коррекции медикаментозной терапии с акцентом на превентивную профилактику ХСН, ХБП и ЦВЗ. В современных условиях система здравоохранения должна быть ориентирована не только на продление продолжительности жизни, но и повышение качества жизни у лиц пожилого и старческого возраста, сохранение и поддержание функциональной способности и максимальной самостоятельности человека.

В этой связи наиболее перспективным направлением является интеграция общих принципов ведения данных пациентов в клинические рекомендации различных специальностей, мультидисциплинарный подход и объединение усилий специалистов различных профилей, оказывающих медицинскую помощь пожилым людям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В общей популяции РФ, как и в большинстве стран мира, неуклонно возрастает количество лиц старшей возрастной группы. За период 2013–2023 гг. доля пациентов 65+ в общей структуре СД2 в РФ увеличилась с 50,2 до 63,8%, при СД1 осталась стабильной — 7,9–8,1%. Возраст является одним из значимых факторов развития СД2. Анализ по возрасту дебюта СД2 показал, что доля пациентов, дебютирующих в возрасте старше 60 лет за период 2013–2023 гг. увеличилась с 51 до 63%. Вследствие физиологических особенностей организма в пожилом возрасте клинические симптомы начала СД могут быть не выражены, что требует активного скрининга заболелания и усовершенствования подходов к диагностике СД2 в старших возрастных группах. У пациентов с СД1 в старшей возрастной группе в 3 раза увеличивается доля лиц с ожирением, что должно учитываться при выборе терапии и в программах структурированного обучения пациентов с СД1. Для пациентов старшего возраста при обоих типах СД характерна большая частота

диабетических осложнений с сочетанным поражением органов-мишеней ХБП, АССЗ и ХСН, что обуславливает важность персонализированного подхода к выбору индивидуальной цели лечения и средств ССТ. В старшей возрастной группе отмечается увеличение доли пациентов с уровнем HbA_{1c} 7–7,9%, что может рассматриваться в качестве допустимого целевого уровня для данной когорты. При анализе структуры ССТ при СД2 в старших возрастных группах отмечено парадоксальное увеличение частоты назначений СМ и снижение доли препаратов с низким риском гипогликемий и органопротективными эффектами (идПП-4, иНГЛТ-2, арГПП-1), что не оправдано с позиций безопасности и требует коррекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава РФ НИОКТР № 122012100183-1.

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

Участие авторов. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Кутакова Д.В. — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Исаков М.А. — формирование выгрузки, анализ и подготовка графических материалов; Мокрышева Н.Г. — финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. ЗАО «Астон Консалтинг» за техническое сопровождение Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД в РФ в онлайн-формате. Всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам, регистраторам данных), ведущим активную работу по заполнению Базы Данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД в РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Population Prospects 2019: Highlights. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, June 2019.
- Демографический прогноз. Численность населения по отдельным возрастным группам. Федеральная служба государственной статистики. [Demographic forecast. Population size by individual age groups. Federal State Statistics Service. (In Russ.)] Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> Ссылка активна на 15.12.2024.
- Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
- Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2011. — 808с. [Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika. Ed by Dedov II., Shestakova M.V. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. (In Russ.)]
- Старение и жизненный цикл [Интернет]. Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ, 2015 [World Health Organization. Stareniye i zhiznennyi tsikl. WHO; 2015 (In Russ.)] Доступно по ссылке: <https://www.who.int/ageing/ru/>
- Старшее поколение. Федеральная служба государственной статистики. [Starshye pokolenie. Russian Federal State Statistics Service. (In Russ.)]. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/13877>. Ссылка активна на 23.07.2024
- Н.Н. Перерывова, Н.Ю. Натальская, А.В. Косяков. *Гериатрия: учебное пособие для обучающихся по специальности Лечебное дело* / Под ред. проф. С.С. Якушина; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. — Рязань: ОТСиОП, 2023. [Peregudova NN, Natalskaya NY, Kosyakov AV. *Geriatrics: a textbook for students majoring in General Medicine*. SS Yakushin, editor. Ryazan: FGBOU VO Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2023. (In Russ.)]
- Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // *Сахарный диабет*. — 1998. — Т. 1. — №1. — С. 7–18. [Dedov II. Sakharnyy diabet v Rossiyskoy Federatsii: problemy i puti resheniya. *Diabetes mellitus*. 1998;1(1):7–18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6209>
- 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.] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>

10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26(25). — С. 1-157. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov 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>
11. Всемирный доклад о старении и здоровье. Всемирная организация здравоохранения, 2016. [Ageing and Health. World Health Organization, 2016] Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
12. Khan KT, Hemati K, Donovan AL. Geriatric Physiology and the Frailty Syndrome. *Anesthesiol Clin*. 2019;37(3):453–74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.04.006>
13. Бирюкова Е.В. Сахарный диабет 2 типа у лиц пожилого возраста в практике эндокринолога: фокус на ингибиторы ДПП-4 // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 582-591. [Biryukova EV. Type 2 diabetes mellitus in elderly patients treated with endocrinologists in clinical practice. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(6):582-591 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10315>
14. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care*. 2014;37(2):507-515. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-1384>
15. Lee AK, Rawlings AM, Lee CJ, et al. Severe hypoglycaemia, mild cognitive impairment, dementia and brain volumes in older adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. *Diabetologia*. 2018;61(9):1956-1965. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4668-1>
16. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-2559. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
17. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009;361(10):1028] [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009;361(10):1024-5. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc096250>]. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-139. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т. 14. — №4. — С. 6-17. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, et al. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antihyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;14(4):6-17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-2011-4>
19. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020: Estimates of Diabetes and its Burden in the United States. Accessed 19 October 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>
20. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study // *Diabetes Care*. 2011;34(8):1749-1753. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-2424>
21. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Функциональный статус пожилого пациента с сахарным диабетом // *Consilium Medicum*. — 2020. — Т. 22. — №4. — С. 31–35. [Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Functional status of an elderly patient with diabetes. *Consilium Medicum*. 2020; 22(№ 4):31-35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.4.200156>
22. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т.19. — №2. — С.104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
23. Toschi E, Slyne C, Sifre K, et al. The Relationship Between CGM-Derived Metrics, A1C, and Risk of Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes [published correction appears in *Diabetes Care*. 2021;44(1):299. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-er01b>] *Diabetes Care*. 2020;43(10):2349-2354. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0016>
24. McAuley SA, Trawley S, Vogrin S, et al. Closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in older adults with type 1 diabetes (ORACL): a randomized, crossover trial. *Diabetes Care*. 2022;45:381–390 doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-1667>
25. Carlson AL, Kanapka LG, Miller KM, et al. Hypoglycemia and Glycemic Control in Older Adults With Type 1 Diabetes: Baseline Results From the WISDM Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(3):582-592. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296819894974>
26. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(23):2397-2406. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6928>
27. Miller KM, Kanapka LG, Rickels MR, et al. Benefit of continuous glucose monitoring in reducing hypoglycemia is sustained through 12 months of use among older adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol*. 2022;24:424–434. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0503>
28. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, Bebu I, et al. Continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes with 35 years duration from the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2022;45:659–665 doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0629>
29. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, et al. Association of real-time continuous glucose monitoring with glycemic control and acute metabolic events among patients with insulin-treated diabetes. *JAMA*. 2021;325:2273–2284 doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.6530>
30. Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: особенности клиники и лечения // *Сахарный диабет*. — 1999. — Т. 2. №4. — С. 21-22. [Shestakova MV. Sakharnyy diabet v pozhilom vozraste: osobennosti kliniki i lecheniya. *Diabetes mellitus*. 1999;2(4):21-22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6128>
31. Шестакова Е.А. Принципы выбора сахароснижающей терапии у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск*. — 2012. — Т.26–31. — №1 [Shestakova EA. Principy vybora saharosnizhajushhej terapii u pozhilih pacientov s saharnym diabetom 2 tipa. *Jeffektivnaja farmakoterapija. Jendokrinologija. Specvypusk*. 2012;26-31(1) (In Russ.)]
32. Sinclair A, Dunning T, Rodriguez-Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):275-85. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70176-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70176-7)
33. Первышин Н.А., Булгакова С.В., Лядыгина А.А. Эпидемиологический анализ коморбидных заболеваний, определяющих прогноз пожилого пациента с сахарным диабетом 2-го типа // *Успехи геронтологии* — 2024. — Т. 37. — №4. — С. 363–372 [Pervyshin NA, Bulgakova SV, Ladygina AA. Epidemiological analysis of comorbid diseases determining the prognosis of an elderly patient with type 2 diabetes mellitus. *Adv geront*. 2024;37(4):363–372 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.34922/AE.2024.37.4.005>
34. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J Clin Invest*. 2013;123(6):2730-6. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI68295>
35. Hong CT, Chen JH, Hu CJ. Role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Biomed Sci*. 2024;31(1):102. doi: <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01090-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Виколова Ольга Константиновна**, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 9790-2665; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; e-mail: vikulova.olga@endocrincentr.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: shestakova.marina@endocrincentr.ru

Железнякова Анна Викторовна, к.м.н., с.н.с. [Anna V. Zheleznyakova, MD, PhD, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9524-0124>; Scopus ID: 55939275900; eLibrary SPIN: 8102-1779;

ResearcherID: J-3455-2017; IstitinaResearcherID (IRID): 174858511; e-mail: zheleznyakova.anna@endocrincentr.ru

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

Кутакова Дарья Вячеславовна [Daria V. Kutakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6838-9487>;

SPIN-код: 8534-2190; e-mail: sazonova_dv@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Кутакова Д.В., Исаков М.А., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет у лиц пожилого возраста: клинико-эпидемиологические характеристики всероссийской когорты пациентов старше 65 лет // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 504-519. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13261>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Kutakova DV, Isakov MA, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the elderly: clinical and epidemiological characteristics of the all-Russian cohort of diabetic patients over 65 years. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):504-519. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13261>

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕМЕЙНЫХ ФОРМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© Ю.М. Зуфарова*, Д.Н. Лаптев, И.Р. Миннихметов, Р.И. Хусаинова, С.В. Попов, Е.В. Титович, И.А. Еремина, В.А. Петеркова

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

ОБОСНОВАНИЕ. Семейные формы сахарного диабета 1 типа (СД1) представляют особый интерес в связи с высокой концентрацией заболевания, что может быть обусловлено особыми генетическими и средовыми факторами. Их изучение может позволить лучше понять и выявить новые иммунологические и генетические особенности СД1.

ЦЕЛЬ. Изучить клинико-лабораторные и генетические особенности семейных форм СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одноцентровое одномоментное исследование, включающее 267 пациентов с семейной формой СД1, и 681 пациента со спорадической формой СД1, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в 2016–2023 гг., у которых проведена оценка клинических, лабораторных и генетических параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана возраста манифестации была значимо ниже у детей с семейной формой СД1 (5,2 [3,0; 8,0] и 6,4 [3,6; 9,2] соответственно, $p < 0,001$). Острая манифестация заболевания в состоянии кетоза или диабетического кетоацидоза (ДКА) отмечалась чаще в группе со спорадической формой СД1 (90,3% vs 74%, $p < 0,001$). Частота ДКА в дебюте заболевания в группе сибсов, заболевших в семье первыми, составила 50,5%, в группе сибсов, заболевших вторыми и третьими, — 19,5%, в то время как у детей из семей, где один или оба родителя имеют СД1, — 21% ($p < 0,001$). У детей с семейной формой СД1 чаще выявлялись антитела IAA и GAD ($p < 0,013$ и $p < 0,003$ соответственно). Значимых различий в показателях метаболической компенсации СД1 в исследуемых группах не отмечалось. Предрасполагающие HLA-гаплотипы *DRB1*04-DQA1*03:03-DQB1*03:02* и *DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:02* чаще встречались при семейной форме СД1 ($p < 0,001$ и $p < 0,001$), в то время как протекторный гаплотип *DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*04:02* — при спорадической форме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Семейные формы СД1 характеризуются более ранним возрастом, меньшим, но все еще значимым риском ДКА при манифестации заболевания, а также особенностями иммунологического профиля и распределения предрасполагающих и защитных HLA-гаплотипов. Полученные данные будут способствовать улучшению прогнозирования рисков и дальнейшим исследованиям в области изучения патогенеза СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; дети; манифестация; аутоантитела; HLA.

CLINICAL, BIOCHEMICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF FAMILIAL FORMS OF TYPE 1 DIABETES

© Iulduz M. Zufarova*, Dmitry N. Laptev, Ildar R. Minniahmetov, Rita I. Khusainova, Sergey V. Popov, Elena V. Titovich, Irina A. Eremina, Valentina A. Peterkova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Familial clustering of type 1 diabetes (T1D) highlights the importance of genetic and environmental factors in the pathophysiology of diabetes mellitus (DM). It could be the key to understanding of new immunological and genetic characteristics of T1D.

AIM: To study the clinical, biochemical, immunological and genetic characteristics of children with familial forms of T1D.

MATERIALS AND METHODS: A single-center cross-sectional study included 267 patients with familial T1D and 681 patients with sporadic T1D. Clinical and metabolic characteristics, beta cell autoantibodies and HLA class II genetics from patients with T1D hospitalized to Endocrinology Research Centre Moscow between 2016 and 2023 were analyzed.

RESULTS: The median age of onset of DM was significantly lower in children with familial T1D (5,2 [3,0; 8,0] vs 6,4 [3,6; 9,2], $p < 0,001$). Children with sporadic T1D had diabetic ketosis or diabetic ketoacidosis (DKA) at presentation more frequently (90,3% vs 74%, $p < 0,001$). Among the sib-pair groups 50,5% of first-affected siblings and 19,5% of second- and third-affected siblings had DKA at presentation, while in children from parent-offspring subgroup DKA episodes were observed in 21% of patients ($p < 0,001$). IAA and GAD antibodies were more frequent in familial cases ($p < 0,013$, $p < 0,003$). In our groups, no significant differences in metabolic compensation of the T1D were found. HLA haplotypes associated with an increased disease risk *DRB1*04-DQA1*03:03-DQB1*03:02* and *DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:02* were more common in children with familial T1D ($p < 0,001$ and $p < 0,001$), while the protective haplotype *DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*04:02* was more frequent in sporadic forms.

CONCLUSION: Due to our study familial forms of T1D are characterized by an earlier age of onset, a smaller risk of DKA at presentation, as well as features of the immunological profile and predisposing and protective HLA haplotypes presentation. We believe more studies are required in the future to look for risk factors and pathogenesis understanding.

KEYWORDS: type 1 diabetes; children; type 1 diabetes onset; autoantibodies; HLA.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — многофакторное заболевание, при котором возникает аутоиммунный процесс с последующим разрушением бета-клеток поджелудочной железы, обусловленное влиянием генетических и средовых факторов [1]. При наличии нескольких близких (дети или родители) членов семьи с СД1 выделяют так называемую семейную форму заболевания, в отличие от спорадической формы, когда в семье болен только один человек. Семейные формы, в свою очередь, могут быть разделены на два типа: несколько sibсов с СД1 или родитель и ребенок с СД1. Распространенность семейных форм составляет около 10–15% от всех случаев СД1 [1, 2]. Риск развития СД1 у родственников первой линии в 8–15 раз выше в сравнении с общепопуляционным [3–5]. При этом риск СД1 варьирует в зависимости от большого члена семьи: при наличии ребенка с СД1 риск заболевания у sibса составляет 4–5%, а заболевание развивается в более раннем возрасте [6, 7]. Дети от отцов с СД1 имеют более высокий риск развития СД1 (3,6–8,5%) по сравнению с детьми от матерей с СД1 (1,1–3,6%) [3, 8, 9].

Семейная кластеризация подчеркивает значимость генетической предрасположенности, что обусловлено более высокой распространенностью HLA и не-HLA вариантов, ассоциированных с риском развития заболевания, у членов семьи с СД1. Между тем неполная конкордантность у гомозиготных близнецов предполагает участие в патогенезе заболевания других, в том числе средовых, факторов.

В связи с повышенным риском развития СД1 в течение жизни родственники первой линии являются кандидатами в исследования по изучению этиологии и патогенеза заболевания, а также привлекаются к участию в клинических интервенционных исследованиях для предупреждения или замедления прогрессирования заболевания [10].

Предполагается, что патогенез СД1 различается в спорадических и семейных случаях, однако имеющиеся данные противоречивы [1, 11, 12]. Исследования, проведенные в Финляндии, показали, что профиль специфических островковых антител аналогичен при семейной и спорадических формах, что предполагает сходный патогенетический процесс разрушения бета-клеток [11, 12]. С другой стороны, различие генетического и клинического про-

филей может указывать на то, что патофизиология между различными формами может быть разной [13].

Ассоциация различных HLA аллелей с риском СД1 была и остается предметом исследований в течение последних десятилетий. Основными предрасполагающими HLA гаплотипами для Европейских (включая Российскую) популяций являются *DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (DR4-DQ8)* и *DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01 (DR3-DQ2)*. В то же время к основным защитным HLA-гаплотипам относятся: *DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02*; *DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:03* [14].

Данные о семейных формах СД1 в Российской Федерации ограничены. В связи с тем, что СД1 в большинстве представлен спорадическими случаями, именно семейные формы представляют собой особый интерес в связи с высокой концентрацией заболевания, что может быть обусловлено особыми генетическими и средовыми факторами. Изучение семейных форм может позволить лучше понять и выявить новые иммунологические и генетические особенности СД1.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-лабораторные и генетические особенности семейных форм СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Обследование и лечение пациентов проводились в детском отделении СД ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены данные пациентов, проходивших стационарное обследование с 2021 по 2024 гг.

Исследуемая популяция

В исследование включено 267 пациентов с семейной формой СД1 (177 sibсов с СД1, 90 детей от родителей с СД1), группу контроля составил 681 пациент со спорадической формой СД1, сопоставимый по полу и возрасту на момент обследования. Распределение на группы представлено на рис. 1.

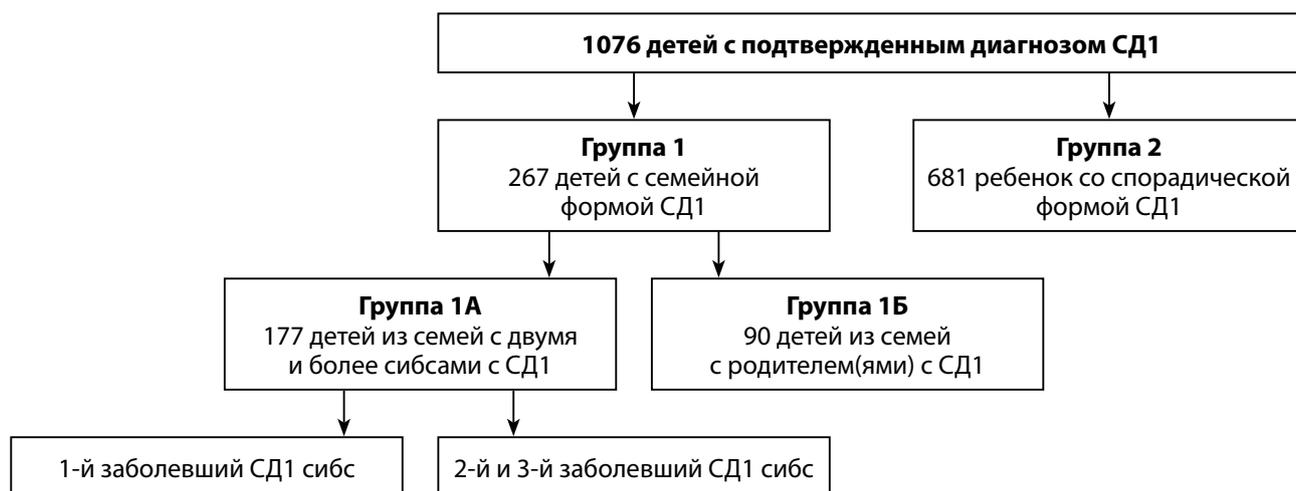


Рисунок 1. Исследуемая группа пациентов.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное исследование.

Методы

Общеклинические данные включали показатели возраста диагностики СД1, тип манифестации, наследственный анамнез, возраст на момент обследования пациентов, наличие специфических осложнений, сопутствующей аутоиммунной патологии.

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определялся методом жидкостной ионообменной хроматографии на анализаторе Diastat (BioRad, США).

Иммунологическое исследование: количественное определение аутоантител (ААт) к GAD и IAA проводилось с помощью иммуноферментных наборов Isletest-GADA, IAA фирмы Biomerica, Ат IA-2 — наборов Medizym фирмы Medipan MGBH, Ат к ZnT8 — иммуноферментных наборов Zinc Transporter 8 Autoantibody Human ELISA фирмы BioVendor. Результаты считались положительными при титрах ZnT8 — >15 ед/мл; IA-2, GAD, IAA — >20 ед/мл.

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 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-Коулла. Для сравнения частот в каждой изучаемой группе использовались таблица кросстабуляции 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. В случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Генетическое исследование HLA

Геномную ДНК извлекали роботизированной станцией Allsheng Autopure-96 (Hangzhou Allsheng Instruments Co., Ltd., China) из периферической крови с использованием набора для выделения геномной ДНК из цельной крови NucleoMag Blood (MN). Выделенную ДНК качественно и количественно анализировали с помощью спектрофотометра Eppendorf Biospectrometer Fluorescence (Eppendorf AG, Germany) и набора Qubit dsDNA HS Assay (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) соответственно.

Подготовку полногеномной библиотеки (КАРА HyperPlus, Roche, Швейцария) и обогащение матрицы ДНК (КАРА HyperCapture, Roche, Швейцария) производили в соответствии с протоколами производителя, используя набор зондов КАРА HyperExome (Roche, Швейцария). Исследование проведено методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) на платформе Illumina методом парно-концевого чтения (2x100 п.о.).

Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (HG38), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением компьютерных алгоритмов предсказания патогенности вариантов (SIFT, PolyPhen-2 HDIV, Polyphen-2 HVAR, PROVEAN, CADD). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD Exomes для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для интронных вариантов. Для предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга и прилежащих к сайту сплайсинга интронных участках использованы программы SpliceAI и AdaBoost.

Типирование HLA II класса проводилось с помощью HLA-HD с настройками по умолчанию.

Для анализа ассоциаций были отобраны ранее описанные в литературе предрасполагающие и протекторные в отношении СД1 DR-DQ гаплотипы; при этом в анализ были включены только аллели с частотой встречаемости не менее 0,5% во всей выборке: DRB1*04-DQA1*03:01(3)-DQB1*03:02, DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01, DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:02, DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:03, DRB1*01-DQA1*01:01-DQB1*05:01, DRB1*04-DQA1*03:03-DQB1*03:01, DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*04:02 [15].

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №26 от 22.12.2021). Все родители и официальные опекуны пациентов подписывали информированное согласие до включения в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты из 1 и 2 групп были сопоставимы по возрасту на момент обследования, уровень HbA_{1c} и суточная доза инсулина статистически значимо не отличались ($p < 0,098$ и $p < 0,599$ соответственно). Медиана возраста манифестации в 1 группе ($n = 267$, 5,2 [3,0; 8,0]) была статистически значимо ниже в сравнении со 2 группой ($n = 681$, 6,4 [3,6; 9,2]), $p < 0,001$.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Характеристика манифестации заболевания

Возраст манифестации СД1 у детей в группе 1А ($n = 177$) был значимо ($p < 0,016$) меньше по сравнению с детьми из группы 1Б и составил 4,8 [2,7; 7,8] и 6,4 [3,4; 8,9] года соответственно. При анализе 1А группы установлено, что медиана возраста манифестации первого заболевшего sibса составила 3,9 года [2,2; 6,7], второго и третьего (при наличии) sibсов — 4,9 года [2,9; 7,9]. Статистически значимой разницы в возрасте манифестации sibсов в одной семье не отмечалось ($p < 0,189$).

Острая манифестация заболевания в состоянии кетоза или диабетического кетоацидоза (ДКА) отмечалась чаще в группе со спорадической формой СД1: при спорадической форме диагноз в остром состоянии устанавливался в 90,3% случаев, при семейной форме — в 74%

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

	Семейный СД1	Спорадический СД1	p
Количество пациентов, n	267	681	-
Соотношение полов (м:ж)	1:0,96	1:1,09	0,396
Возраст на момент диагностики, лет	5,2 [3,0; 8,0]	6,4 [3,6; 9,2]	<0,001
Возраст на момент обследования, лет	9,7 [6,5; 13,2]	10,0 [6,7; 12,5]	0,567
HbA _{1c} на момент обследования, %	7,7 [6,9; 8,7]	7,6 [6,8; 8,5]	0,098
Суточная доза инсулина, Ед/кг/сут	0,8 [0,6; 1,0]	0,8 [0,6; 1,0]	0,599

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Ме [Q1; Q3]. СД1 — сахарный диабет 1 типа; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.



Рисунок 2. Характер манифестации заболевания в группах с семейной формой сахарного диабета 1 типа.

Примечание. ДКА — диабетический кетоацидоз; случайная диагностика — бессимптомная гипергликемия или глюкозурия; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

($p < 0,001$). Уровень HbA_{1c} на момент манифестации был значимо выше в группе спорадического СД1, где медиана показателя составила 11,3 [9,2; 13,0], в то время как в группе семейного СД1 медиана HbA_{1c} соответствовала 8,9 [7,1; 10,2], $p < 0,001$. Статистически значимой разницы уровня HbA_{1c} между семейными формами не выявлено (1А — 8,8 [7,1; 9,9], 1Б — 8,9 [7,1; 10,4], $p < 0,676$).

При анализе характера манифестации в группах семейного СД1 отмечалась статистически значимая разница в частоте ДКА ($p < 0,001$). Так, частота ДКА в дебюте заболевания в группе сибсов, заболевших в семье первыми, составила 50,5%, в группе сибсов, заболевших вторыми и третьими — 19,5%, в то время как у детей из семей, где один или оба родителя имеют СД1, — 21% (рис. 2). Также между этими группами отмечена значимая разница в отношении

частоты бессимптомной гипергликемии или глюкозурии ($p < 0,001$): у сибсов, заболевшими первыми в семье, — 10,5%, у сибсов, заболевших вторыми и третьими, — 34%, у детей от родителей с СД1 — 25%. Частота кетоза в группах значимо не отличалась ($p < 0,158$). Острая манифестация в семьях, где СД1 болен отец, встречалась в 81% случаев, в семьях, где СД1 установлен у матери в 70%.

Особенности иммунологического статуса

В группе семейного СД1 статистически значимо чаще обнаруживались островковые ААТ к IAA и GAD на момент обследования ($p < 0,013$ и $p < 0,003$, соответственно) (рис. 3). Статистически значимых различий уровня ААТ к IA-2, ZnT8 в группах не получено ($p < 0,666$ и $p < 0,994$, соответственно).

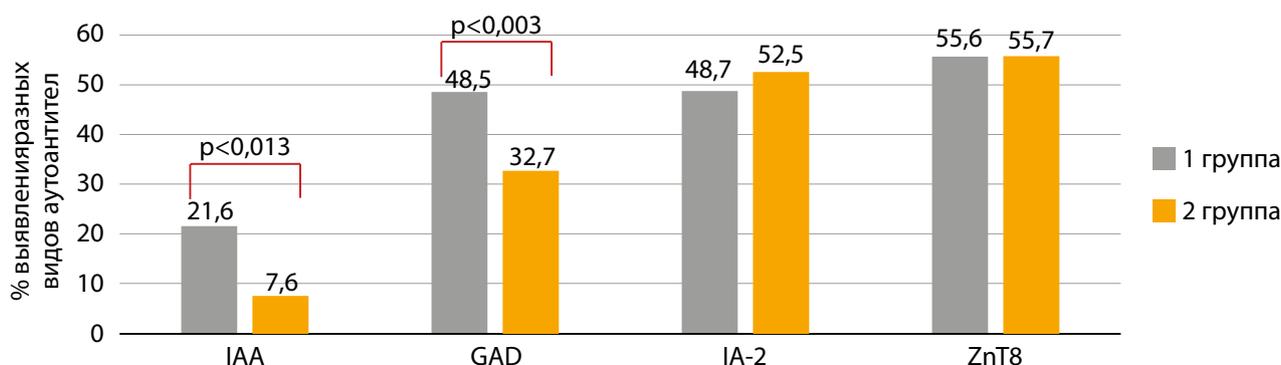


Рисунок 3. Частота аутоантител (IAA, GAD, IA-2, ZnT8) у детей с разной формой сахарного диабета 1 типа.

Примечания: IAA — аутоантитела к инсулину; IA-2 — аутоантитела к тирозинфосфатазе; GAD — аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе; ZnT8 — аутоантитела к транспортеру цинка 8. Для сравнения групп использовались критерий Хи-квадрат с поправкой на длительность заболевания.

Таблица 2. Частота специфических осложнений и сопутствующих заболеваний при различных формах сахарного диабета 1 типа

	Семейный СД1		Спорадический СД1		p*
	n		n		
Диабетическая полинейропатия	265	17 (12,8–22,2)	680	9 (7,0–11,4)	0,372
Диабетическая ретинопатия	265	2,3 (0,9–5,1)	680	0,6 (0,2–1,6)	0,333
Диабетическая нефропатия	262	0,4 (0,0–2,4)	530	2,1 (1,1–3,8)	0,090
Наличие АТ к тканям щитовидной железы	249	17,7 (13,3–23,1)	590	18,5 (15,5–21,9)	0,400

Примечания: *с поправкой на длительность СД1. Данные представлены как % (95% ДИ). Для сравнения частот между групп использовались статистика χ^2 . Корректировка на конфаундеры была выполнена с использованием логистической регрессии.

Осложнения СД1 и сопутствующие заболевания

Частота специфических диабетических осложнений и сопутствующей аутоиммунной патологии (аутоиммунный тиреоидит) значимо не различалась между семейной и спорадической формами СД1 (табл. 2).

Анализ HLA II класса

Исследование DR-DQ гаплотипов показало (табл. 3), что у детей с разными формами СД1 предрасполагающие гаплотипы DR3-DQ2/DR4-DQ8 встречался с одинаковой частотой ($p=0,079$ и $p=1$). В то же время частота гаплотипа DRB1*04-DQA1*03:03-DQB1*03:02, входящего в состав гаплотипа DR4-DQ8 была выше у детей с семейной формой СД1 ($p<0,001$). Среди предрасполагающих гаплотипов частота DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:02 также была выше в группе семейных форм ($p<0,001$). Напротив у детей со спорадической формой СД1 чаще присутствовал протекторный гаплотип DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*04:02 (в 6,6% по сравнению с 1%, $p<0,024$). Частота других гаплотипов значимо не различалась между групп.

Учитывая, что в выборку детей с семейным СД1 составляют в том числе сибсы из одной семьи, т.е. близкие родственники, и чтобы избежать возможного смещения выборки, отдельно был проведен анализ DR-DQ гаплотипов в выборке ($n=57$) неродственных сибсов и детей от родителей с СД1 (табл. 4). Полученные результаты были полностью сопоставимы с проведенной оценкой на всей выборке семейных случаев СД1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно множеству проведенных исследований, риск развития СД1 у родственников первой линии значительно выше общепопуляционного [16, 17], что определяет необходимость изучения и наблюдения данной группы. В нашей работе на достаточной выборке представлен детальный анализ клинических, иммунологических и генетических особенностей детей с семейной формой СД1 в Российской популяции.

Возраст манифестации заболевания среди детей с семейной формой в нашей выборке был значимо ниже в сравнении с группой спорадического СД1. У пациентов, имеющих брата или сестру с СД1, возраст дебюта был так же значимо ниже, чем у пациентов, у которых один или оба родителя имеют СД1. В то время, как сравнение возраста развития заболевания у первого, второго и третьего сибсов в семьях не показало различий. Результаты отличаются от исследований финской и израильской популяций, описывающих одинаковый возраст манифестации в спорадических и семейных формах [18, 19], но согласуются с данными немецкой группы исследователей [20]. Установлено, что более ранний возраст манифестации у первого сибса увеличивает риск развития заболевания у других детей в семье [14, 17, 20], что, вероятно, обусловлено наличием генетической предрасположенности в сочетании с влиянием схожих средовых факторов.

Таблица 3. DR-DQ гаплотипы в группах детей с разными формами сахарного диабета 1 типа

Гаплотип			Семейный СД1 (n=101)		Спорадический СД1 (n=456)		p	p*
DRB1	DQA1	DQB1	%	95% ДИ	%	95% ДИ		
Предрасполагающие								
04	03:01	03:02	59,4	49,2–68,9	59,40	54,8–63,9	0,733	1
04	03:03	03:02	5	1,8–11,7	0	0–1	<0,001	<0,001
03	05:01	02:01	38,6	29,2–48,9	48,2	43,6–52,9	0,079	0,712
07	02:01	02:02	4	1,3–10,4	0,0	0–1	<0,001	<0,001
Протекторные								
01	01:01	05:01	15,8	9,6–24,8	18	14,6–21,9	0,609	1
04	03:0X	03:01	6,9	3,1–14,2	5,5	3,7–8,1	0,571	1
13	01:03	06:03	2	0,3–7,7	2,9	1,6–5,0	0,625	1
08	04:01	04:02	1	0,1–6,2	6,6	4,6–9,4	0,027	0,240

Примечание. Данные представлены как % (95% ДИ). Для сравнения частот между групп использовались статистика χ^2 .

* с поправкой множественные сравнения. ДИ — доверительный интервал; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

Таблица 4. DR-DQ гаплотипы у не родственных между собой случаев семейного сахарного диабета 1 типа и детей со спорадической формой сахарного диабета 1 типа

Гаплотип			Семейный СД1 (n=57)		Спорадический СД1 (n=456)		p	p*
DRB1	DQA1	DQB1	%	95% ДИ	%	95% ДИ		
Предрасполагающие								
04	03:01	03:02	56,1	42,4–69,0	58,6	53,9–63,1	0,728	1
04	03:03	03:02	7,0	2,3–17,8	0	0,0–1,0	<0,001	<0,001
03	05:01	02:01	38,6	26,3–52,4	48,2	43,6–52,9	0,169	1
07	02:01	02:02	5,3	1,4–15,5	0	0,0–1,0	<0,001	<0,001
Протекторные								
01	01:01	05:01	0	0,0–7,9	0,7	0,2–2,1	0,539	1
04	03:0X	03:01	8,8	3,3–20,0	5,5	3,7–8,1	0,318	1
13	01:03	06:03	3,5	0,6–13,2	2,9	1,6–5,0	0,781	1
08	04:01	04:02	0	0,0–7,9	6,6	4,6–9,4	0,046	0,368

Примечание. Данные представлены как % (95% ДИ). Для сравнения частот между групп использовались статистика χ^2 . * с поправкой множественные сравнения. ДИ — доверительный интервал; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

Предыдущие исследования показали, что заболевание у пациентов, имеющих родственников первой степени родства с СД1, как правило, устанавливается до развития жизнеугрожающих состояний [1, 13]. По результатам нашего исследования, в группе с семейной формой СД1 отмечалась более низкая в сравнении со спорадической формой частота острой манифестации, однако процент выявления заболевания в состоянии кетоза или ДКА все равно был высоким и составил 74%. Ожидаемо, ДКА у сибсов, заболевших вторыми и третьими, а также у детей в семьях с больным родителем, встречался реже, что, очевидно, обусловлено осведомленностью родителей о симптомах заболевания. Что интересно, исследование В. Karges и соавт. [19] показало, что наличие СД1 у родственников второй и третьей линии увеличивает частоту случайного выявления гипергликемии у детей, что приводит к раннему выявлению заболевания и своевременному назначению инсулинотерапии. Стоит отметить, что в нашей выборке отмечалось несколько случаев, когда у первого сибса манифестация была случайная, в то время как второму ребенку диагноз был установлен после развития ДКА. Кроме того, по нашим данным, даже несмотря на осведомленность о заболевании в семьях, где уже один из членов семьи имеет СД1, в 20–21% случаев манифестация сопровождается развитием ДКА. Эти факты подчеркивают важность информирования родителей о возможности развития СД1 у других членов семьи.

Наличие у ребенка СД1 повышает риск развития других аутоиммунных заболеваний [21]. Распространенность аутоиммунного тиреоидита (АИТ) в детской популяции с СД1 составляет 3–30% [22]. В то же время, по результатам нашей работы, частота носительства антител к тканям ЩЖ была схожей во всех группах и составила 17,5–18%. Возможно, это является результатом тенденции к несколько старшему возрасту пациентов в исследуемой популяции, так как частота сопутствующих заболеваний напрямую связана с возрастом пациента. Также это может отражать различия в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

Метаболическая компенсация, оцениваемая по уровню гликированного гемоглобина, а также частота развития осложнений не различалась в наших группах, что

соотносится с результатами других работ [20, 23, 24]. Наличие нескольких членов семьи с СД1 предрасполагает к лучшему уровню знаний о самоконтроле, однако высокая социальная нагрузка на семью может препятствовать достижению целевых показателей гликемии [23, 24].

Предположительно, высокий риск СД1 при семейных случаях обусловлен в первую очередь генетическими факторами. Самый высокий генетический риск СД1 связан с гаплотипами HLA класса II, определяемыми аллелями в локусах HLA-DR и -DQ. Показано, что в финской популяции предрасполагающий гаплотип DR4-DQ8 встречается чаще у пациентов с семейными формами СД1, особенно у детей, у которых отец болен СД1. Такой разницы не наблюдалось в распространенности предрасполагающего гаплотипа DR3-DQ2 [1]. По данным Veijola и соавт., самая высокая частота генотипа DR3/DR4 наблюдалась у детей с больным братом или сестрой, тогда как генотип DR4/X (X-любой гаплотип) наиболее часто встречался у детей с больным родителем [12]. Мы не получили разницы во встречаемости предрасполагающих гаплотипов DR3-DQ2 и DR4-DQ2 у детей с разными формами СД1, что может быть обусловлено малым объемом изучаемой выборки. В то же время при анализе отдельных аллелей, составляющих гаплотип DR4-DQ8, были показаны различия в частоте DRB1*04-DQA1*03:03-DQB1*03:02. Сочетание аллелей DQA1*03:01 и DQB1*03:02 (DQ8) является одним из основных предрасполагающих гаплотипов в Европейской популяции. В то же время недавно показано, что в гаплотип DQ8, помимо аллеля DQA1*03:01, вносит значительный вклад аллель DQA1*03:03 [25]. Таким образом, большая частота гаплотипа DRB1*04-DQA1*03:03-DQB1*03:02 может быть одной из характерных особенностей семейных форм СД1. Также у детей с семейной формой СД1 чаще встречался предрасполагающий гаплотип DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:02. Наличие большей частоты предрасполагающих гаплотипов может объяснять высокий риск СД1 среди семейных случаев. Напротив, большая частота встречаемости протекторного гаплотипа DRB1*08-DQA1*0104-DQB1*0402 в группе спорадического СД1 может объяснять отсутствие развития СД1 у других членов семьи.

Изучение генетики семейных форм СД1 с использованием более углубленного анализа (экзомное, геномное секвенирование) на большей выборке может позволить выявить новые генетические маркеры и сигнальные пути, задействованные в патогенезе СД1, что будет способствовать разработке и совершенствованию методов прогнозирования и профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании на большой выборке детей с СД1 было показано, что семейные формы заболевания характеризуются более ранним возрастом, меньшим, но все еще значимым риском ДКА при манифестации заболевания, а также особенностями иммунологического профиля и распределения предрасполагающих и защитных HLA-гаплотипов. В условиях формирования программ раннего выявления СД1 полученные данные могут быть использованы для оптимизации алгоритмов прогнозирования рисков. Учитывая различие клинической, иммунологической и генетической характеристики семейных и спорадических форм СД1 в российской популяции, целесообразно более детальное изучение факторов, которые могут обуславливать эти различия, включая проведение полногеномного секвенирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2024-645).

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

Участие авторов. Зуфарова Ю.М. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И., Попов С.В. — анализ и интерпретация данных, редактирование текста; Петеркова В.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Еремина И.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, редактирование текста; Титович Е.В. — концепция и дизайн исследования, набор материала, редактирование текста; Лаптев Д.Н. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, et al. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 2013. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0445>
- Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:20-27. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12734>
- Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E. Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. *Diabetologia*. 1995. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00400588>
- Weires M, Tausch B, Haug P, et al. Familiality of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;15(10):634-640. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-984443>
- Harjutsalo V, Reunanen A, Tuomilehto J. Differential transmission of type 1 diabetes from diabetic fathers and mothers to their offspring. *Diabetes*. 2006. doi: <https://doi.org/10.2337/db05-1296>
- Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes*. 2005. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.2.563>
- Shaltout AA, Channanath AM, Thanaraj TA, et al. Ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes mellitus among children: a study from Kuwait. *Sci Rep*. 2016;6(1):27519. doi: <https://doi.org/10.1038/srep27519>
- Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in Risk of Insulin-Dependent Diabetes in Offspring of Diabetic Mothers and Diabetic Fathers. *N Engl J Med*. 1984. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm198407193110304>
- Familial risk of type I diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group [published correction appears in *Diabetologia* 1999 Feb;42(2):262]. *Diabetologia*. 1998;41(10):1151-1156. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051044>
- 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>
- O'Leary LA, Dorman JS, LaPorte RE, et al. Familial and sporadic insulin-dependent diabetes: evidence for heterogeneous etiologies? *Diabetes Res Clin Pract*. 1991;14(3):183-190. doi: [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(91\)90019-A](https://doi.org/10.1016/0168-8227(91)90019-A)
- Veijola R, Reijonen H, Vähäsalo P, et al. HLA-DQB1-defined genetic susceptibility, beta cell autoimmunity, and metabolic characteristics in familial and nonfamilial insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1996. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119067>
- Lebenthal Y, De Vries L, Phillip M, Lazar L. Familial type 1 diabetes mellitus - gender distribution and age at onset of diabetes distinguish between parent-offspring and sib-pair subgroups. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(6):403-411. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00621.x>
- Gillespie KM, Aitken RJ, Wilson I, Williams AJK, Bingley PJ. Early Onset of Diabetes in the Proband Is the Major Determinant of Risk in HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 Siblings. *Diabetes*. 2014;63(3):1041-1047. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0994>
- 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>
- Tillil H, Köbberling J. Age-Corrected Empirical Genetic Risk Estimates for First-Degree Relatives of IDDM Patients. *Diabetes*. 1987;36(1):93-99. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.36.1.93>
- Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, et al. Concordance for Islet Autoimmunity among Monozygotic Twins. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2849-2850. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc0805398>
- Turtinen M, Härkönen T, Parkkola A, et al. Characteristics of familial type 1 diabetes: effects of the relationship to the affected family member on phenotype and genotype at diagnosis. *Diabetologia*. 2019;62(11):2025-2039. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4952-8>
- Zung A, Na'ammih W, Bluednikov Y, et al.; Israel IDDM Registry Study Group (IRRSRG). The proportion of familial cases of type 1 diabetes is increasing simultaneously with the disease incidence: Eighteen years of the Israeli Pediatric Diabetes Registry. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):693-698. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12617>
- Karges B, Prinz N, Placzek K, et al. A Comparison of Familial and Sporadic Type 1 Diabetes Among Young Patients. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1116-1124. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1829>
- Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, et al. Thyroid Dysfunction in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1181-1185. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1181>
- Brenta G. Diabetes and thyroid disorders. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2010;10(4):172-177. doi: <https://doi.org/10.1177/1474651410371321>

23. Fox LA, Mubasher M, Wolfsdorf JL, et al. Characteristics of youth with type 1 diabetes (T1D) with and without a parent with T1D in the T1D exchange clinic registry. *J Diabetes*. 2016;8(6):834-838. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12363>
24. Lebenthal Y, Shalitin S, Yackobovitch-Gavan M, et al. Retrospective comparative analysis of metabolic control and early complications in familial and sporadic type 1 diabetes patients. *J Diabetes Complications*. 2012;26(3):219-224. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.03.016>
25. Enczmann J, Balz V, Hoffmann M, et al. Next Generation Sequencing Identifies the HLA-DQA1*03:03 Allele in the Type 1 Diabetes Risk-Associated HLA-DQ8 Serotype. *Genes (Basel)*. 2021;12(12):1879. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12121879>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Зуфарова Юлдуз Муроджоновна [Iulduz M. Zufarova, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-0425>; Researcher ID: AGE-4004-2022; eLibrary SPIN: 7553-9512; e-mail: yulduzzufarova@gmail.com

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

Миннихметов Илдар Рамилевич, к.б.н. [Ildar R. Minniakhmetov, PhD in Biology];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>; eLibrary SPIN: 8643-7056; e-mail: minniakhmetov@gmail.com

Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н. [Rita I. Khusainova, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>;

Researcher ID: E-6061-2014; Scopus Author ID: 6602798130; SPIN-код: 4091-9326; e-mail: khusainova.rita@endocrincentr.ru

Попов Сергей Владимирович, к.б.н. [Sergey V. Popov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-3557>;

e-mail: swpopov73@gmail.com

Титович Елена Витальевна, к.м.н. [Elena V. Titovich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7821-3979>;

Researcher ID: AAO-2567-2020; Scopus Author ID: 6507024916; eLibrary SPIN: 7994-0797; e-mail: lenatitovich@mail.ru

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

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

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

Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463;

e-mail: peterkovava@hotmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Зуфарова Ю.М., Лаптев Д.Н., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И., Попов С.В., Титович Е.В., Еремина И.А., Петеркова В.А. Клинико-лабораторные и генетические особенности семейных форм сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 520-527. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13200>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zufarova IM, Laptev DN, Minniakhmetov IR, Khusainova RI, Popov SV, Titovich EV, Eremina IA, Peterkova VA. Clinical, biochemical and genetic characteristics of familial forms of type 1 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):520-527. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13200>

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: АССОЦИИИ С СОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ И БИОМАРКЕРАМИ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ



© В.В. Климонтов*, А.Ю. Юшин, Ю.Ф. Семёнова, А.И. Корбут, В.В. Романов

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

ОБОСНОВАНИЕ. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) увеличивается, что актуализирует вопрос об их влиянии на развитие осложнений.

ЦЕЛЬ. Изучить ассоциации избыточной массы тела и ожирения с сосудистыми осложнениями, факторами сердечно-сосудистого риска и уровнем биомаркеров сосудистого ремоделирования в сыворотке крови у больных СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 547 больных СД1, в том числе 309 с индексом массы тела (ИМТ) <25 кг/м², 155 — с ИМТ 25–29,9 кг/м² и 83 человека с ИМТ ≥30 кг/м². Чувствительность к инсулину оценивали на основании расчетной скорости утилизации глюкозы. В сыворотке крови у 130 пациентов и 30 лиц с нормальной массой тела и нормальной толерантностью к глюкозе (контроль) определяли концентрации поздних продуктов гликирования (AGEs), эндотелина-1, эндотелиальной NO-синтазы (NOS3), адrenomедулина (ADM), молекулы, специфичной для эндотелиальных клеток-1 (ESM1), молекул клеточной адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), интегрин-ассоциированного протеина-1 (IAP-1), субъединицы интегринового рецептора (ITGB1), гемоксигеназы-1 (HO-1), белка GAS6, декорина, трансформирующего фактора роста β1 (TGF-β1) с помощью ИФА.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Ожирение у больных СД1 было независимо ассоциировано с ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Избыточная масса тела оказалась независимым предиктором ХСН. Лица с ИМТ ≥25 кг/м² при сравнении с пациентами с ИМТ <25 кг/м², были старше, имели сниженную чувствительность к инсулину, более высокие уровни триглицеридов, холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), мочевой кислоты и высокочувствительного С-реактивного белка. У больных СД1 в сравнении с контролем выявлено значимое повышение уровня в сыворотке крови AGEs, эндотелина-1, ICAM-1, VCAM-1, IAP-1, ESM1, HO-1, GAS6 и TGF-β1. Пациенты с избыточной массой тела при сравнении с больными с ИМТ <25 кг/м² демонстрировали более высокие уровни ICAM-1, IAP-1, ITGB1 и TGF-β1, а у больных с ожирением были повышены концентрации AGEs, IAP-1 и HO-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У больных СД1 избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с сосудистыми осложнениями, факторами их риска и биомаркерами сосудистого ремоделирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; ожирение; избыточная масса тела; диабетические осложнения; биомаркер; поздние продукты гликирования.

OVERWEIGHT AND OBESITY IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: ASSOCIATIONS WITH VASCULAR COMPLICATIONS AND BIOMARKERS OF VASCULAR REMODELING

© Vadim V. Klimontov*, Anton Yu. Yushin, Julia F. Semenova, Anton I. Korbut, Vyacheslav V. Romanov

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

BACKGROUND: The prevalence of overweight and obesity in patients with type 1 diabetes (T1D) is increasing, which raises the issue of their impact on the development of complications.

AIM: to study the associations of overweight and obesity with vascular complications, cardiovascular risk factors and serum levels of vascular remodeling biomarkers in patients with T1D.

MATERIALS AND METHODS: The study included 547 patients, including 309 with body mass index (BMI) <25 kg/m², 155 with BMI 25–29.9 kg/m², and 83 with BMI ≥30 kg/m². Insulin sensitivity was assessed by the estimated glucose disposal rate. In the serum of 130 patients and 30 individuals with normal weight and normal glucose tolerance, concentrations of advanced glycation end products (AGEs), endothelin-1, endothelial NO synthase (NOS3), adrenomedullin (ADM), endothelial cell-specific molecule-1 (ESM1), cell adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1), integrin-associated protein-1 (IAP-1), integrin receptor subunit (ITGB1), heme oxygenase-1 (HO-1), GAS6, decorin, and transforming growth factor β1 (TGF-β1) were determined by ELISA.



RESULTS: Obesity in patients with T1D was independently associated with coronary artery disease, myocardial infarction, and chronic heart failure. Overweight was an independent predictor of chronic heart failure only. Patients with BMI ≥ 25 kg/m², when compared with those with BMI < 25 kg/m², were older, had a reduced insulin sensitivity and increased levels of triglycerides, LDL-cholesterol, uric acid, and high-sensitivity C-reactive protein. Patients with T1D, as compared with controls, showed a significant increase in serum AGEs, endothelin-1, ICAM-1, VCAM-1, IAP-1, ESM1, HO-1, GAS6, and TGF- β 1. Overweight patients, when compared with those with BMI < 25 kg/m², demonstrated higher levels of ICAM-1, IAP-1, ITGB1 and TGF- β 1, while obese individuals had increased concentrations of AGEs, IAP-1 and HO-1.

CONCLUSION: In patients with T1D, overweight and obesity are associated with vascular complications, their risk factors and biomarkers of vascular remodeling.

KEYWORDS: type 1 diabetes; obesity; overweight; diabetic complications; biomarker; glycation end-products, advanced.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение и связанные с ним гормональные и метаболические нарушения признаны важным звеном патофизиологии сахарного диабета 2 типа (СД2) и его осложнений. Снижение веса является одной из ключевых терапевтических целей у пациентов с СД2 [1]. Сахарный диабет 1 типа (СД1) исторически считался болезнью худых людей. Однако в последнее время избыточный вес и ожирение все чаще встречаются среди пациентов с СД1 [2, 3]. По данным метаанализа Beleteb и соавт., каждый четвертый человек с СД1 имеет метаболический синдром. Распространенность метаболического синдрома выросла с 21,8% в период 2005–2014 гг. до 26,6% в период с 2015 по 2020 гг. [4].

Известно, что ожирение оказывает неблагоприятное влияние на целый ряд органов и систем организма, прежде всего на сердечно-сосудистую систему, повышая смертность от сердечно-сосудистых причин. Воздействие оказывается как напрямую, через выработку провоспалительных и проатерогенных медиаторов, развитие окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, сосудистое ремоделирование, так и косвенно, за счет инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии, артериальной гипертензии [5, 6]. По некоторым данным, наличие ожирения и метаболического синдрома среди пациентов с СД1 также ассоциировано с повышенной частотой хронических осложнений и смертностью [4]. Однако в настоящее время роль ожирения как прогностического и патогенетического фактора риска осложнений изучена недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить ассоциации избыточной массы тела и ожирения с сосудистыми осложнениями, факторами сердечно-сосудистого риска и уровнем биомаркеров сосудистого ремоделирования в сыворотке крови у больных СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Набор участников исследования проводился в клинике Института с июня 2020-го по июнь 2024 гг.

Изучаемая популяция

Пациенты с СД1 в возрасте 18–65 лет на базис-болюсной инсулинотерапии (основная группа) и лица с нормальной толерантностью к глюкозе и нормальной

массой тела (контрольная группа). Критерии включения/невключения и процедура формирования выборки пациентов описаны нами ранее [7].

Дизайн исследования

Дизайн: одноцентровое неинтервенционное одномоментное сравнительное исследование.

Обследование пациентов проводили в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [8]. Включенных пациентов (547 человек) разделили на 3 группы на основании индекса массы тела (ИМТ): < 25 кг/м², 25–29,9 кг/м² и ≥ 30 кг/м² соответственно.

Проводили сравнение общеклинических, биохимических параметров, распространенности осложнений СД1 и ассоциированных заболеваний, а также уровня биомаркеров в выделенных группах пациентов. Биомаркеры исследованы у 130 больных, результаты сравнивали с таковыми в контроле (30 здоровых лиц). В исследованные биомаркеры входили регуляторы воспаления и иммунного ответа, функции эндотелиальных клеток, а также фиброгенеза, адаптации к гипоксии и ангиогенеза. Исследованы концентрации поздних продуктов гликирования (advanced glycation end-products, AGEs), эндотелина-1, эндотелиальной NO-синтазы (NOS3), адреномедуллина (ADM), молекулы, специфичной для эндотелиальных клеток-1 (ESM1), молекул клеточной адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), интегрин-ассоциированного протеина-1 (IAP-1), субъединицы интегринового рецептора (бета-1-интегрин, ITGB1), гемоксигеназы-1 (HO-1), белка GAS6 (growth arrest specific 6), декорина, трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1). Данные молекулы были идентифицированы с помощью анализа генных сетей нарушений метаболизма глюкозы и диабетических ангиопатий [9, 10].

Методы

Биохимический анализ крови выполняли на анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США). Чувствительность к инсулину оценивали на основании расчетной скорости утилизации глюкозы (estimated glucose disposal rate, eGDR) [11].

Исследование биомаркеров проводили в сыворотке крови, забранной утром натощак. Образцы сыворотки для последующих измерений хранили при температуре -20 °C. Концентрации биомаркеров оценивали с помощью иммуноферментного анализа на 8-канальном микропланшетном фотометре «Реал Р» («Вектор-Бест-Балтика», Россия) с использованием наборов фирмы «Cloud Clone Corp.» (Китай). Ни один из полученных

результатов не превышал верхний предел диапазона, установленный производителем набора. Результаты, которые были ниже нижнего предела диапазона, определенного производителем, были зарегистрированы как нуль.

Этическая экспертиза

На проведение исследования получено разрешение Этического комитета Института (№158, 01.06.2020). Информированное согласие было получено от всех пациентов до проведения исследовательских процедур.

Статистический анализ

Для анализа использовали программу STATISTICA 12 (Dell, США). С учетом отклонения распределения большинства признаков от нормального, количественные параметры описаны как медианы, 25 и 75 процентиля, оценка различий между группами проведена с помощью непараметрических критериев (Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни для множественных и парных сравнений соответственно). Ассоциации между количественными переменными устанавливались с помощью рангового корреляционного анализа. Ассоциации между факторами риска и осложнениями (ассоциированными заболеваниями) оценивали в многофакторном логистическом регрессионном анализе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика групп больных СД1 с различными градациями массы тела

В анализ включено 547 больных СД1, в том числе 207 мужчин и 340 женщин. 309 больных (56,5%) имели ИМТ < 25 кг/м², 155 (28,3%) — ИМТ 25–29,9 кг/м², у 83 пациентов (15,2%) ИМТ превышал 30 кг/м².

Клиническая характеристика групп пациентов с разными градациями массы тела представлена в табл. 1. Среди пациентов с ИМТ < 25 кг/м² преобладали женщины, в двух других группах соотношение по полу было сопоставимым. Больные с ИМТ ≥ 25 кг/м² отличались более старшим возрастом и большими дозами инсулина (в абсолютном выражении, но не при пересчете на массу тела). При этом уровень гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) был наибольшим у лиц с ожирением. Больные СД1 с ожирением также имели большую длительность заболевания. Лица с ИМТ 25–29,9 кг/м² и особенно с ИМТ > 30 кг/м², имели более высокие уровни триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), мочевой кислоты и С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вч-СРБ) по сравнению с больными с ИМТ < 25 кг/м². Больные с ожирением показали более низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), чем пациенты двух других групп.

Таблица 1. Характеристика больных сахарным диабетом 1 типа с различным индексом массы тела

Параметр	Группы больных		
	ИМТ < 25 кг/м ² (n=309)	ИМТ 25–29,9 кг/м ² (n=155)	ИМТ ≥ 30 кг/м ² (n=83)
Пол (м/ж), n (%)	92/217 29,8%/70,2%	74/81 47,7%/52,3%***	41/42 49,4%/50,6%***
Возраст, годы	32 [25; 43]	41 [33; 53]***	41 [35; 56]***
ИМТ, кг/м ²	22,1 [20,3; 23,4]	27,1 [26,0; 28,4]***	32,0 [30,9; 33,3]***, ###
Окружность талии, см	76 [71; 81]	90 [84; 98]***	103 [97; 109]***, ###
Длительность СД1, годы	15 [9; 22]	15 [8; 24]	21 [14; 29]***, ###
Доза инсулина, Ед/сут	43 [32; 52]	52 [41; 67]***	66 [55; 86]***, ###
Доза инсулина, Ед/кг/сут	0,7 [0,54; 0,85]	0,64 [0,54; 0,84]	0,7 [0,6; 0,9]#
HbA _{1c} , %	8,0 [7,0; 9,3]	7,9 [7,2; 8,8]	8,4 [7,6; 9,4]#
Холестерин, ммоль/л	4,8 [4,1; 5,8]	5,2 [4,2; 5,8]	5,2 [4,5; 6,0]
ЛПВП-холестерин, ммоль/л	1,5 [1,3; 1,9]	1,5 [1,2; 1,7]*	1,3 [1,1; 1,5]***, ###
ЛПНП-холестерин, ммоль/л	2,9 [2,4; 3,5]	3,1 [2,5; 3,9]*	3,4 [2,7; 3,9]***
Триглицериды, ммоль/л	0,91 [0,67; 1,23]	1,06 [0,8; 1,57]***	1,36 [0,98; 1,74]***, #
Мочевая кислота, мкмоль/л	233 [193; 290]	263 [217; 312]**	274 [238; 336]***, #
вчСРБ, нг/мл	1,0 [0,5; 2,0]	1,9 [1,0; 3,7]***	3,1 [1,8; 5,4]***, ###
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	92 [76; 105]	84 [71; 97]*	82 [73; 94]**
Альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль	0,4 [0,3; 1,0]	0,5 [0,3; 1,1]	0,4 [0,2; 2,5]
С-пептид, нг/мл	0 [0; 0]	0 [0; 0,4]	0 [0; 0]
eGDR, мг/кг×мин	9,6 [7,3; 10,5]	6,0 [4,8; 8,7]***	4,0 [3,1; 5,4]***, ###

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; СД1 — сахарный диабет 1 типа; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; eGDR — расчетная скорость утилизации глюкозы (estimated glucose disposal rate).

*p < 0,05, **p < 0,005, ***p < 0,001 при сравнении с лицами с ИМТ < 25 кг/м²;

#p < 0,05, ##p < 0,005, ###p < 0,001 при сравнении с лицами с ИМТ 25–29,9 кг/м²;

рСКФ рассчитана по формуле CKD-EPI (2012).

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) была значимо ниже у лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м².

Чувствительность к инсулину, судя по значениям eGDR, снижалась по мере возрастания градации ИМТ (табл. 1). Значения eGDR отрицательно коррелировали с ИМТ ($r=-0,62$), суточной дозой инсулина ($r=-0,40$), уровнем HbA_{1c} ($r=-0,44$), триглицеридов ($r=-0,41$), мочевой кислоты ($r=-0,35$), вчСРБ ($r=-0,33$), отношением альбумин/креатинин мочи ($r=-0,23$), и положительно — с холестерином ЛПВП ($r=0,29$) и рСКФ ($r=0,27$, все $p<0,0001$).

Ассоциации избыточной массы тела и ожирения с сосудистыми осложнениями СД1

Избыточная масса тела у больных СД1 показала связь с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), атеросклеротическим поражением нижних конечностей и хронической болезнью почек (ХБП) в логистическом регрессионном анализе (табл. 2). Однако в многофакторной модели, учитывающей пол, возраст, статус курения, длительность СД, HbA_{1c}, уровень холестерина и наличие артериальной гипертензии, независимое значение избыточной массы тела как фактора риска подтвердилось только в отношении ХСН.

Ожирение увеличивало вероятность ИБС, инфаркта миокарда в анамнезе, ХСН, атеросклероза нижних конечностей, синдрома диабетической стопы и ХБП (табл. 2). При учете других факторов риска в многофакторной модели ожирение сохраняло значимость как фактор риска ИБС, инфаркта миокарда и ХСН.

Уровень биомаркеров сосудистого ремоделирования у больных СД1 с различной массой тела

У больных СД1, в сравнении с лицами с нормальной толерантностью к глюкозе, выявлено значимое повышение уровня в сыворотке крови AGEs, эндотелина-1, молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, IAP-1, ESM1, HO-1, белка GAS6 и TGF- β 1 (табл. 3). Уровни NOS3 и ADM не различались между пациентами и контролем, а уровень ITGB1 был снижен при СД1. Пациенты с избыточной массой тела при сравнении с больными с нормальным весом демонстрировали более высокие уровни ICAM-1, IAP-1, ITGB1 и TGF- β 1, а у больных с ожирением были повышены концентрации AGEs, IAP-1 и HO-1. Пациенты с ИМТ ≥ 25 кг/м² имели более высокие уровни IAP-1, ITGB1 и TGF- β 1, чем больные с ИМТ < 25 кг/м² ($p=0,0004$, $p=0,01$ и $p=0,03$ соответственно).

Выявлена положительная корреляция ИМТ с IAP-1 ($r=0,31$, $p=0,0003$). Окружность талии слабо коррелировала с IAP-1 и ITGB1 ($r=0,22$, $p=0,01$ и $r=0,21$, $p=0,02$ соответственно). Уровень HbA_{1c} коррелировал с AGEs и eGDR ($r=0,38$ и $r=-0,44$, $p<0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют, что наличие ожирения у пациентов с СД1 независимо ассоциировано с ИБС, инфарктом миокарда и ХСН, а избыточная масса тела ассоциирована только с ХСН. Больные СД1 с ИМТ ≥ 25 кг/м² отличаются от пациентов с ИМТ < 25 кг/м²

Таблица 2. Избыточная масса тела и ожирение как факторы риска осложнений и ассоциированных заболеваний у больных сахарным диабетом 1 типа

Осложнение/ заболевание	ИМТ, кг/м ²	ОШ, 95% ДИ, p	Скорректированное ОШ, 95% ДИ, p ¹
ИБС	25–29,9	1,84 (1,09–3,11), p=0,02	0,9 (0,47–1,73), p=0,76
	≥ 30	3,33 (2,03–5,46), p<0,001	2,17 (1,2–3,92), p=0,01
Инфаркт миокарда	≥ 30	4,96 (1,65–14,93), p=0,004	4,09 (1,19–13,99), p=0,03
ХСН	25–29,9	1,96 (1,5–2,55), p<0,001	1,48 (1–2,18), p=0,0497
	≥ 30	2,61 (1,95–3,51), p<0,001	1,68 (1,08–2,61), p=0,02
Ишемический инсульт	25–30	1,17 (0,66–2,06), p=0,59	0,83 (0,44–1,56), p=0,56
	≥ 30	1,23 (0,63–2,42), p=0,54	0,73 (0,34–1,58), p=0,43
Атеросклероз артерий нижних конечностей	25–29,9	1,83 (1,4–2,38), p<0,001	0,77 (0,49–1,19), p=0,23
	≥ 30	1,53 (1,1–2,12), p=0,01	0,73 (0,47–1,15), p=0,17
Синдром диабетической стопы	25–29,9	1,07 (0,73–1,56), p=0,73	0,77 (0,49–1,19), p=0,23
	≥ 30	1,58 (1,09–2,31), p=0,02	0,92 (0,58–1,46), p=0,73
Диабетическая ретинопатия	25–29,9	1,13 (0,93–1,37), p=0,23	1,1 (0,85–1,41), p=0,48
	≥ 30	1,23 (0,96–1,58), p=0,1	0,89 (0,65–1,23), p=0,49
ХБП	25–29,9	1,2 (0,98–1,46), p=0,08	1,09 (0,85–1,39), p=0,5
	≥ 30	1,57 (1,19–2,06), p=0,001	1,11 (0,79–1,54), p=0,55

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек.

¹Модель, включающая возраст, пол, статус курения, длительность диабета, уровень HbA_{1c}, уровень общего холестерина, наличие артериальной гипертензии.

Результаты логистического регрессионного анализа приведены как «нескорректированные» и скорректированные отношения шансов (ОШ), границы 95% доверительного интервала (ДИ) и значения p. Ввиду небольшого числа пациентов, перенесших инфаркт миокарда, проведены сравнения между участниками исследования с ожирением и больными с ИМТ < 30 кг/м². Для остальных осложнений и ассоциированных состояний приведены результаты сравнений пациентов с избыточной массой тела, а также больных с ожирением, с пациентами с ИМТ < 25 кг/м².

Таблица 3. Концентрации биомаркеров сосудистого ремоделирования в сыворотке крови (пг/мл) у больных сахарным диабетом 1 типа с различным индексом массы тела и у лиц контрольной группы

Параметр	Контроль (n=30)	Группы больных		
		ИМТ<25 кг/м ² (n=66)	ИМТ 25–29,9 кг/м ² (n=42)	ИМТ≥30 кг/м ² (n=22)
AGEs	4337 [3425; 5385] [§]	5111 [4236; 6446] ^{***}	4430 [3873; 5928] [#]	4337 [3424; 5385] ^{****}
Эндотелин-1	2,1 [0,6; 4,4] ^{§§§}	24,7 [17,5; 35,6] ^{***}	13,3 [0; 30,6] ^{##}	21,8 [14,3; 34,5] ^{***}
NOS3	0,22 [0,21; 0,23]	0,23 [0,21; 0,24]	0,23 [0,22; 0,25] [*]	0,22 [0,22; 0,24]
ADM	84,6 [63,4; 104]	99 [60,5; 122]	84,9 [60,5; 126]	86,0 [63,3; 120]
ESM	0,17 [0,16; 0,18] [§]	0,17 [0,16; 0,2]	0,19 [0,17; 0,2] [*]	0,18 [0,17; 0,21] [*]
VCAM-1	13,7 [10,1; 14,8] ^{§§§}	17,6 [14,2; 20,5] ^{***}	19,5 [14,5; 25,6] ^{***}	17,4 [13; 19,9] ^{***}
ICAM-1	4095 [4060; 4840] ^{§§§}	4260 [4190; 4420] [*]	4910 [4250; 5030] ^{***#}	4270 [4200; 4360]
IAP-1	2,5 [0,8; 3,9] ^{§§}	3,3 [1,7; 5,0]	4,5 [2,9; 6,9] ^{**#}	5,1 [4,4; 7,0] ^{***#}
ITGb1	0,97 [0,94; 1,06] ^{§§§}	0,8 [0,74; 0,89] ^{***}	0,86 [0,81; 0,97] ^{***##}	0,86 [0,76; 0,88] ^{***}
HO-1	1,28 [1,18; 1,34] ^{§§§}	1,51 [1,34; 1,65]	1,38 [1,23; 1,62] [*]	1,66 [1,46; 1,76] ^{****}
GAS6	215 [101; 333] ^{§§§}	462 [336; 639] ^{***}	429 [337; 651] ^{***}	517 [355; 695] ^{***}
Декорин	20,2 [14; 23,8] [§]	22,5 [14,7; 36]	22,8 [17,4; 32,4] [*]	28,7 [18,8; 32,4] [*]
TGF-β1	27,3 [25,6; 30,5] [§]	28,7 [25,1; 33,2] ^{***}	31,9 [28,2; 34,8] ^{*##}	27,7 [26,8; 31,7] [#]

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; AGEs — поздние продукты гликирования (advanced glycation end-products); NOS3 — эндотелиальная NO-синтаза; ADM — адреномедуллин; ESM — молекула, специфичная для эндотелиальных клеток-1; VCAM-1 — сосудистая молекула адгезии-1 (vascular cell adhesion molecule 1); ICAM-1 — межклеточная молекула адгезии 1 (intercellular adhesion molecule 1); IAP-1 — интегрин-ассоциированный протеин-1; ITGb1 — субъединица интегринового рецептора (бета-1-интегрин); HO-1 — гемоксигеназа-1; GAS6 — белок GAS6 (growth arrest specific 6); TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета-1.

*p<0,05, **p<0,005, ***p<0,001 при сравнении с лицами контрольной группы;

#p<0,05, ##p<0,005, ###p<0,001 при сравнении с лицами с ИМТ <25 кг/м²;

§p<0,05, §§p<0,005, §§§p<0,001 при сравнении с лицами с СД1 как единой группой.

большей выраженностью факторов сердечно-сосудистого риска, большей интенсивностью процессов неферментативного гликирования и воспаления низкой интенсивности.

Репрезентативность выборок

Выборка отражает характеристики взрослых пациентов с СД1 18–65 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний. Большой объем выборки (547 человек) и относительно небольшой набор критериев исключения повышают репрезентативность выборки.

Сопоставление с другими публикациями

Увеличение распространенности избыточной массы тела и ожирения — глобальный тренд, который прослеживается как в общей популяции, так и среди больных СД1 [2]. Проведенное нами исследование показало значительную распространенность избыточной

массы тела и ожирения среди взрослых больных СД1 от 18 до 65 лет. При отсутствии специального отбора пациентов в исследование по ИМТ, распространенность избыточной массы тела составила 28,3%, ожирения — 15,2%. Тем не менее зафиксированный нами показатель распространенности ожирения ниже его общепопуляционных значений в России [12]. В США распространенность ожирения также остается заметно ниже среди взрослых людей с СД1 по сравнению с общей популяцией [13].

В нашей выборке, ИМТ≥25 кг/м² был ассоциирован с ИБС, ХСН, поражениями артерий нижних конечностей и ХБП. Учитывая заметные различия между группами с различными градациями массы тела по полу, возрасту, длительности СД, качеству гликемического контроля и другим факторам сердечно-сосудистого риска, эти факторы были учтены в моделях многофакторного логистического анализа. В результате избыточная масса

тела и ожирение показали независимую ассоциацию с ХСН, а ожирение, кроме того, оказалось независимым фактором риска ИБС и инфаркта миокарда. Анализ данных Шведского национального регистра диабета (26 125 пациентов, медиана наблюдения 10,9 лет) показал, что больные СД1 с ИМТ \geq 25 кг/м² имеют более высокий риск сердечно-сосудистых катастроф, ХСН и более высокую смертность по сравнению с более «стройными» пациентами [14].

В нашем исследовании больные СД1 с ИМТ \geq 25 кг/м² также показали наиболее неблагоприятный профиль факторов риска сосудистой патологии. В числе этих факторов — инсулинорезистентность (и необходимость применения более высоких доз инсулина), неудовлетворительный гликемический контроль (у больных с ожирением), более выраженная атерогенная дислипидемия, снижение функции почек.

Факторы риска могут реализовать свое неблагоприятное влияние на сосуды через ряд патофизиологических процессов, среди которых — активация гликирования, хроническое низкоинтенсивное воспаление, дисфункция эндотелия, гипоксия, нарушения ангиогенеза и другие [15]. В сыворотке крови у обследованных пациентов мы зафиксировали повышение целого ряда биомаркеров, характеризующих процессы гликирования (AGEs), воспаление низкой интенсивности (vCPB, VCAM-1, ICAM-1, IAP-1), дисфункцию эндотелия (эндотелин-1, ESM), тканевую гипоксию (HO-1), ангиогенез (GAS6, декорин) и фиброгенез (TGF- β 1). Интересно, что при резком повышении уровня мощного вазоконстриктора эндотелина-1 больные СД не показали изменений концентраций вазодилататоров (NOS3, AND), что согласуется с концепцией дисфункции эндотелия при данном заболевании [16].

Больные с ИМТ \geq 25 кг/м² имели повышенные концентрации vCPB, IAP-1, ITGB1 и TGF- β 1 по сравнению с пациентами с меньшими значениями ИМТ. Кроме того, при ожирении фиксировался более высокий уровень AGEs. Это косвенно свидетельствует о большей интенсивности процессов низкоинтенсивного воспаления, фиброгенеза и неферментативного гликирования. Роль ожирения в развитии воспаления низкой интенсивности обсуждается в литературе. Установлено, что ассоциированное с ожирением воспаление ведет к дисфункции, гипоксии и фиброзу жировой ткани, сопровождается гиперпродукцией воспалительных медиаторов и изменениями ангиогенеза [17]. Наиболее вероятной причиной более высокого уровня AGEs, зафиксированного нами у больных ожирением, является более высокий уровень гликемии, хотя нельзя исключить также различия в поступлении экзогенных AGEs с пищей, влияние функции почек и других факторов. Известно, что взаимодействие AGEs со специфическими рецепторами (RAGE) активирует воспалительные сигнальные пути в сердечно-сосудистой системе, почках и других органах [18]. Предполагают также, что AGEs могут способствовать развитию ожирения, индуцируя воспалительные реакции в гипоталамусе и нарушая центральные механизмы регуляции аппетита [19]. В свою очередь, диета с низким содержанием AGEs способствует снижению ИМТ и улучшению функции жировой ткани при ожирении [20].

Клиническая значимость результатов

Результаты исследования свидетельствуют о достаточно высокой встречаемости повышенной массы тела (ИМТ $>$ 25 кг/м²) среди пациентов с СД1. В данной группе избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с инсулинорезистентностью и применением повышенных доз инсулина. У больных СД1 с избыточной массой тела/ожирением выше вероятность наличия ИБС, ХСН, атеросклероза артерий нижних конечностей и ХБП. В клинической практике следует учитывать, что пациенты с СД1, имеющие повышенный вес или ожирение, имеют более выраженные, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, факторы риска сосудистых осложнений, такие как инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперурикемия, снижение функции почек. Следовательно, мероприятия, направленные на снижение массы тела, а также тщательный контроль факторов сердечно-сосудистого риска должны быть неотъемлемой частью стратегии управления заболеванием у этих больных.

Ограничения исследования

К числу ограничений нашего исследования относится одномоментный дизайн. Нами не принималась во внимание динамика массы тела, а также особенности состава тела пациентов. Чувствительность к инсулину была оценена косвенным методом, по eGDR. Относительно небольшое количество пациентов с избыточной массой тела и ожирением в когорте больных, у которых изучены биомаркеры, не позволяет исключить статистическую ошибку второго рода, когда фактические существующие различия могли быть не выявлены из-за малого числа наблюдений.

Направления дальнейших исследований

Роль избыточной массы тела и ожирения как факторов риска сосудистых поражений у больных СД1 нуждается в дальнейших исследованиях с проспективным дизайном и на больших выборках пациентов. Установление механизмов реализации неблагоприятных эффектов ожирения на сосудистую стенку, а также поиск более информативных биомаркеров сердечно-сосудистых осложнений у больных СД1 также заслуживают дальнейших усилий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с СД1, имеющие избыточную массу тела и ожирение, отличаются от больных с нормальной массой тела рядом биохимических и клинических характеристик. В их числе — сниженная чувствительность к инсулину, большая потребность в экзогенном инсулине, более выраженные дислипидемия, низкоинтенсивное воспаление и неферментативное гликирование. У больных СД1 с ИМТ \geq 25 кг/м² чаще регистрируются макрососудистые осложнения, ХСН и ХБП. Следовательно, поддержание нормальной массы тела у пациентов с СД1 является важной задачей в управлении заболеванием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 20-15-00057-П).

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

Участие авторов. Климонтов В.В. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста; Юшин А.Ю. — сбор материала, анализ данных, написание текста; Семёнова Ю.Ф. — сбор материала,

формирование базы данных; Корбут А.И. — статистический анализ; Романов В.В. — исследование биомаркеров. 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

- 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>
- Van der Schueren B, Ellis D, Faradji RN, et al. Obesity in people living with type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(11):776-785. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00246-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00246-1)
- Kueh MTW, Chew NWS, Al-Ozairi E, le Roux CW. The emergence of obesity in type 1 diabetes. *Int J Obes (Lond)*. 2024;48(3):289-301. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01429-8>
- Belete R, Ataro Z, Abdu A, Sheleme M. Global prevalence of metabolic syndrome among patients with type I diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):25. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00641-8>
- GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019;92:98-107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.011>
- Мавлянова К.Р., Семёнова Ю.Ф., Орлов Н.Б., Климонтов В.В. Маркеры воспаления низкой интенсивности и уровни цитокинов в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 1 типа: ассоциации со временем в диапазонах и вариабельностью уровня глюкозы // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 214-223. [Mavlyanova KR, Semenova JF, Orlov NB, Klimontov VV. Markers of chronic low-grade inflammation and serum cytokine levels in patients with type 1 diabetes: associations with time in ranges and glucose variability. *Diabetes mellitus* 2024;27(3):214-223. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13159>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т.23. — Прил. 1S. — С. 42-114. [Dedov II, Shetakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1S):42-114. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12505>
- Saik OV, Klimontov VV. Bioinformatic Reconstruction and Analysis of Gene Networks Related to Glucose Variability in Diabetes and Its Complications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8691. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21228691>
- Saik OV, Klimontov VV. Hypoglycemia, Vascular Disease and Cognitive Dysfunction in Diabetes: Insights from Text Mining-Based Reconstruction and Bioinformatics Analysis of the Gene Networks. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12419. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222212419>
- Song J, Ma R, Yin L. Associations between estimated glucose disposal rate and arterial stiffness and mortality among US adults with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1398265. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1398265>
- Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т.19. — №1. — С. 96-105. [Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12809>
- Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):66-72. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384>
- Edqvist J, Rawshani A, Adiels M, et al. BMI, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Findings Against an Obesity Paradox. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1297-1304. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1446>
- Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017. — 744 с. [Oslozhneniya saharnogo diabeta: lechenie i profilaktika. / Ed by Dedov I.I., Shetakova M.V. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2017. 744 p. (In Russ.)]
- Yang DR, Wang MY, Zhang CL, Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1359255. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359255>
- Savulescu-Fiedler I, Mihalcea R, Dragosloveanu S, et al. The Interplay between Obesity and Inflammation. *Life (Basel)*. 2024;14(7):856. doi: <https://doi.org/10.3390/life14070856>
- Zhou M, Zhang Y, Shi L, et al. Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: Implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions – A review. *Pharmacol Res*. 2024;206:107282. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107282>
- Sergi D, Boulestin H, Campbell FM, Williams LM. The Role of Dietary Advanced Glycation End Products in Metabolic Dysfunction. *Mol Nutr Food Res*. 2021;65(1):e1900934. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900934>
- Sohouli MH, Sharifi-Zahabi E, Lari A, et al. The impact of low advanced glycation end products diet on obesity and related hormones: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):22194. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79216-y>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Юшин Антон Юрьевич, м.н.с. [Anton Yu. Yushin, MD, junior researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6565-7466>; e-mail: antyush@yandex.ru

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

Корбут Антон Иванович, к.м.н., ст.н.с. [Anton I. Korbut, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3502-5892>; Scopus Author ID: 57151138800; eLibrary SPIN: 6313-6018; e-mail: anton.korbut@gmail.com

Романов Вячеслав Витальевич, к.м.н., н.с. [Vyacheslav V. Romanov, MD, PhD, researcher];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1953-2536>; Scopus Author ID: 56810492000; eLibrary SPIN: 3553-5042;
e-mail: slavrom@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Климонтов В.В., Юшин А.Ю., Семёнова Ю.Ф., Корбут А.И., Романов В.В. Избыточная масса тела и ожирение у больных сахарным диабетом 1 типа: ассоциации с сосудистыми осложнениями и биомаркерами сосудистого ремоделирования // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 528-535. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13209>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV, Yushin AY, Semenova JF, Korbut AI, Romanov VV. Overweight and obesity in patients with type 1 diabetes: associations with vascular complications and biomarkers of vascular remodeling. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):528-535. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13209>

ПОСТПРАНДИАЛЬНАЯ СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА И ПЕПТИДА YY ПРИ ПРИЕМЕ ЭРИТРИТОЛА И САХАРОЗЫ



© Н.В. Силина^{1*}, Н.В. Мазурина¹, Е.В. Ершова¹, К.А. Комшилова¹, Л.В. Никанкина¹, А.П. Першина-Милутина¹, К.В. Антонова², Е.А. Трошина¹

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

²Научный центр неврологии, Москва

ЦЕЛЬ. Изучить влияние некалорийного сахарозаменителя эритритола и комбинации эритритола и сахарозы на постпрандиальную секрецию инсулина и пептида-YY (PYY).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено сравнительное исследование, направленное на оценку влияния эритритола (эритрита), сахарозы и комбинации эритритола и сахарозы на постпрандиальный уровень глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и PYY. Участники отбирались из числа здоровых добровольцев, в возрасте от 18 до 35 лет. При соответствии участников критериям отбора проводились дальнейшие этапы исследования. В ходе исследования каждый из участников принимал раствор сахарозы 75 г, эритрита 75 г или смеси сахарозы и эритрита (75 г и 25 г соответственно). Дальнейшее определение глюкозы и инсулина проводилось каждые 30 минут, таким образом, показатели глюкозы, инсулина и PYY определялись исходно и на 30-й, 60-й, 90-й и 120-й минутах.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Были получены данные, подтверждающие отсутствие влияния эритритола на постпрандиальную секрецию инсулина и глюкозы. В нашей работе мы также продемонстрировали снижение постпрандиальной гликемии при совместном приеме сахарозы и эритритола. Сахароза и эритрит в равной степени стимулировали секрецию PYY.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные нами данные показывают, что эритритол может рассматриваться в качестве оптимального заменителя сахара у людей с нарушениями углеводного обмена и ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулин; пептид YY; эритритол; сахарозаменители.

POSTPRANDIAL SECRETION OF INSULIN AND PEPTIDE YY WHEN TAKING ERYTHRITOL AND SUCROSE

© Natalia V. Silina¹, Natalya V. Mazurina¹, Ekaterina V. Ershova¹, Kseniya A. Komshilova¹, Larisa V. Nikankina¹, Anastasiia P. Pershina-Milutina¹, Ksenia V. Antonova², Ekaterina A. Troshina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Center of Neurology, Moscow, Russia

AIM. To study the effect of the non-calorie sweetener erythritol and the combination of erythritol and sucrose on postprandial secretion of insulin and peptide-YY (PYY).

MATERIALS AND METHODS. A comparative study was conducted to assess the effect of erythritol, sucrose and a combination of erythritol and sucrose on postprandial glucose, IRI and PYY levels. The participants were selected from among healthy volunteers, aged 18 to 35 years. If the participants met the selection criteria, further stages of the study were carried out. During the study, each participant took a solution of sucrose 75 g, erythritol 75 g or a mixture of sucrose and erythritol (75 g and 25 g, respectively). Further determination of glucose and insulin was carried out every 30 minutes, so glucose, insulin and PYY values were determined initially and at the 30th, 60th, 90th and 120th minutes.

RESULTS. Data were obtained confirming the absence of the effect of erythritol on postprandial secretion of insulin and glucose. In our work, we also demonstrated a decrease in postprandial glycemia when taking sucrose and erythritol together. Sucrose and erythritol equally stimulated PYY secretion.

CONCLUSION. Our data show that erythritol can be considered as an optimal sugar substitute in people with impaired carbohydrate metabolism and obesity.

KEYWORDS: insulin; peptide YY; erythritol; sweeteners.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из причин резкого роста распространенности ожирения в мире является избыточное потребление легкоусвояемых углеводов. Согласно рекомендациям ВОЗ, норма потребления простых сахаров у взрослого человека не должна превышать 10% от ка-

лорийности суточного рациона [1]. Так как сладкий вкус является наиболее привлекательным для большинства людей, в последнее время широко используются низкокалорийные подсластители. В 2023 г. ВОЗ был опубликован обзор, посвященный влиянию некалорийных подсластителей на метаболические показатели, массу тела и некоторые хронические неинфекционные



заболевания. Эксперты ВОЗ пришли к заключению, что замена привычных углеводов в рационе на некалорийные подсластители не имеет преимуществ, и не рекомендуют их применение [2]. В то же время следует принимать во внимание, что сахарозаменители различаются по химической структуре, органолептическим свойствам, влиянию на метаболические показатели. При проведении анализа экспертами ВОЗ гетерогенные сахарозаменители были объединены в одну группу, поэтому проведение исследований, направленных на изучение влияния подсластителей определенной химической структуры, является актуальным.

Эритритол (эритрит) — это некалорийный подсластитель, являющийся по своей химической структуре четырехатомным спиртом (полиолом). Эритритол содержится во многих фруктах и овощах. Метаболизм полиолов требует минимального количества инсулина или не требует вовсе [3]. После приема внутрь большая часть эритритола всасывается и выводится почками в неизменном виде (80–90%) [4]. Hootman K. и соавт. выдвинули гипотезу, что 5–10% эритритола, всосавшегося в кровотоки, метаболизируется с образованием эритроната [5].

Согласно результатам исследований, посвященных влиянию эритритола на метаболические показатели, этот сахарозаменитель обладает целым рядом преимуществ: не является калорийным, не вызывает повышение уровня глюкозы и инсулина, но при этом стимулирует выброс гормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызывающих снижение аппетита. В ряде исследований было продемонстрировано, что прием эритритола приводит к выделению глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), пептида YY (PYY) и холецистокинина, а также замедленному опорожнению желудка [6].

В ходе нашего исследования было запланировано не только изучить влияние эритритола на постпрандиальную секрецию инсулина и пептида-YY (PYY), но и оценить влияние эритритола на постпрандиальные уровни этих гормонов, стимулированные сахарозой.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России постановил одобрить проведение данной научно-исследовательской работы в рамках Государственного задания «Механизмы дезадаптации двухуровневой системы регуляции аппетита при экзогенно-конституциональном ожирении с множественными осложнениями и способы ее коррекции», протокол №6 от 23.03.2022 г.

Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Участники исследования

В исследование были включены 16 здоровых добровольцев с нормальной массой тела в возрасте от 18 до 35 лет. Ни у одного из испытуемых не наблюдалось хронических заболеваний, связанных с ЖКТ, пищевой аллергии или ограничений в питании. Были проведены антропометрические измерения, включая измерение роста, массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ). Испытуемым было рекомендовано воздерживаться от приема алкоголя, избыточного употребления кофеина, сахарозаменителей за 72 часа до проведения исследования. Характеристики обследованной группы добровольцев представлены в табл. 1.

Дизайн и ход исследования

Мы провели сравнительное исследование по оценке влияния эритритола, сахарозы и комбинации эритритола и сахарозы на постпрандиальный уровень глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и PYY.

Критерии включения: возраст от 18 до 35 лет, нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²).

Критерии исключения: наличие хронических заболеваний, нарушения углеводного обмена (уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, гликированный гемоглобин $> 5,7\%$), избыточная масса тела и ожирение, прием сахароснижающих препаратов, в том числе агонистов ГПП-1, сахарозаменителей в период исследования, курение, употребление психоактивных веществ, психические заболевания и любые отклонения, обнаруженные при физическом осмотре.

На этапе скрининга были исключены нарушения углеводного обмена, для чего были определены уровень глюкозы плазмы натощак и уровень гликированного гемоглобина (табл. 1).

При соответствии участников критериям отбора проводились дальнейшие этапы исследования. В ходе исследования каждый из участников последовательно принимал утром натощак после ночного голодания продолжительностью не менее 12 часов раствор сахарозы 75 г (1 проба), эритрита 75 г (2 проба) или смеси сахарозы 75 г и эритрита 25 г (3 проба). Интервал между проведениями составлял не менее 48 часов и не более 7 дней. Испытуемым не сообщалось о составе принимаемого раствора, что позволило исключить влияние психосоматической реакции на возникновение нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Забор крови производился

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных

Параметр	Me [Q1; Q3]	Min — Max
Возраст, годы	25 [24; 25,5]	19–34
ИМТ, кг/м ²	20,69 [19,90; 22,19]	18,96–24,00
HbA _{1c} , %	5,05 [4,8; 5,2]	4,5–5,7
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	4,55 [4,38; 4,90]	4,26–4,97

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

натошак до начала пробы и далее каждые 30 минут в течение 2 часов. В исследовании использовались пробирки двух типов: для определения гликированного гемоглобина и РУУ использовали пробирки с этилендиаминуксусной кислотой (ЭДТА), а для определения уровней глюкозы и инсулина — активатор образования густка сухой SiO₂ и гель (олефинолигомер). Далее пробирки центрифугировали при 4 °С при 3000 об/мин в течение 10 мин. В полученных образцах крови определялись уровни глюкозы, инсулина (ИРИ) и РУУ.

Лабораторные исследования

Лабораторные исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Концентрацию глюкозы в плазме крови определяли с помощью стандартных наборов на анализаторе Architect 8000 (Abbot Diagnostics, США). Определение уровня инсулина проводилась на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas (Roche Diagnostics). Плазменный уровень РУУ измеряли с помощью коммерчески доступного набора для ИФА (Миллипор, Сент-Чарльз, Миссури).

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 13.3.0 (TIBCO Software Inc., США). Данные представлены в виде медианы, значений первого и третьего квартилей — Me [Q1; Q3], минимальных и максимальных значений (Min, Max). Сравнение количественных данных в двух независимых группах выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-test). Сравнение количественных данных

при последовательных измерениях выполнялось с помощью критерия Вилкоксона (Wilcoxon). Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 0,05. Для нивелирования проблем множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. После применения поправки, значения *p* в диапазоне между рассчитанными и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменение уровня глюкозы в плазме крови при приеме сахарозы, эритритола и комбинации сахарозы и эритритола

При приеме эритритола в дозе 75 г у 75% испытуемых наблюдались диспепсические явления (тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея). Несмотря на диарею (которая обычно прекращалась после 1–2 опорожнений кишечника), проведение пробы продолжалось согласно протоколу. У одного добровольца прием 75 г эритритола спровоцировал рвоту на 30-й минуте испытания, в связи с чем проба была завершена досрочно, и данный участник исключен из исследования.

При приеме сахарозы у здоровых добровольцев наблюдалось ожидаемое повышение уровня глюкозы в крови. При приеме внутрь эритритола, в отличие от сахарозы, не отмечалось значимого изменения концентрации глюкозы плазмы (рис. 1). Смесь эритрита и сахарозы также приводила к росту гликемии, однако повышение было менее выраженным, нежели при приеме чистой сахарозы в том же количестве.

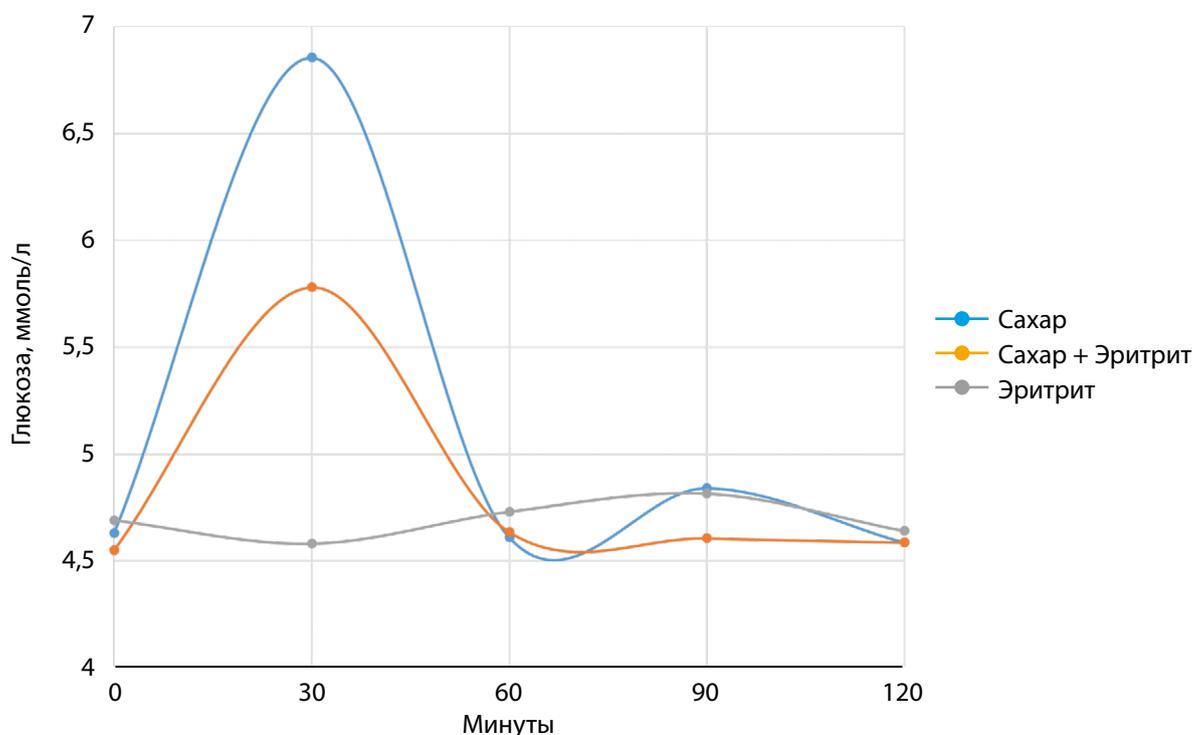


Рисунок 1. Изменение концентрации глюкозы при приеме исследуемых веществ: сахарозы (сахар) — 75 г, смеси сахарозы 75 г и эритритола 25 г, и эритритола — 75 г.

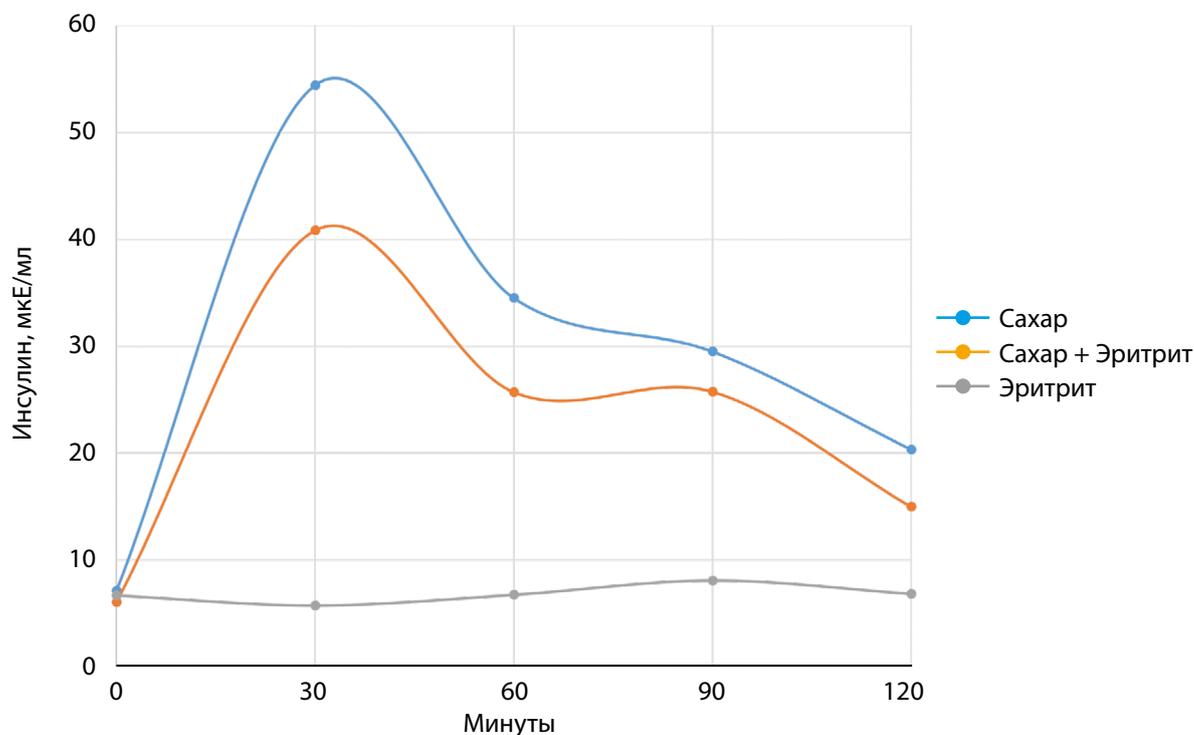


Рисунок 2. Изменение концентрации инсулина при приеме исследуемых веществ: сахарозы — 75 г, смеси сахарозы 75 г и эритритола 25 г и эритритола — 75 г.

Уровень инсулина в плазме крови

Наиболее выраженное повышение постпрандиального (стимулированного) уровня инсулина наблюдалось после приема сахарозы (пиковая концентрация на 30-й минуте пробы). Эритритол не оказывал стимулирующего влияния на концентрацию инсулина. Прием смеси сахарозы и эритритола приводил к значимому увеличению инсулина, однако уровень инсулина во всех точках в ходе пробы был более низким, чем при приеме раствора сахарозы (рис. 2).

РУУ в плазме крови (пептид тирозин-тирозин)

Прием сахарозы, а также эритрита стимулировал высвобождение РУУ. Интересно, что стимулированный уровень РУУ после приема сахарозы и эритритола достоверно не различался. Высвобождение РУУ было менее выраженным при приеме смеси сахарозы и эритрита, причем его концентрация даже снижалась по сравнению с базальным уровнем (рис. 3).

Значения изучаемых показателей в ходе пробы представлены в табл. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтвердили, что эритритол не оказывает влияния на уровень глюкозы и не стимулирует секрецию инсулина. Данные, полученные ранее при обследовании пациентов с нормальной массой тела и ожирением, а также пациентов с сахарным диабетом (СД) и пациентов без нарушений углеводного обмена, демонстрируют, что уровень глюкозы и уровень инсулина после перорального приема эритритола в дозах от 25 до 75 г практически не изменяются [7, 8, 9].

Livesey G. на основе анализа публикаций, посвященных влиянию полиолов на гликемию и инсулинемию,

произвел расчет гликемического и инсулинемического индексов: для эритритола гликемический индекс был равен 0, инсулинемический индекс — 2 (для глюкозы, как стандарта, оба эти индекса были равны 100, для ксилитола — 13 и 11 соответственно) [10]. Несмотря на это, контролируемых клинических исследований по изучению приема эритритола при СД практически не проводилось.

В нашей работе мы также продемонстрировали снижение постпрандиальной гликемии при совместном приеме 75 г сахарозы в сочетании с 25 г эритритола. После приема 75 г сахарозы медиана пиковой концентрации глюкозы составила 6,8 [5,6; 7,4] ммоль/л, при приеме сахарозы в том же количестве в смеси с эритритолом — 5,8 [5,4; 6,7] ммоль/л ($p < 0,001$).

Работы, проведенные Wen H. и соавт. [11], позволили выявить некоторые механизмы, посредством которых эритритол снижает или замедляет абсорбцию глюкозы в тонкой кишке. В экспериментах на животных моделях было показано снижение альфа-глюкозидазной активности при приеме глюкозы совместно с эритритолом. Авторы, используя технику молекулярного моделирования, доказали взаимодействие эритритола с альфа-глюкозидазой, что приводит к ингибированию активности фермента путем конкурентного связывания эритритола с каталитическим центром фермента. Кроме того, интересно, что при длительном приеме эритритол оказывает антигипергликемическое действие, возможно, за счет усиления инсулин-опосредованного усвоения глюкозы и снижения кишечной абсорбции глюкозы [12]. Bordier V. и соавт. [13] провели исследование по оценке влияния более длительного и постоянного употребления эритритола (12 г 3 раза в день) и ксилитола (8 г 3 раза в день) в течение 5–7 недель на всасывание глюкозы. В качестве маркера абсорбции глюкозы при проведении орального

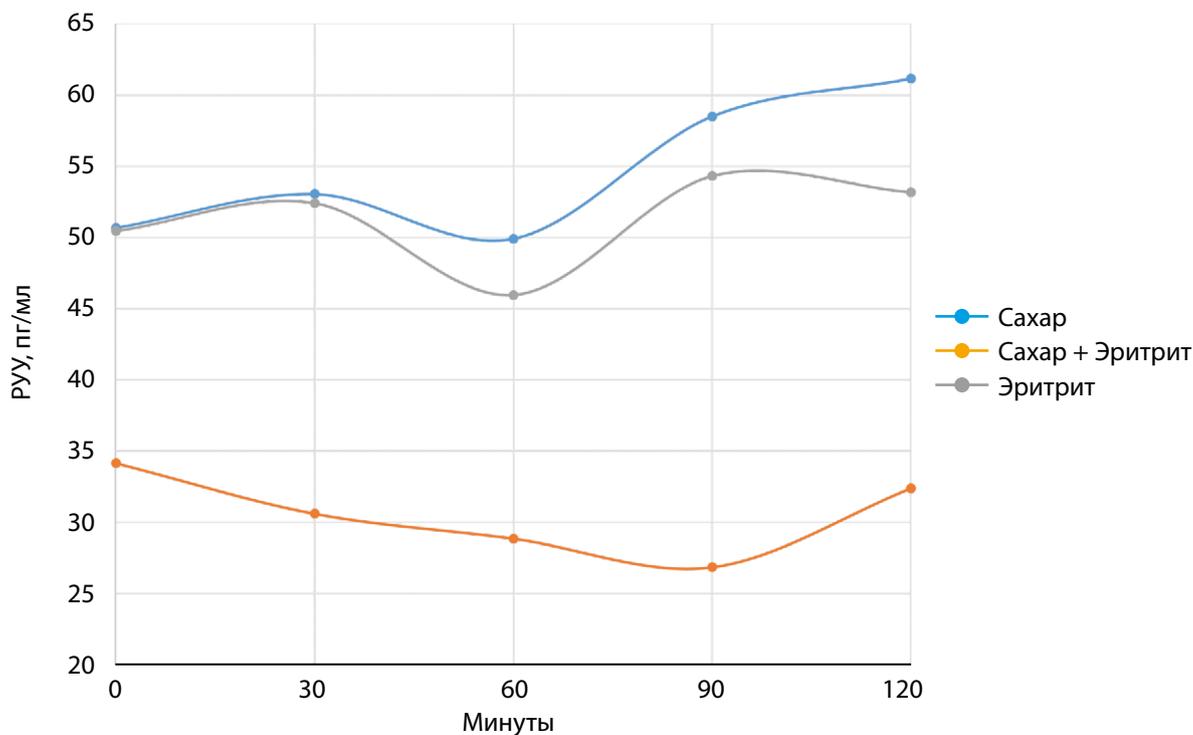


Рисунок 3. Изменение концентрации PYY при приеме исследуемых веществ: сахарозы — 75 г, смеси сахарозы 75 г и эритритола 25 г и эритритола — 75 г.

Таблица 2. Уровень глюкозы, инсулина и PYY в ходе пробы

Признак	Сахароза N = 16	Сахароза + Эритритол N = 16	Эритритол N = 16	Сахароза VS Сахароза + Эритритол	Сахароза VS Эритритол	Сахароза + Эритритол VS Эритритол
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	p, U-test	p, U-test	p, U-test
Глюкоза, ммоль/л 30 мин	6,8 [5,6; 7,4]	5,8 [5,4; 6,7]	4,6 [4,4; 4,9]	0,076	<0,001	<0,001
Глюкоза, ммоль/л 60 мин	4,6 [4,0; 5,6]	4,6 [4,1; 5,3]	4,7 [4,4; 4,9]	0,985	0,678	0,895
Глюкоза, ммоль/л 90 мин	4,8 [4,3; 5,1]	4,6 [4,17; 4,91]	4,8 [4,4; 5,0]	0,386	0,940	0,300
Глюкоза, ммоль/л 120 мин	4,6 [4,4; 4,7]	4,6 [4,3; 4,7]	4,6 [4,4; 5,1]	0,665	0,611	0,462
Инсулин, мкЕд/мл 0 мин	7,1 [5,3; 7,9]	6,1 [3,6; 8,0] (N=14)	6,7 [4,9; 9,3]	0,253	0,836	0,350
Инсулин, мкЕд/мл 30 мин	54,4 [43,6; 71,2]	40,9 [36,7; 60,1]	5,7 [3,5; 9,6]	0,068	<0,001	<0,001
Инсулин, мкЕд/мл 60 мин	34,5 [17,3; 48,7]	25,7 [20,3; 42,7]	6,7 [4,3; 10,9]	0,692	<0,001	<0,001
Инсулин, мкЕд/мл 90 мин	29,5 [23,1; 35,8]	25,8 [16,8; 34,4]	8,1 [4,9; 12,7]	0,396	<0,001	<0,001
Инсулин, мкЕд/мл 120 мин	20,3 [11,2; 28,6]	14,9 [8,5; 24,2]	6,815 [4,585; 12,005]	0,611	0,005	0,003
PYY, 0 мин, пг/мл	50,7 [32,8; 88,3]	34,2 [25,1; 42,8]	50,4 [23,4; 59,1]	0,015	0,283	0,283
PYY, 30 мин	53,1 [39,8; 82,9]	30,6 [19,2; 35,4]	52,4 [25,4; 69,3]	0,001	0,396	0,020
PYY, 60 мин	49,9 [31,9; 95,9]	28,9 [16,7; 38,7]	45,9 [28,5; 64,4]	0,005	0,235	0,020
PYY, 90 мин	58,5 [33,8; 84,9]	26,8 [20,8; 40,2]	54,3 [40,0; 66,1]	0,002	0,806	0,001
PYY, 120 мин	61,2 [35,4; 81,0]	32,4 [22,5; 37,5]	53,2 [34,6; 62,4]	0,003	0,356	0,003

Примечание. Поправка Бонферрони: 0,05/14=0,004. PYY — пептид YY.

глюкозотолерантного теста (ОГТТ) использовалась 3-орто-метилглюкоза. Различий между группами участников, получавших полиолы, и участниками, не употреблявшими сахарозаменители, обнаружить не удалось. Однако следует отметить, что в этом исследовании ОГТТ проводился утром натощак после ночного голодания, тогда как в экспериментах на животных прием эритритола либо предшествовал приему глюкозы, либо мыши получали глюкозу и эритритол одновременно. Такие различия вполне объяснимы, если учитывать, что действие эритритола реализуется через альфа-глюкозидазу, то есть только при одномоментном приеме с глюкозой.

Важной причиной развития ожирения является нарушение регуляции чувства голода и насыщения. Как известно, ЖКТ и, в частности гормоны, образующиеся в кишечнике, играют важную роль в этих процессах. Макронутриенты, взаимодействуя с рецепторами энтероэндокринных клеток (L-клеток), которые стимулируют высвобождение PYY, GIP-1, активируют ряд механизмов насыщения, а также замедление опорожнения желудка [14, 15].

В задачи нашего исследования также входила оценка влияния эритритола на секрецию кишечных пептидов, в частности PYY. Главным положительным эффектом с точки зрения клинической практики является способность эритритола стимулировать продукцию инкретинов и замедлять опорожнение желудка, что позволит улучшить гликемический ответ на последующую углеводсодержащую пищу, например, когда эритрит дается в качестве предварительной нагрузки [16, 17].

При изучении скорости опорожнения желудка после приема эритритола авторы пришли к следующим выводам: при приеме эритритола здоровыми добровольцами отмечалось замедление эвакуации содержимого из желудка в 12-перстную кишку и замедление всасывания глюкозы в тонкой кишке, что сопровождалось дозозависимой секрецией кишечных гормонов: глюкагоноподобного пептида 1 (GIP-1), холецистокинина и PYY [6, 8].

В норме натощак в кровотоке преимущественно циркулирует форма PYY 1-36, тогда как после приема пищи основной циркулирующей формой является PYY 3-36. После еды циркулирующие уровни PYY 3-36 повышаются в течение 15 минут, достигают пика примерно через 90 минут и остаются повышенными до 6 часов. Величина повышения PYY 3-36 пропорциональна потребленным калориям [18].

С точки зрения клинической практики главным положительным эффектом применения эритритола является его способность стимулировать секрецию гормонов кишечника и замедлять опорожнение желудка, что позволяет улучшить гликемический ответ на последующую углеводсодержащую пищу, например, когда эритрит дается в качестве предварительной нагрузки, как было показано в исследованиях. Таким образом, при употреблении эритритола пациентами с ожирением и СД2 можно ожидать положительного влияния не только на постпрандиальный уровень глюкозы крови, но и на регуляцию аппетита за счет стимуляции чувства насыщения.

В нашем исследовании были выявлены и нежелательные явления, которые зависели от количества эритри-

тола. Прием 75 г эритритола сопровождался желудочно-кишечными расстройствами в большинстве случаев, а прием 25 г переносился добровольцами без развития побочных эффектов. Следует принять во внимание, что для придания сладкого вкуса напиткам или десертам не требуется использование такого большого количества сахарозаменителя, достаточно 15–30 г эритритола. Интересно, что субъективно испытуемые оценивали снижение аппетита после приема 75 г эритритола и увеличение аппетита при приеме 75 г сахарозы через 2 часа после нагрузки.

Ограничения исследования

В нашем исследовании у добровольцев эритритол не оказывал влияния на высвобождение глюкозы и инсулина в отличие от сахарозы, стимулировал выброс PYY. В последующих исследованиях необходимо изучить эффекты длительного воздействия эритритола на высвобождение и других гормонов ЖКТ, поскольку нельзя исключать адаптивные процессы. Различия в выраженности эффектов могут зависеть и от способа поступления эритритола, например, с жидкостью как в нашем исследовании, или в составе твердой пищи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы пришли к выводу, что прием натурального подсластителя эритритола не оказывает влияния на уровень глюкозы и инсулина в крови, но при этом приводит к повышению концентрации PYY — одного из кишечных гормонов, участвующих в формировании чувства насыщения. Также при совместном приеме сахарозы и эритритола отмечается более низкий уровень постпрандиальной гликемии по сравнению приемом такого же количества сахарозы. Данные свойства эритритола позволяют рекомендовать его в качестве сахарозаменителя пациентам с нарушениями углеводного обмена и ожирением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данная публикация подготовлена в рамках государственного задания «Механизмы дезадаптации двухуровневой системы регуляции аппетита при экзогенно-конституциональном ожирении с множественными осложнениями и способы ее коррекции». Рег НИОКТР 122012100180-0.

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

Участие авторов. Силина Н.В. — проведение исследования, написание текста; Мазурина Н.В. — разработка концепции, редактирование текста статьи, внесение правок; Ершова Е.В. — редактирование текста статьи, внесение правок; Комшилова К.А. — редактирование текста статьи, внесение правок; Никанкина Л.В. — редактирование текста статьи, внесение правок; Першина-Милютин А.П. — редактирование и написание текста статьи, статистическая обработка данных, внесение правок; Антонова К.В. — внесение правок; Трошина Е.А. — редактирование текста статьи, внесение правок. 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. Obesity and overweight [Internet]; World Health Organisation [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline. Geneva: World Health Organization; 2023. Available at: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240073616>. Accessed September 24, 2024.
3. Livesey G. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutr Res Rev*. 2003. doi: <https://doi.org/10.1079/nrr200371>
4. Bornet FR, Blayo A, Dauchy F, Slama G. Plasma and urine kinetics of erythritol after oral ingestion by healthy humans. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1996;24(2 Pt 2):S280-S285. doi: <https://doi.org/10.1006/rtrph.1996.0109>
5. Hootman KC, Trezzi JP, Kraemer L, et al. Erythritol is a pentose-phosphate pathway metabolite and associated with adiposity gain in young adults. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1620079114>
6. Wölnerhanssen BK, Drewe J, Verbeure W, et al. Gastric emptying of solutions containing the natural sweetener erythritol and effects on gut hormone secretion in humans: A pilot dose-ranging study. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(6):1311-1321 doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14342>
7. Noda K, Nakayama K, Oku T. Serum glucose and insulin levels and erythritol balance after oral administration of erythritol in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr*. 1994.
8. Wölnerhanssen BK, Cajacob L, Keller N, et al. Gut hormone secretion, gastric emptying, and glycemic responses to erythritol and xylitol in lean and obese subjects. *Am J Physiol Metab*. 2016;310(11):E1053-E1061. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00037.2016>
9. Ishikawa M, Miyashita M, Kawashima Y, et al. Effects of Oral Administration of Erythritol on Patients with Diabetes. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1996;24(2):S303-S308. doi: <https://doi.org/10.1006/rtrph.1996.0112>
10. Livesey G. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutr Res Rev*. 2003;16(2):163-91. doi: <https://doi.org/10.1079/NRR200371>
11. Wen H, Tang B, Stewart AJ, et al. Erythritol Attenuates Postprandial Blood Glucose by Inhibiting α -Glucosidase. *J Agric Food Chem*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b05033>
12. Chukwuma CI, Mopuri R, Nagiah S, et al. Erythritol reduces small intestinal glucose absorption, increases muscle glucose uptake, improves glucose metabolic enzymes activities and increases expression of Glut-4 and IRS-1 in type 2 diabetic rats. *Eur J Nutr*. 2018;57(7):2431-2444. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1516-x>
13. Bordier V, Teyssie F, Schlotterbeck G, et al. Effect of a Chronic Intake of the Natural Sweeteners Xylitol and Erythritol on Glucose Absorption in Humans with Obesity. *Nutrients*. 2021;13(11):3950. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113950>
14. Raybould HE. Gut chemosensing: Interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. *Auton Neurosci*. 2010;153(1-2):41-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.07.007>
15. Rehfeld JF. Incretin physiology beyond glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide: cholecystokinin and gastrin peptides. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;201(4):405-411. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02235.x>
16. Wu T, Zhao BR, Bound MJ, et al. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(1):78-83. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.021543>
17. Wu T, Bound MJ, Zhao BR, et al. Effects of a D-xylose preload with or without sitagliptin on gastric emptying, glucagon-like peptide-1, and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1913-1918. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2294>
18. Degen L, Oesch S, Casanova M, et al. Effect of peptide YY3-36 on food intake in humans. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1430-1436. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.09.001>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Силина Наталья Валерьевна [Natalia V. Silina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6170-6603>; e-mail: similnatav@mail.ru

Мазурина Наталия Валентиновна, д.м.н. [Natalya V. Mazurina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru

Ершова Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Ershova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>; eLibrary SPIN: 6728-3764; e-mail: Ershova.Ekaterina@endocrincentr.ru

Комшилова Ксения Андреевна, к.м.н. [Kseniya A. Komshilova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>; eLibrary SPIN: 2880-9644; e-mail: kom-ksusha@rambler.ru

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

Першина-Милютин Анастасия Павловна [Anastasiia P. Pershina-Miliutina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; SPIN-код: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Антонова Ксения Валентиновна, д.м.н. [Ksenia V. Antonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>; Researcher ID: J-9971-2016; Scopus Author ID: 7004672742; eLibrary SPIN: 7737-4712; e-mail: kseniya.antonova@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Силина Н.В., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Никанкина Л.В., Першина-Милютин А.П., Антонова К.В., Трошина Е.А. Постприандиальная секреция инсулина и пептида YY при приеме эритритола и сахарозы // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 536-542. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13232>

TO CITE THIS ARTICLE:

Silina NV, Mazurina NV, Ershova EV, Komshilova KA, Nikankina LV, Pershina-Milutina AP, Antonova KV, Troshina EA. Postprandial secretion of insulin and peptide YY when taking erythritol and sucrose. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):536-542. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13232>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ К ИНСУЛИНУ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. РЕЗУЛЬТАТЫ СЕТЕВОГО МЕТААНАЛИЗА



© М.В. Шестакова¹, Г.Р. Галстян¹, Б.Б. Квасников², Е.Э. Ерина^{2*}

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

²АО «Сервье», Москва

Рост численности пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и смертности среди них заставляет искать пути оптимизации терапии СД2. При этом более половины пациентов с установленным диагнозом не достигают целевых показателей гликемии и требуют интенсификации терапии. Из-за прогрессирующего ухудшения гликемического контроля почти каждому пятому пациенту с СД2 требуется инсулинотерапия (ИТ), а со временем интенсификация ИТ с титрацией дозы препаратов инсулина. Такой подход ограничен рядом неблагоприятных эффектов: повышенным риском развития тяжелых гипогликемий, прибавки массы тела, снижением экскреции натрия, а значит задержкой жидкости в организме, неготовностью пациента осуществлять сложные схемы терапии. Добавление в лечение таким пациентам ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) с инсулиннезависимым механизмом действия призвано решать задачу оптимизации гликемического контроля.

Целью данного сетевого метаанализа (СМА) было не прямое сравнение эффективности и безопасности иНГЛТ-2 в качестве дополнительной терапии к инсулину у пациентов с СД2. В анализ вошли рандомизированные клинические исследования, в которых в качестве иНГЛТ-2 назначались дапаглифлозин, эмпаглифлозин, ипраглифлозин, лусеоглифлозин, эртуглифлозин. Первичной конечной точкой являлось изменение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}); вторичные конечные точки включали изменения средних значений глюкозы плазмы крови натощак (ГПН), массы тела и артериального давления (АД), а также суточной дозы инсулина. Анализ данных по безопасности включал сравнительную оценку частоты развития гипогликемий, мочевыводящих и урогенитальных инфекций, гиповолемий. Результаты проведенного СМА демонстрируют сопоставимую эффективность различных представителей класса иНГЛТ-2 в отношении возможности управления гликемией у пациентов с СД2, получающих инсулин, наряду с соизмеримой безопасностью и переносимостью терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; эффективность; безопасность; инсулинотерапия; сетевой метаанализ.

EFFICACY AND SAFETY OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH INADEQUATE GLYCEMIC CONTROL ON INSULIN: A NETWORK META-ANALYSIS

© Marina V. Shestakova¹, Gagik R. Galstyan¹, Boris B. Kvasnikov², Ekaterina E. Erina^{2*}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Servier, Medical Affairs, Moscow, Russia

The increase in the number of patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) and mortality among them forces us to look for ways to optimize T2D treatment. At the same time, more than half of patients with an established diagnosis do not reach the glycemic targets and require intensification of therapy. Due to the progressive deterioration of the glycemic status, almost one in five T2D patients requires insulin therapy (IT), and over time, IT intensification with titration of the dose of insulin. This approach is limited by a few adverse effects such as: an increased risk of severe hypoglycemia, weight gain, decreased sodium excretion, which means fluid retention in the body, and the patient's unwillingness to carry out complex therapy regimens. The addition of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2i) inhibitor with an insulin-independent mechanism of action to the treatment is aimed to solve the problem of optimizing glycemic control in this category of T2D patients. The purpose of this network meta-analysis (NMA) was to indirectly compare the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors added on top of insulin in T2D patients. The analysis included randomized clinical trials in which dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin, and ertugliflozin were prescribed as SGLT2i. The primary endpoint was a change in glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), and the secondary endpoints were changes in a mean of fasting plasma glucose, body weight and blood pressure, as well as the mean change in daily dose of insulin. The analysis of safety data included a comparative assessment of the incidence of hypoglycemia, reproductive tract and urogenital infections, and hypovolemia. The results of the conducted NMA demonstrate the comparable effectiveness of various SGLT2i regarding managing of glycemic status in T2D patients receiving insulin, along with commensurate safety and tolerability of therapy.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; sodium-glucose cotransporter-2; efficacy; safety; insulin therapy; network metaanalysis.



ВСТУПЛЕНИЕ

Проблема распространенности сахарного диабета 2 типа (СД2), а также развития осложнений, влияющих на прогноз и продолжительность жизни, является значимым социальным и экономическим бременем для любой страны и общества [1]. Согласно базе данных клинко-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации (РФ), можно констатировать неуклонный рост распространенности СД2 в период с 2010-го по 2022 гг. с 2 036,2 на 100 тыс. населения до 3 158,8 на 100 тыс. населения. Продолжающийся рост численности пациентов с СД2 в России и в мире диктует необходимость продолжения научного поиска и внедрения в клиническую практику новых, инновационных подходов к терапии пациентов с СД2, которые позволяют эффективно и в то же время максимально безопасно для пациента предупреждать появление осложнений, связанных с последствиями хронического гипергликемического статуса, снизить бремя инвалидизации и сохранить высокое качество жизни и в итоге продлить жизнь пациента.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении заболевания и подходов к лечению, смертность среди пациентов с диагнозом СД2 остается высокой. В частности, базе данных клинко-эпидемиологического мониторинга СД на территории РФ, этот показатель увеличился с 41,2 на 100 тыс. населения до 86,1 на 100 тыс. населения за период с 2010-го по 2022 гг. Важно отметить, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения составляют половину (50,9%) всех причин смерти в популяции пациентов с СД2 [1]. Одной из причин, объясняющих рост смертности среди больных СД, является неоптимальный гликемический контроль. В работе Rawshani A. и соавт., в которой ретроспективно проанализированы данные более чем 270 тыс. пациентов с диагнозом СД2 из шведского национального регистра СД, было показано, что длительное недостижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) являлось наиболее значимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых (СС) событий в любой популяции пациентов с СД2, как с сопутствующей СС патологией так и без нее [2]. Возвращаясь к данным отечественного регистра, можно констатировать, что менее половины пациентов с диагностированным заболеванием, получающих сахароснижающую терапию, достигают целевого уровня HbA_{1c} менее 7% [1]. Хроническая гипергликемия ответственна за развитие структурно-функциональных изменений, лежащих в основе патогенеза как микрососудистых, так и макрососудистых нарушений [3]. Основными причинами сложившейся ситуации недостаточного контроля гликемии могут являться как прогрессирующий характер заболевания и необходимость своевременной адаптации лечения, что не всегда происходит в реальной клинической практике, так и неудовлетворительная приверженность пациентов к выполнению рекомендаций по изменению образа жизни и недостаточная вовлеченность в процесс лечения [4].

В свете вышесказанного важность соблюдения баланса между достижением оптимального контроля гликемии, с одной стороны, и адекватностью комбини-

рованной лекарственной терапии, с другой стороны, для предупреждения развития осложнений СД не вызывает сомнений. Современный арсенал сахароснижающей терапии позволяет в большинстве случаев учесть не только специфику течения СД2, его длительность, риск развития тяжелых гипогликемий, но и наличие коморбидной патологии, управление которой играет немаловажную прогностическую роль и, соответственно, определяет выбор оптимальной стратегии терапии с использованием того или иного класса сахароснижающих препаратов. Инсулинотерапия (ИТ) представляет собой одну из терапевтических опций, позволяющих эффективно бороться с глюкозотоксичностью и достигать поставленных задач по снижению гипергликемии и удержанию ее показателей в диапазоне целевых значений [5]. Инсулин коммерчески доступен для использования у пациентов с СД2 с 20-х гг. прошлого столетия и к настоящему времени все еще занимает значительную долю в структуре медикаментозной терапии пациентов с СД2 [5]. Так, согласно базе данных клинко-эпидемиологического мониторинга СД на территории РФ, ИТ занимает 18,3% в структуре терапии СД2[1]. Однако хорошо известно и то, что ИТ сопровождается развитием ряда серьезных нежелательных явлений, в первую очередь таких, как увеличение массы тела, повышение риска гипогликемий [5]. Накопленные данные демонстрируют, что суточная доза экзогенного инсулина и длительность его получения, определяемая тяжестью состояния пациентов с СД2, которым назначена ИТ, ассоциированы с увеличением риска развития СС событий и летальности [6–10]. В работе, изучавшей взаимосвязи между различными режимами сахароснижающей терапии и СС исходами, было продемонстрировано, что у пациентов с СД2 через 6 и 12 месяцев после старта ИТ отмечалось 2- и 3-кратное увеличение риска основных неблагоприятных СС событий соответственно [10]. Эти данные также находят подтверждение в результатах хорошо известного исследования ACCORD, в котором было показано, что риск СС осложнений у включенных в исследование пациентов возрастал пропорционально увеличению суточной дозы инсулина: увеличение дозы на 1 МЕ/кг/день ассоциировалось с увеличением риска развития СС смерти более чем в 2 раза [7]. Одним из объяснений результатов, полученных в исследовании, является возрастающий риск развития осложнений, включая гипогликемию, у пациентов с СД2, получающих ИТ, ввиду исходной тяжести и наличия коморбидных состояний, характерных для этой популяции. В еще одной работе, проведенной на базе крупного регистра Kaiser Permanente T2D и включающей пациентов, находящихся на ИТ, было показано, что в этой популяции больных наблюдалось 2,5-кратное увеличение основных неблагоприятных СС событий по сравнению с пациентами, не получавшими инсулин, притом что указанный риск возрастал пропорционально увеличению длительности ИТ [8].

Помимо вышесказанного, пациенты на ИТ, не достигающие контроля гликемии, представляют собой определенные сложности для врачей в вопросе выбора оптимальных средств для интенсификации терапии. С этой точки зрения сочетание ИТ и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2)

является обоснованным, ввиду инсулиннезависимого механизма действия этих препаратов, основанного на снижении реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек [11, 12], что позволяет, наряду с улучшением показателей гликемии, снизить инсулинорезистентность и связанную с ней глюкозотоксичность в данной популяции пациентов.

Таким образом, применение иНГЛТ-2 у данной метаболически уязвимой категории пациентов с СД2 может рассматриваться не только как средство в достижении целевых значений гликемии, но и как путь преодоления необходимости дальнейшей эскалации дозы инсулина и усложнения режима ИТ, что прогностически крайне важно с точки зрения снижения риска развития СС осложнений, представляющих собой самую значимую причину инвалидизации и смертности указанной категории пациентов с СД2 [8, 9].

Эффективность и безопасность представителей класса иНГЛТ-2 в качестве добавления к терапии инсулином у пациентов с СД2 с неконтролируемой гипергликемией изучена в целом ряде рандомизированных исследований, что делает возможным проведение сравнительного сетевого метаанализа (СМА) для непрямого сопоставления эффективности каждого иНГЛТ-2 в снижении гипергликемии в данной группе пациентов и оценки их безопасности. Целью представляемого нами СМА было количественное сравнение эффективности и безопасности иНГЛТ-2 в качестве дополнительной терапии к инсулину у пациентов с СД2.

МЕТОДЫ

Стратегия поиска

Данный СМА был проведен в соответствии с Cochrain A Network Meta-Analysis Toolkit с использованием языка программирования R 4.2.2 с использованием специализированного пакета Netmeta [13, 14].

Двумя авторами производился поиск в открытых электронных источниках биомедицинской информации (PubMed, Scopus) и на сайте clinicaltrials.gov за период времени, начиная с января 2011-го по декабрь 2022 гг., имеющихся публикаций по результатам рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), в которых изучалась эффективность и безопасность терапии иНГЛТ-2 (дапаглифлозина, эмпаглифлозина, канаглифлозина, ипраглифлозина, лусеоглифлозина, эртуглифлозина) у пациентов с диагнозом СД2, не достигших контроля гликемии на терапии инсулином и потребовавших ее интенсификации, которая представляла собой назначение препаратов класса иНГЛТ-2 по меньшей мере в течение 16-недельного периода.

В СМА включались данные, полученные в исследуемых группах, в которых использовались наименьшие из доступных дозировок иНГЛТ-2 (ипраглифлозин 50 мг, дапаглифлозин 5 мг, эмпаглифлозин 10 мг, эртуглифлозин 5 мг, лусеоглифлозин 2,5 мг). Причиной такого подхода явился тот факт, что данные по применению лусеоглифлозина в указанной выше популяции получены, в подавляющем большинстве случаев, в РКИ, в которых исследовалась минимальная дозировка лусеоглифлозина 2,5 мг. В качестве группы сравнения во всех исследованиях пациенты получали плацебо в дополнение к стан-

дартной антигипергликемической терапии, включавшей ИТ. Первичной переменной для оценки эффективности исследуемой терапии явилось изменение среднего значения HbA_{1c} к концу периода наблюдения по сравнению с исходными значениями. Основными вторичными переменными были: изменения средних значений глюкозы плазмы крови натощак (ГПН), массы тела и АД, а также суточной дозы инсулина. При анализе данных по безопасности проводили сравнительную оценку частоты развития гипогликемий, инфекции мочевыводящих путей и урогенитальных инфекций, гиповолемий. Экстракция данных, на основании которых выполнялся метастатистический анализ, производили из идентифицированных и включенных в метаанализ публикаций. Из каждой отобранной для метастатистического анализа публикации производилась экстракция данных, касающихся следующих характеристик: дизайн исследования, характеристики включенных пациентов, тип вмешательства (включая иНГЛТ-2 в группе интервенции и препарата, использовавшегося в качестве сравнения), оцениваемые конечные точки и время с момента старта терапии до ее окончания в рамках фазы «ослепления».

Синтез и анализ данных

СМА проведен с использованием специализированного программного обеспечения *Stata* и пакета *network meta*, а также дополнительного пакета *Stata network graphs*.

В данном СМА при проведении сравнительной оценки эффективности и безопасности иНГЛТ-2 между собой выполняли расчет средней разницы оцениваемых величин с указанием соответствующего 95% доверительного интервала (ДИ) для каждой пары сравнения. При выполнении непрямого сравнительного анализа использовалась модель случайных эффектов.

При проведении СМА также использовалась методика SUCRA (Surface Under the Cumulative RAnking curve) для ранжирования оцениваемых вмешательств в отношении их влияния на первичные и вторичные параметры клинической эффективности и безопасности. Чем выше и ближе к 1,0 было значение ранга, тем больше вероятность того, что указанная терапия занимает наивысшую позицию среди других или находится среди терапевтических опций, занимающих наивысшие позиции в отношении влияния на изучаемый результат. Чем ближе значение к 0,0, тем больше была вероятность того, что изучаемая терапия занимает наименьший ранг или находится среди опций, занимающих низшие позиции в ранжировании [15].

При проведении анализа эффективности и безопасности выполнялось построение диаграммы, показывающей взаимодействие между публикациями, включенными в СМА. В узлах диаграммы отражались исследуемые группы лечения, а линиями отображены выявленные прямые сравнения, включенные в дальнейшем в непрямой, метастатистический анализ.

При изучении потенциальных систематических ошибок, связанных с пропуском данных во включенных в СМА публикациях, выполнялось построение воронкообразного графика [16]. При отсутствии предвзятости публикации предполагалось, что исследования с высокой точностью будут отображены вблизи центрального значения, а исследования с низкой точностью будут

Таблица 1. Статьи, включенные в анализ

Автор, год	Страна	Интервенция*
1 Seino, 2018	Япония	лусеоглифлозин
2 Ishihara, 2016	Япония	ипраглифлозин
3 Wilding, 2012	Европа, Северная Америка	дапаглифлозин
4 Sone, 2019	Япония	эмпаглифлозин
5 Rosenstock, 2015	Дания, Франция, Ирландия, Корея, Португалия, Великобритания, США	эмпаглифлозин
6 Lingvay, 2021	США, Франция, Германия, Швеция	эртуглифлозин

Примечание.

* Во всех публикациях группа интервенции — иНГЛТ-2 + инсулин; группа сравнения — плацебо + инсулин.

равномерно распределены по обе стороны от центрального значения, создавая воронкообразное распределение, что может указывать на наличие систематической ошибки в публикации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поиск литературы

В результате поисковой стратегии нами было идентифицировано шесть полнотекстовых публикаций на английском языке, описывающих результаты шести РКИ, в которых изучалась эффективность и безопасность

препаратов иНГЛТ-2, применяемых у пациентов с СД2 в качестве дополнительной сахароснижающей терапии по поводу неконтролируемой гликемии на ИТ. В мета-статистический анализ конечных точек эффективности были включены данные из всех шести публикаций [11, 12, 17–20], в анализ безопасности вошли данные пяти из шести выявленных работ [11, 17–20] (табл. 1). Данные одной публикации (Sone с соавт. 2019) по эмпаглифлозину не были включены в анализ по безопасности, в связи с тем, что отражали результаты на 52 неделе наблюдения, что значительно превышало таковой в оставшихся пяти исследованиях (16–24 недели).

Таблица 2. Особенности дизайна и основные характеристики популяций включенных исследований

Автор, год	Интервенция*	Иная сахароснижающая терапия	Длительность двойного слепого периода (нед.)	Длительность расширенного периода (нед.)	Режим ИТ	Средняя суточная доза инсулина, Ед/д	Группа вмешательства			Группа плацебо		
							Кол-во субъектов	Средний возраст (лет)	Пол М/Ж (%)	Кол-во субъектов	Средний возраст (лет)	Пол М/Ж (%)
1 Seino, 2018	лусеоглифлозин	Не допускалась	16	36	ГС — 21% Б — 79%	17,5	159	57,4	70,4/29,6	74	57,1	68,9/21,1
2 Ishihara, 2016	ипраглифлозин	+/- иДПП4	16	n/a	ГС — 30% Б — 64% НПХ — 6,5%	21	175	58,7	62,5/37,5	87	59,2	58,6/41,4
3 Wilding, 2012	дапаглифлозин	+/- другие ССП	24	24	Б — 14,4% Бо — 85,6%	44,3	211	59,3	47,4/52,6	193	58,8	49,2/50,8
4 Sone, 2019	эмпаглифлозин	Не допускалась	16	36	Б — 47,7% ГС — 18,6% Б+ 32,6%	32,1	86	58,3	73,3/26,7	90	59,1	76,7/23,3
5 Rosenstock, 2015	эмпаглифлозин	МЕТ/СМ только	18	60	Б — 100%	45,1	169	58,6	55/45	170	58,1	53/47
6 Lingvay, 2021	эртуглифлозин	МЕТ только	18	n/a	ББо — 76,7% Б — 23,3%	18	348	64,6	65,8/34,2	347	64,8	68,3/31,7

Примечание. ГС — готовые смеси; Б — базальный инсулин; Бо — болюсная ИТ; ББо — базис-болюсная ИТ; Б+ — базальный инсулин плюс прандиальный; ИТ — инсулинотерапия; НПХ — ИТ среднего действия; иДПП4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ССП — сахароснижающие препараты; МЕТ — метформин; СМ — сульфонилмочевина.

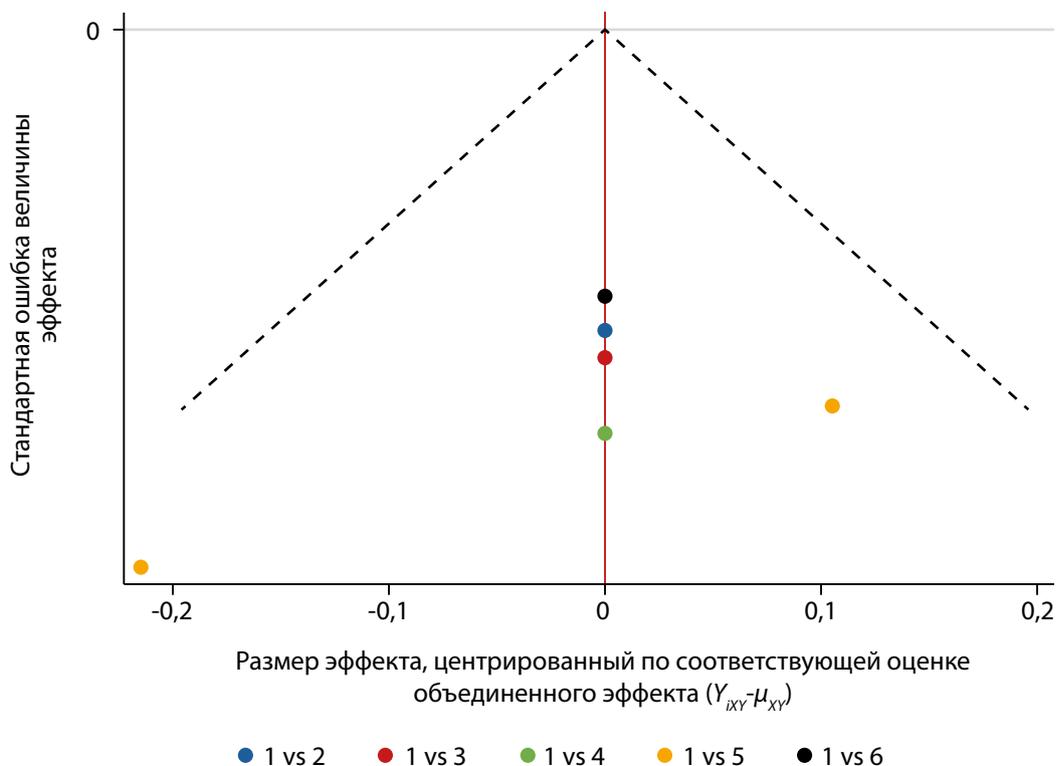


Рисунок 1. Воронкообразный график: изменение гликированного гемоглобина (%) через 16–24 недели лечения по сравнению с исходным уровнем.

Примечание. Обозначения: 1 — плацебо; 2 — дапаглифлозин; 3 — ипраглифлозин; 4 — лусеоглифлозин; 5 — эмпаглифлозин; 6 — эртуглифлозин.

Основные характеристики, отображающие ключевые элементы дизайна и популяции пациентов, включенных в исследования, отображены в табл. 2. В среднем возраст пациентов, вошедших в данный СМА, составил от 57 до 65 лет, число мужчин преобладало над числом женщин в большинстве исследований.

Построенный воронкообразный график, отражающий степень риска, связанную с потенциальной возможностью искажения полученных результатов во включенных публикациях (publication bias) по причине пропуска или предвзятого репортирования данных, показывает, что все публикации, за исключением, возможно, Sone и соавт, 2019 [12], и Rosenstock и соавт, 2015 [19], являются исследованиями с высокой точностью репортирования результатов (рис. 1). Все публикации, включенные в СМА, сконцентрированы внутри так называемой пирамиды, располагаясь преимущественно по линии «центрального значения», что отражает отсутствие предвзятости в репортировании исходов и,

таким образом, указывает на высокое качество данных, использованных в СМА.

Анализ эффективности при непрямом сравнении

Изменение уровня гемоглобина A_{1c} (%)

При проведении непрямого сравнительного анализа, описывающего размер клинического эффекта в отношении снижения HbA_{1c} пяти представителей класса инГЛТ-2, было продемонстрировано, что для большинства пар сравнения не получено статистически значимой разницы в снижении данного параметра. Только в паре сравнения «лусеоглифлозин-дапаглифлозин» лусеоглифлозин демонстрирует значимо более выраженное, по сравнению с дапаглифлозином, снижение HbA_{1c} (разница средних значений HbA_{1c} -0,63%; p=0,0363) (табл. 3). Таким образом, результаты непрямого сравнения инГЛТ-2 между собой по влиянию на величину HbA_{1c} у пациентов с СД2, получающих ИТ, позволяют сделать

Таблица 3. Результаты сетевого метаанализа. Первичная переменная: разница среднего значения гликированного гемоглобина (%)

	Дапаглифлозин	Ипраглифлозин	Лусеоглифлозин	Эртуглифлозин	Эмпаглифлозин
Эмпаглифлозин	- 0,28	0,28	0,35	-0,20	-
Эртуглифлозин	- 0,08	-0,48	0,55	-	
Лусеоглифлозин	-0,63	-0,07	-		
Ипраглифлозин	-0,56	-			
Дапаглифлозин	-				

Примечание. Для каждой пары указано значение разницы средних величин (MD) для параметра «изменение HbA_{1c}». Отрицательная величина указывает, что препарат в строке снижал HbA_{1c} (%) более выраженно по сравнению с препаратом в столбце. Положительная величина — на более выраженное снижение на препарате в столбце по сравнению с препаратом в строке. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия в парах.

Таблица 4. Ранжирование вероятностей: изменение гликированного гемоглобина (%) через 16–24 недели лечения по сравнению с исходным уровнем

Тип интервенции	SUCRA	Вероятность быть лучшим	Ранг
плацебо	0,2	0,0	6,0
дапаглифлозин	32,0	0,2	4,4
эртуглифлозин	38,2	0,7	4,1
эмпглифлозин	56,6	3,1	3,2
ипраглифлозин	84,0	38,8	1,8
лусеоглифлозин	89,0	57,2	1,6

Примечание. Обобщая результаты как непрямого сравнения, так и анализа ранжирования вероятностей наибольшего влияния на исход (снижение HbA_{1c} (%)), следует отметить, что все пять иНГЛТ-2 характеризуются сопоставимым между собой антигипергликемическим эффектом при использовании в популяции пациентов с СД2, получавшим ИТ и потребовавших ее интенсификации с использованием класса иНГЛТ-2. Однако лусеоглифлозин, при прочих равных, демонстрирует наивысшую вероятность быть наиболее эффективным в отношении влияния на снижение величины HbA_{1c} среди других иНГЛТ-2 согласно проведенному ранжированию.

вывод о сопоставимой эффективности включенных в анализ представителей класса иНГЛТ2, в том числе лусеоглифлозина. Распределение препаратов в убывающем порядке по эффективности в отношении снижения HbA_{1c} согласно полученным результатам, следующее: лусеоглифлозин — ипраглифлозин — эмпглифлозин — эртуглифлозин — дапаглифлозин — плацебо.

В рамках данного СМА нами производилось ранжирование препаратов по эффективности в отношении снижения значений HbA_{1c} с помощью оценки площади под кумулятивной ранжирующей кривой (SUCRA). Результаты представлены в табл. 4, согласно которым лусеоглифлозин имеет наибольшую, 57,2%, вероятность быть наиболее эффективным в отношении контроля гликемии среди других представителей иНГЛТ-2 (SUCRA 89,0), ранг 1,6. За ним следует ипраглифлозин, который имеет 38,8% вероятность быть наиболее эффективным среди сравниваемых препаратов (SUCRA 84,0), ранг 1,8. Эмпглифлозин имеет 3,1% вероятность быть наиболее эффективным среди сравниваемых препаратов (SUCRA 56,6), ранг 3,2, а вероятность быть наиболее эффективным среди сравниваемых препаратов у эртуглифлозина и дапаглифлозина равна 0,7% (SUCRA 38,2), ранг 4,1 и 0,2% (SUCRA 32,0), ранг 4,4 соответственно.

Изменение уровня глюкозы в плазме крови натощак

Результаты непрямого сравнения иНГЛТ-2 между собой в отношении антигипергликемической эффективности, и, в частности, в снижении уровня ГПН, отражены

в табл. 5. Продемонстрировано, что из всех пар сравнения ипраглифлозин, лусеоглифлозин и эмпглифлозин статистически более выражено снижали значение ГПН в сравнении с эртуглифлозином. При этом все препараты имели статистически значимое превосходство в снижении указанного показателя по сравнению с плацебо.

При проведении анализа ранжирования вероятностей (SUCRA) для каждого включенного в СМА иНГЛТ-2 быть наиболее эффективным в отношении снижения ГПН мы получили следующую последовательность. Наилучшую вероятность, 51,8% (SUCRA 84,7), продемонстрировал ипраглифлозин, ранг 1,6. За ним следовал лусеоглифлозин, с вероятностью быть наиболее эффективным среди иНГЛТ-2, равной 43% (SUCRA 81,2), ранг 1,7, за которым с большим разрывом в значении вероятности следовал эмпглифлозин (5,2%) и далее эртуглифлозин и дапаглифлозин (вероятность для обоих 0%).

Изменение массы тела

Оценка влияния терапии с использованием иНГЛТ-2 у пациентов, получающих инсулин, на изменение массы тела (кг) через 16–24 недели лечения по сравнению с исходным уровнем показала, что все пять представителей, включенных в анализ, имели статистически значимое превосходство в снижении массы тела в сравнении с плацебо. При проведении непрямого сравнения иНГЛТ-2 друг с другом только эмпглифлозин продемонстрировал статистически значимо более выраженное снижение массы тела при сравнении с ипраглифлозином ($p=0,0145$). В остальных парах сравнения ни один

Таблица 5. Результаты сетевого метаанализа. Изменение уровня глюкозы плазмы натощак (мг/дл) через 16–18 недель лечения по сравнению с исходным уровнем

	Ипраглифлозин	Лусеоглифлозин	Эртуглифлозин	Эмпглифлозин
Эмпглифлозин	6,9	5,7	-13,0	-
Эртуглифлозин	19,9	18,7	-	-
Лусеоглифлозин	1,2	-	-	-
Ипраглифлозин	-	-	-	-

Примечание. Для каждой пары указано значение разницы средних величин (MD) для параметра «изменение глюкозы плазмы натощак». Отрицательная величина указывает, что препарат в строке снижал ГПН более выражено по сравнению с препаратом в столбце. Положительная величина — на более выраженное снижение на препарате в столбце по сравнению с препаратом в строке. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия в парах.

Таблица 6. Результаты сетевого метаанализа. Изменение массы тела (кг) через 16–18 недель лечения по сравнению с исходным уровнем

	Дапаглифлозин	Ипраглифлозин	Лусеоглифлозин	Эртуглифлозин	Эмпаглифлозин
Эмпаглифлозин	0,35	-0,74	-0,51	-0,18	-
Эртуглифлозин	-0,17	-0,56	-0,33	-	
Лусеоглифлозин	0,16	-0,23	-		
Ипраглифлозин	0,39	-			
Дапаглифлозин	-				

Примечание. Для каждой пары указано значение разницы средних величин (MD) для параметра «масса тела». Отрицательная величина указывает, что препарат в строке снижал массу тела более выражено по сравнению с препаратом в столбце. Положительная величина — на более выраженное снижение на препарате в столбце по сравнению с препаратом в строке. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия в парах.

из иНГЛТ-2 не продемонстрировал значимого преимущества перед другими (табл. 6).

Результаты анализа ранжирования препаратов в отношении вероятности быть наиболее эффективным в снижении массы тела показывают, что наибольшей вероятностью и лучшим рангом в отношении этой переменной обладал эмпаглифлозин (59,2% и 1,6, соответственно). Далее следовал эртуглифлозин (вероятность быть лучшим — 24,7%, ранг — 2,2), на третьем месте был дапаглифлозин (вероятность — 14,4%, ранг — 2,9), после которого шел лусеоглифлозин (вероятность — 1,7%, ранг — 3,6).

Изменение систолического и диастолического АД (мм рт.ст.) через 16–18 недель лечения по сравнению с исходным уровнем

Только четыре из шести отобранных для данного СМА публикаций содержали данные по изменению систолического и диастолического АД к концу исследований в сравнении с исходными значениями: две публикации по эмпаглифлозину и по одной публикации по эртуглифлозину и лусеоглифлозину [12, 17, 19, 20]. Непрямое сравнение

не выявило статистически значимого превосходства какого-либо из трех иНГЛТ-2 в отношении изменения АД через 16–18 недель лечения (табл. 7). При этом все включенные в анализ иНГЛТ-2 при сравнении с плацебо демонстрировали статистически значимое снижение АД.

Изменение средней суточной дозы инсулина

Анализ динамики изменения средней суточной дозы инсулина (ЕД/мл/сут) был проведен только для трех, включенных в СМА, иНГЛТ-2, публикации по которым содержали необходимые для анализа данные: дапаглифлозин (1 публикация), эртуглифлозин (1 публикация) и лусеоглифлозин (1 публикация) [11, 17, 20]. В публикации Lingvaу, 2021 [20], нет указания о превосходстве эртуглифлозина над плацебо в отношении изменения средней дневной дозы инсулина через 18 недель лечения по сравнению с исходным уровнем. При прямом сравнении с плацебо дапаглифлозин и лусеоглифлозин продемонстрировали статистически значимое снижение суточной дозы инсулина на 1,2 и 6,3 ЕД/мл соответственно. При непрямом сравнении дапаглифлозин продемонстрировал статистически

Таблица 7. Результаты сетевого метаанализа. Изменение артериального давления через 16–18 недель лечения по сравнению с исходным уровнем

	Лусеоглифлозин	Эртуглифлозин	Эмпаглифлозин
Эмпаглифлозин	1,6	0,4	-
Эртуглифлозин	1,2	-	1,0
Лусеоглифлозин	-	-1,9	-0,9

Примечание. Для каждой пары указано значение разницы средних величин (MD) для параметра «АД». В верхне-левой части представлены данные по разнице средних величин систолического АД, в нижне-правой — диастолического. Отрицательная величина MD показывает, что препарат в строке снижал АД более выражено по сравнению с препаратом в столбце. Положительная величина — на более выраженное снижение на препарате в столбце по сравнению с препаратом в строке. Ни одна из пар сравнения не продемонстрировала статистической значимости различий в снижении систолического АД и диастолического АД.

Таблица 8. Результаты СМА. Изменение средней суточной дозы инсулина у пациентов, получающих дополнительную терапию ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

	Лусеоглифлозин	Эртуглифлозин	Дапаглифлозин
Дапаглифлозин	-5,08	-5,88	-
Эртуглифлозин	0,8	-	
Лусеоглифлозин	-		

Примечание. Для каждой пары указано значение разницы средних величин (MD) для параметра «средняя суточная дозировка инсулина». Отрицательная величина MD показывает, что препарат в строке снижал суточную дозировку инсулина более выражено по сравнению с препаратом в столбце. Положительная величина — на более выраженное снижение на препарате в столбце по сравнению с препаратом в строке. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия в парах.

Таблица 9. Результаты сетевого метаанализа. Отношение рисков развития гипогликемии при прямом и непрямом сравнении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

	Ипраглифлозин	Лусеоглифлозин	Эртуглифлозин	Эмпаглифлозин
Эмпаглифлозин	0,48	0,62	0,9	-
Эртуглифлозин	0,53	0,68	-	
Лусеоглифлозин	1,29	-		
Ипраглифлозин	-			
Плацебо	1,99	1,54	1,05	0,95

Примечание. Для каждой пары указано значение ОР для параметра «гипогликемия». Величина ОР менее единицы указывает, что препарат в строке имел меньший риск развития гипогликемии по сравнению с препаратом в столбце. Величина ОР более единицы указывает, что препарат в столбце имел больший риск развития гипогликемии по сравнению с препаратом в строке. Результаты прямых сравнений иНГЛТ-2 vs плацебо указаны в соответствующей строке. ОР более единицы указывает на повышенный риск развития гипогликемии для препарата в столбце, менее единицы — на меньший риск для препарата в столбце. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия в парах.

значимое более выраженное снижение средней суточной дозы инсулина в сравнении с лусеоглифлозином и эртуглифлозином (табл. 8).

Результаты анализа ранжирования препаратов в отношении вероятности быть более эффективным в снижении средней суточной дозы инсулина показывают, что наибольшей вероятностью и лучшим рангом в отношении этой переменной обладал дапаглифлозин (100% и 1,0 соответственно). Далее следовал лусеоглифлозин (вероятность быть более эффективным — 0,0%, ранг — 2,1), и на третьем месте был эртуглифлозин (вероятность — 0,0%, ранг — 3,1).

Анализ конечных точек по безопасности

Для непрямого сравнения иНГЛТ-2 в отношении частоты развития основных событий, входящих в состав конечных точек безопасности, было включено пять идентифицированных публикаций, предоставляющих необходимые данные для проведения СМА [11, 17–20]. Одна публикация не была включена в не прямой сравнительный анализ по конечным точкам безопасности по причине того, что имеющиеся в ней данные по частоте развития событий безопасности относятся к 52 неделе исследования, что соответствовало периоду открытого приема эмпаглифлозина во всех группах, включая группу плацебо [10]. Также одна статья, описывающая эффективность и безопасность использования дапаглифлозина в популяции интереса, была исключена из СМА, оценивающего частоту развития гипогликемий между представителями класса иНГЛТ-2, по причине предоставления данных по этой точке безопасности только к 48 неделе исследования, что превышало исходно заданный горизонт наблюдения в 16–24 неделе [11].

Гипогликемия

При проведении прямого и непрямого сравнения частоты возникновения гипогликемии данный показатель оценивался как количество пациентов с хотя бы одним установленным эпизодом гипогликемии. В результате СМА данных было показано, что только ипраглифлозин при сравнении с группой плацебо повышал риск развития гипогликемии (отношение рисков (ОР) 1,99, 95% ДИ от 1,15 до 3,45), в то время как для остальных иНГЛТ-2 не получено статистически значимой разницы в риске развития гипогликемии по сравнению с плацебо (табл. 9). При не прямом сравнении иНГЛТ-2 друг с другом в отношении данной

переменной показано, что риск гипогликемии на эмпаглифлозине (ОР=0,48, 95% ДИ от 0,24 до 0,96) и эртуглифлозине (ОР=0,53, 95% ДИ от 0,30 до 0,95) был значимо ниже такого на терапии ипраглифлозином. Риск развития гипогликемии на лусеоглифлозине значимо не отличался от такого ни в сравнении с группой плацебо, ни при сравнении с другими иНГЛТ-2 (табл. 9).

При выполнении SUCRA анализа, позволяющего ранжировать сравниваемые иНГЛТ-2 по данному параметру безопасности, в числе наименее безопасных первое место занимает ипраглифлозин (SUCRA 0,92), а наиболее безопасным в отношении гипогликемии стал эмпаглифлозин с величиной SUCRA, равной 0,22. Для лусеоглифлозина величина ранжирования составила 0,72.

Гиповолемия

В данный анализ были включены три публикации, содержащие необходимые для сравнительного анализа данные по частоте развития гиповолемий в обозначенных исследованиях: по эртуглифлозину, ипраглифлозину и лусеоглифлозину — по одной публикации [17, 18, 20]. Ни для одного из сравниваемых в рамках этого анализа препаратов не установлено значимых различий по риску развития гиповолемии — ни при сравнении с плацебо, ни при проведении сетевого непрямого сравнения друг с другом (табл. 10).

Инфекция мочевыводящих путей и генитальные инфекции

Прямой и не прямой сравнительные анализы проведены для четырех иНГЛТ-2, для которых были доступны данные по частоте развития урогенитальных инфекций в публикациях: дапаглифлозин, ипраглифлозин, лусеоглифлозин, эртуглифлозин [11, 17, 18, 20]. В отношении риска развития инфекций мочевыводящих путей не установлено значимых различий ни для одного из сравниваемых в рамках этого анализа препаратов — ни при сравнении между собой (табл. 11), ни в сравнении с плацебо. Напротив, для генитальных инфекций дапаглифлозин статистически значимо повышал риск развития данного рода осложнений почти в четыре раза по сравнению с плацебо (ОР=3,95, 95% ДИ от 1,35 до 11,53), тогда как для других представителей класса, включенных в анализ, разница в частоте генитальных инфекций в сравнении с плацебо не была значимой. Более того, ни один из четырех иНГЛТ-2 не продемонстрировал значимую

Таблица 10. Результаты сетевого метаанализа. Отношение рисков при прямом и непрямом сравнении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в отношении риска развития гиповолемии

	Ипраглифлозин	Лусеоглифлозин	Эртуглифлозин
Эртуглифлозин	0,7	0,43	-
Лусеоглифлозин	1,64	-	
Ипраглифлозин	-		
Плацебо	1,99	3,26	1,4

Примечание. Для каждой пары указано значение ОР для параметра «гиповолемия». Для непрямого сравнения: величина ОР менее единицы указывает, что препарат в строке имел меньший риск развития гиповолемии по сравнению с препаратом в столбце. Величина ОР более единицы указывает, что препарат в столбце имел меньший риск развития гиповолемии по сравнению с препаратом в строке. Результаты прямых сравнений иНГЛТ-2 vs плацебо указаны в соответствующей строке: ОР более единицы указывает на повышенный риск развития гиповолемии для препарата в столбце, менее единицы — на меньший риск для препарата в столбце. Не отмечено статистически значимых различий между парами и при сравнении с плацебо.

Таблица 11. Результаты сетевого метаанализа. Отношение рисков при непрямом сравнении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в отношении риска развития генитальных инфекций и инфекций мочевыводящих путей

	Дапаглифлозин	Ипраглифлозин	Лусеоглифлозин	Эртуглифлозин
Эртуглифлозин	2,71	2,56	5,26	-
Лусеоглифлозин	0,51	0,47	-	0,95
Ипраглифлозин	1,07	-	0,56	0,53
Дапаглифлозин	-	1,88	1,06	1,01

Примечание. В верхне-левой части отражены ОР по параметру «инфекции мочевыводящих путей», в нижне-правой — по «генитальным инфекциям». Величина ОР менее единицы указывает, что препарат в столбце имел меньший риск развития инфекций по сравнению с препаратом в строке. Величина ОР более единицы указывает, что препарат в столбце имел больший риск развития инфекций по сравнению с препаратом в строке. Не отмечено статистически значимых различий между парами.

разницу в отношении риска генитальных инфекций при непрямом сравнении друг с другом (табл. 11).

Согласно ранжированию препаратов по убыванию величины SUCRA, эртуглифлозин получил лучшую оценку безопасности (SUCRA 0,16) в отношении риска развития инфекций мочевыводящих путей, тогда как наилучшая оценка по безопасности в отношении генитальных инфекций в популяции пациентов с СД2, получающих иНГЛТ-2 в добавление к ИТ, наблюдалась у лусеоглифлозина (SUCRA 0,55).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данный СМА были включены результаты РКИ с участием пациентов с диагнозом СД2, которые не достигали контроля гликемии на терапии инсулином и требовали интенсификации терапии. В качестве требуемой дополнительной к инсулину сахароснижающей терапии пациенты получали иНГЛТ-2. Спецификой указанного СМА явилось то, что в него вошли только результаты, продемонстрированные для наименьших дозировок иНГЛТ-2: ипраглифлозин 50 мг, лусеоглифлозин 2,5 мг, дапаглифлозин 5 мг, эмпаглифлозин 10 мг, эртуглифлозин 5 мг. Обоснованием такого подхода явился тот факт, что данные по применению лусеоглифлозина в указанной популяции получены в подавляющем большинстве случаев в РКИ, в которых исследовалась наименьшая его дозировка 2,5 мг.

Основные результаты данного СМА продемонстрировали отсутствие значимой разницы между большинством пар непрямого сравнения иНГЛТ-2 друг с другом по влиянию на снижение HbA_{1c} в популяции пациентов с СД2, получающих ИТ. Только для пары «лусеоглифлозин-дапа-

глифлозин» первый снижал значимо более выражено указанный показатель на 0,63% в сравнении со вторым иНГЛТ-2. Указанная разница в пользу лусеоглифлозина, на наш взгляд, может быть объяснена отличиями в исходных характеристиках пациентов, включенных в исследования, вошедшие в СМА. Пациенты в исследовании с дапаглифлозином были более пожилыми (средний возраст 59,3 vs 57,4 года) и с большей длительностью СД (средняя продолжительность СД 13,1 vs 11,7 года) по сравнению с пациентами, в исследовании с лусеоглифлозином. Пациенты в исследовании DAPA 006, вошедшего в данный анализ, имели более выраженные исходные нарушения гликемии по сравнению с популяцией в исследовании с лусеоглифлозином, о чем свидетельствует большая исходная величина ГПН (185,0 vs 165,7 мг/дл). Также пациенты исследования с дапаглифлозином исходно требовали большей суточной дозировки инсулина по сравнению с пациентами в исследовании с лусеоглифлозином (77,0 vs 17,5 ЕД/мл/сут) [11, 17]. Однако приведенные различия не были проверены на предмет статистической значимости, поэтому должны интерпретироваться с осторожностью, также принимая во внимание, что в реальной клинической практике дапаглифлозин чаще назначается в дозировке 10 мг в сутки, а в данный СМА включались работы на наименьших дозах иНГЛТ-2 по причинам, указанным выше. В целом, по влиянию на HbA_{1c} результаты нашего СМА согласуются с результатами ранее проведенных СМА, сравнивающих различные иНГЛТ-2 по влиянию на параметры гликемического контроля. Так, в проведенном Shyangdan DS и соавт. СМА было показано, что, как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с метформином, антигипергликемический эффект иНГЛТ-2 был сопоставим для большинства

пар сравнения, кроме канаглифлозина, продемонстрировавшего значимо более выраженное снижение HbA_{1c} в сравнении с другими иНГЛТ-2 [21]. Данные, полученные в проведенном нами СМА, в совокупности с приведенными здесь результатами СМА Shyangdan DS и соавт., обогащают наше понимание того, что по влиянию на гипергликемию и, в частности, на такой ее показатель, как уровень HbA_{1c} , подавляющее большинство представителей иНГЛТ2 сопоставимы между собой. Что касается полученных результатов в отношении снижения ГПН при сравнении иНГЛТ-2 между собой, то показано, что эртуглифлозин статистически значимо хуже снижал этот показатель при сравнении с лусеоглифлозином (разница средних величин (MD) 18,7 (7,2) мг/дл, $p=0,0093$), эмпаглифлозином (MD 13,0 (5,8) мг/дл, $p=0,025$) и ипраглифлозином (MD 19,9 (7,1) мг/дл, $p=0,0049$). Остальные иНГЛТ-2 при сравнении между собой продемонстрировали сопоставимые результаты по влиянию на этот показатель при добавлении к ИТ.

Нам представляется важным получение сравнительных данных разных представителей иНГЛТ-2 по влиянию на параметры гликемии у пациентов с СД2, получающих ИТ, ввиду того, что такие пациенты представляют собой уязвимую популяцию пациентов с увеличивающимися рисками развития неблагоприятных СС событий по мере увеличения времени нахождения на ИТ и суточной дозы, необходимой для достижения и удержания адекватных показателей гликемии. Совершенно очевидно, что управление гипергликемией, согласно результатам целого ряда вышедших недавно работ, является крайне важным предиктором развития неблагоприятных СС событий у пациентов с СД2 [22, 23]. Так, в ряде работ, основанных на результатах исследований по СС исходам (CVOT), было показано, что между величиной HbA_{1c} и риском развития неблагоприятных СС событий существует прямая зависимость, и, что чем лучше контролировалась гликемия и более выражено было снижение HbA_{1c} в указанных исследованиях, тем более выраженным в итоге было снижение риска развития неблагоприятных СС событий [24, 25]. Обозначенные выводы вторят результатам хорошо всем известного анализа, выполненного на базе данных исследования UKPDS, говорящего о том, что снижение HbA_{1c} на каждый 1% позволяет добиться значимого снижения риска развития смерти, связанной с диабетом, на 21%, развития инфаркта миокарда или инсульта — на 14% и 12% соответственно [23]. В то же время иНГЛТ-2 влияют на множество СС факторов риска за пределами уровня глюкозы: АД, масса тела, висцеральный жир, гиперинсулинемия, жесткость сосудов, альбуминурия, уровень циркулирующей мочевой кислоты. Несомненно, контроль глюкозы остается краеугольным камнем в лечении СД. В то же время следует отметить, что эффекты иНГЛТ-2 на СС события во многом опосредованы не только уменьшением степени гипергликемии, но и механизмами, не связанными с прямым антигипергликемическим эффектом [26]. По этой причине мы провели сравнительный анализ влияния иНГЛТ-2 на такие хорошо всем известные факторы СС риска, как АД и масса тела. Результаты указанного анализа говорят о сопоставимости размера эффекта по снижению как АД, так и массы тела различных иНГЛТ-2. В отсутствие исследований по влиянию на СС исходы как для лусеоглифло-

зина, так и для ипраглифлозина, сравнение действия различных иНГЛТ-2 на гликемические параметры и другие факторы риска СС осложнений представляется нам оправданным.

Что касается полученных в данном СМА данных, позволяющих сравнить между собой различные представители класса иНГЛТ-2 в отношении основных событий безопасности, то мы увидели, что риск возникновения клинически значимой гипогликемии был сопоставим между всеми включенными в анализ иНГЛТ-2, кроме ипраглифлозина, применение которого сопровождалось статистически значимым повышением риска возникновения гипогликемии при добавлении к инсулину почти в 2 раза по сравнению с плацебо. Указанные находки в целом согласуются с результатами другого СМА по безопасности различных представителей класса иНГЛТ-2, опубликованного в 2023 г. и выполненного Li CX и соавт., в котором также показано, что эмпаглифлозин, дапаглифлозин и эртуглифлозин при сравнении с плацебо не вызывали значимого увеличения развития случаев клинически значимой гипогликемии [27]. При непрямом сравнении между собой в рамках нашего СМА было показано, что терапия эмпаглифлозином и эртуглифлозином сопровождалась значимым снижением риска развития гипогликемии по сравнению с ипраглифлозином, тогда как для лусеоглифлозина различия в сравнении с другими иНГЛТ-2 не были статистически значимыми. В отношении риска развития мочеполовых инфекций находки нашего СМА сопоставимы с уже упомянутой выше работой. Наш анализ показал более чем 3-кратное значимое повышение риска развития генитальных инфекций при приеме дапаглифлозина в сравнении с плацебо, тогда как в СМА, выполненном Li CX и соавт., терапия дапаглифлозином также сопровождалась значимым увеличением риска развития указанного осложнения (ОР 7,08, 95% ДИ от 3,48 до 16,30). Важно подчеркнуть, что при сопоставимости иНГЛТ-2 между собой в отношении инфекций мочеполового тракта, при проведении анализа ранжирования по вероятности быть наименее или наиболее безопасным в отношении указанного параметра, лусеоглифлозин продемонстрировал наилучшее значение SUCRA, равное 0,55, что указывает на то, что, при прочих равных, лусеоглифлозин характеризуется наибольшей вероятностью быть наименее опасным среди проанализированных иНГЛТ-2 в отношении генитальных инфекций. Отсутствие значимого увеличения риска развития урогенитальных инфекций для лусеоглифлозина и ипраглифлозина, по результатам данного СМА, было также продемонстрировано в ранее уже упомянутом СМА, выполненном Li CX и соавт. [27].

Ограничения данного сетевого метаанализа

Проведенный нами СМА имеет ряд ограничений. Число публикаций для включения в сравнительный анализ ограничено теми из них, которые предоставляли данные согласно исходно заданным характеристикам. В первую очередь это продолжительность фазы ослепления от 16 до 24 недель, и второе — наличие в работах данных, позволяющих оценить эффективность и безопасность малых дозировок иНГЛТ-2, используемых в рукавах интервенции. Другим ограничением является невозможность проведения статистической оценки гетерогенности

полученных нами результатов, что обусловлено отсутствием замкнутых петель сравнения препаратов между собой. Еще одним ограничением является то, что по ряду параметров не все публикации и отраженные в них данные могли быть учтены, так как в некоторых случаях мы столкнулись с неполноценным репортированием в статьях по некоторым конечным точкам, в частности по частоте возникновения и характере гипогликемий. Другим условным ограничением нашего СМА является то, что половина включенных публикаций содержит результаты, полученные в исследованиях на японской популяции, что обусловлено проведением данных РКИ для лусеоглифлозина и ипраглифлозина только на территории Японии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного СМА демонстрируют в целом сопоставимую между собой антигипергликемическую эффективность ингибиторов НГЛТ-2 в популяции пациентов с СД2, получавших ИТ и потребовавших интенсификации терапии. Все представители класса при непрямом сравнении демонстрировали сопоставимое положительное влияние на снижение массы тела и АД. Согласно результатам СМА, ипраглифлозин, в отличие от других иНГЛТ-2, вызывал значимое увеличение риска развития гипогликемии как при сравнении с плацебо, так и при непрямом сравнении с другими иНГЛТ-2. В данном исследовании дапаглифлозин продемонстрировал значимое повышение риска развития урогенитальных инфекций по сравнению с плацебо. При непрямом сравнении риск развития урогенитальных и мочеполовых

инфекций был сопоставим между иНГЛТ-2, вошедшими в сравнительный анализ. Таким образом, можно сделать вывод об отсутствии значимых различий между иНГЛТ-2 в их клинической антигипергликемической, метаболической и гемодинамической эффективности в обозначенной популяции пациентов с СД2, получающих ИТ. Терапия большинством представителей класса в добавление к инсулину хорошо переносится и не характеризуется значимым увеличением рисков развития тяжелой гипогликемии и других нежелательных реакций, связанных с их приемом. Проведенный СМА продемонстрировал влияние иНГЛТ-2 на возможность снижения суточной дозы ИТ, что может рассматриваться в качестве эффективной альтернативы дальнейшей эскалации дозы инсулина.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке компании АО «Сервье» (Россия).

БК и ЕЕ являются штатными сотрудниками медицинского отдела АО «Сервье» (Россия).

Участие авторов. Шестакова М.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение важных правок; Галстян Г.Р. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение важных правок; Квасников Б.Б. — написание статьи, получение и анализ данных; Ерина Е.Э. — написание статьи, получение и анализ данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., 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. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633–644. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
3. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813–20. doi: <https://doi.org/10.1038/414813a>
4. Khunti K, Gomes MB, Pocock S, et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):427–437. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13088>
5. Генри Кроненберг и соавт. Эндокринология по Вильямсу. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена; перевод с англ. / Под ред. И.И. Дедова и Г.А. Мельниченко. — М.: Рид Элсивер. 2010 г. [Kronenberg G et al. *Endokrinologiya po Vil'yamsu. Sakharnyi diabet i narusheniya uglevodnogo obmena; perevod s angl.* Dedov II and Mel'nichenko GA, editors. Moscow: Elsevier; 2010. (In Russ.)]
6. Stoekenbroek RM, Rensing KL, Bernelot Moens SJ, et al. High daily insulin exposure in patients with type 2 diabetes is associated with increased risk of cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2015;240:318–323. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.040>
7. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b4909; doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b4909>
8. Colayco DC, Niu F, McCombs JS, Cheetham TC. A1C and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a nested case-control study. *Diabetes Care*. 2011;34:77–83. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1318>
9. Gamble JM, Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:47–53. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01125.x>
10. Margolis DJ, Hoffstad O, Strom BL. Association between serious ischemic cardiac outcomes and medications used to treat diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(8):753–759. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.1630>
11. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156(6):405–415. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00003>
12. Sone H, Kaneko T, Shiki K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(3):417–426. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13909>
13. Shim SR, Kim SJ, Lee J, Rucker G. Network meta-analysis: application and practice using R software. *Epidemiol Health*. 2019;41:e2019013. doi: <https://doi.org/10.4178/epih.e2019013>
14. Balduzzi S, Rucker G, Nikolakopoulou A, et al. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. *J Stat Softw*. 2023;106(2). doi: <https://doi.org/10.18637/jss.v106.i02>

15. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev.* 2017;6(1):79. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0473-z>
16. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Cochrane Training. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-13#section-13-3-5-2>
17. Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, et al. Efficacy and safety of luseogliflozin added to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: a multicenter, 52-week, clinical study with a 16-week, double-blind period and a 36-week, open-label period. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(6):981-994. doi: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1441816>
18. Ishihara H, Yamaguchi S, Nakao I, Okitsu A, Asahina S. Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (OLITE): a multi-centre, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(12):1207-1216. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12745>
19. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(10):936-948. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12503>
20. Lingvay I, Greenberg M, Gallo S, Shi H, Liu J, Gantz I. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substudy. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(7):1640-1651. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14385>
21. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(2):e009417. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009417>
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-53. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
23. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):405-412. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>
24. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>
25. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Glycemic Control, Preexisting Cardiovascular Disease, and Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review With Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials and Intensive Glucose Control Trials. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(12):e012356. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012356>
26. Ali A, Bain S, Hicks D, et al. SGLT2 Inhibitors: Cardiovascular Benefits Beyond HbA1c-Translating Evidence into Practice [published correction appears in *Diabetes Ther.* 2019 Oct;10(5):1623-1624. doi: 10.1007/s13300-019-0670-y]. *Diabetes Ther.* 2019 Oct;10(5):1595-1622. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0657-8>
27. Li CX, Liu LY, Zhang CX, et al. Comparative safety of different sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1238399. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1238399>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ерина Екатерина Эдуардовна**, медицинский менеджер [**Ekaterina E. Erina**]; адрес: Россия, 125196, Москва, ул. Лесная, 7 [address: 7 Lesnaya street, 125196 Moscow; Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0815>

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>; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.marina@endocrincentr.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

Квасников Борис Борисович, руководитель [Boris B. Kvasnikov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0806-7061>; e-mail: boris.kvasnikov@servier.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Галстян Г.Р., Квасников Б.Б., Ерина Е.Э. Эффективность и безопасность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в качестве дополнительной терапии к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Результаты сетевого метаанализа // *Сахарный диабет.* — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 543-554. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13244>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Galstyan GR, Kvasnikov BB, Erina EE. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on insulin: a network meta-analysis. *Diabetes Mellitus.* 2024;27(6):543-554. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13244>

СИСТЕМА ПОМОЩИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ НА БАЗЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ НАСТРОЙКИ ПАРАМЕТРОВ ИНСУЛИНОВОЙ ПОМПЫ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© Д.Н. Лаптев, Д.Ю. Сорокин*

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

ОБОСНОВАНИЕ. Общепринятые рекомендации по первичной настройке инсулиновой помпы в настоящее время не определены, поэтому данный процесс во многом носит субъективный характер и зависит от личного опыта и умения врача работать с инсулиновыми помпами.

ЦЕЛЬ. Разработка системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР), определяющей первичные настройки инсулиновой помпы, которые имели бы удовлетворительную согласованность с экспертным мнением врачей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Модель разработана на основании данных от 2850 детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1), которых перевели на непрерывную подкожную инфузию инсулина, включая возраст, вес, суточную потребность в инсулине, HbA_{1c} . В основе модели лежит нейронная сеть.

Проводилась проспективная оценка согласованности рекомендаций СППВР и врача на 35 пакетах данных детей с СД1 (медиана возраста 9,3 года [6,4; 11,5]). Использовались 4 степени согласованности: полная согласованность, когда врач согласился с предложенными программой рекомендациями; частичная согласованность, когда врач не согласился с предложенными программой рекомендациями, но разница между врачебными рекомендациями и рекомендациями СППВР была в диапазоне $\pm 15\%$; полная несогласованность — разница была более $\pm 15\%$; допустимая согласованность — сумма полной и частичной согласованности. Нулевая гипотеза — не существует разницы в согласованности/несогласованности между врачами и СППВР.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота полной согласованности между СППВР и рекомендациями врача по инициации помповой инсулинотерапии составляет 29,8–43,8%, а полной несогласованности — 33,7–41,1%. Допустимая согласованность составила 58,9–66,3%. Значимых различий в медианных показателях параметров инсулиновой помпы между СППВР и врачами относительно исходных значений нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты соответствуют ранее проведенным исследованиям. Алгоритм демонстрирует приемлемую производительность, а СППВР — сопоставимость рекомендаций по сравнению с мнением врачей-экспертов, без значимых отклонений между различными параметрами.

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

NEURAL NETWORK BASED CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEM FOR THE CALCULATION OF THE INITIAL CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION SETTINGS

© Dmitry N. Laptev, Daniil Y. Sorokin*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian

BACKGROUND: Despite existing recommendations for the initial calculation of insulin pump settings, the process is largely subjective and depends on the physician's personal experience.

AIM: Development of a clinical decision support system (CDSS) that determines the initial settings of the insulin pump, which would have satisfactory agreement with the expert opinion of physicians.

MATERIALS AND METHODS: Neural network model developed using data (continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) settings, age, weight, total daily dose, and HbA_{1c}) from 2850 children with T1D who were switched to CSII and achieved optimal glycemic control according to glucose levels. CDSS utilizing the model implemented as a computer program in Python. A prospective assessment of the agreement between the recommendations of the CDSS and the physician conducted on 35 data sets of children with T1D (median age 9.3 years [6.4, 11.5]), and 840 points for decisions were analyzed. 4 degrees of agreement were used: complete consistency, when the physicians agreed with the CDSS recommendations; partial consistency, when the physicians didn't agree with the CDSS recommendations, but the difference was in the range of $\pm 15\%$; complete inconsistency — the difference more than $\pm 15\%$; acceptable consistency is the sum of full and partial consistency ($\pm 15\%$ error is clinically acceptable). The null hypothesis of the study was the absence of difference in consistency/inconsistency between physicians and the CDSS.

RESULTS: The frequency of full consistency between CDSS and physician recommendations for initiating insulin pump therapy is 29.8–43.8%, and inconsistency is 33.7–41.1%. Acceptable consistency is 58.9–66.3%. There were no significant differences in mean insulin pump parameters between CDSS and physicians.



CONCLUSION: The results obtained are consistent with previous studies. Proposed model demonstrates acceptable performance regarding initial CSII settings, without significant deviations between various parameters.

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

ОБОСНОВАНИЕ

Лечение сахарного диабета 1 типа (СД1) является многофакторным процессом, один из основных компонентов которого — инсулинотерапия. При установке диагноза СД1 инициируют интенсифицированную базис-болюсную схему инсулинотерапии, которая включает в себя использование двух инсулинов — короткого (болюсный) и длительного (базальный) действия. В дальнейшем, по мере адаптации пациента к своему заболеванию, осуществляется перевод пациента на непрерывную подкожную инфузию инсулина (НПИИ) с помощью инсулиновой помпы. Процесс перевода на помповую инсулинотерапию происходит, как правило, в условиях стационарного лечения и включает в себя первичную настройку параметров инсулиновой помпы с последующим подбором доз согласно гликемическому профилю, а также обучение пациента основам помповой инсулинотерапии. Общепринятые рекомендации по первичной настройке инсулиновой помпы в настоящее время не определены, поэтому данный процесс во многом носит субъективный характер и зависит от личного опыта и умения врача работать с инсулиновыми помпами. Основным показателем, используемым для расчета настроек инсулиновой помпы, является суточная доза инсулина (СДИ) [1, 2], в то же время и другие индивидуальные и клинические показатели пациента, как и время суток [3], могут влиять на потребность в инсулине, однако в реальной практике они чаще всего не учитываются. Учитывая данные сложности актуальным является разработка алгоритма первичной настройки инсулиновой помпы, в основе которой будут лежать машинные методы обучения, и оценка степени согласованности генерируемых ею настроек с экспертным мнением врачей.

Нейронные сети, как подкласс машинного обучения, уже давно положительно зарекомендовали себя в медицине для решения комплексных медицинских задач. Искусственные нейронные сети (НС) представляют собой адаптивные и вычислительные функции, которые имитируют структуру и поведение нейронов центральной нервной системы человека [4]. НС могут быть обучены различать и классифицировать сложные закономерности с помощью итеративного процесса обучения. После надлежащего обучения НС могут прогнозировать с большей точностью, чем традиционные статистические модели. Благодаря своей способности выявлять многогранные нелинейные отношения между предикторами и исходами, НС нашли эффективное применение в системах поддержки принятия врачебных решений (СППВР) [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования являлась разработка СППВР, определяющей первичные настройки инсулиновой помпы, которые имели бы удовлетворительную согласованность с экспертным мнением врачей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены два исследования.

I. Разработка математической модели по первичной настройке инсулиновой помпы

Место и время проведения исследования

Место проведения. Детское отделение СД ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Сбор данных для машинного обучения проводился с 2020 г. по май 2023 г., разработка математической модели осуществлена в мае 2023 г.

Исследуемые популяции

Популяция: дети с СД1 на помповой инсулинотерапии.

Критерии включения:

- 1) дети обоих полов;
- 2) возраст от 1 до 18 лет;
- 3) СД1 (E10 Инсулинозависимый сахарный диабет);
- 4) использование НПИИ.

Критерии исключения:

- 1) клинически значимые, острые заболевания сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови;
- 2) инсулинотерапия путем множественных инъекций инсулина в течение более 14 дней за последний месяц;
- 3) системная терапия препаратами глюкокортикоидов;
- 4) наличие в анамнезе эмоциональных, поведенческих или других расстройств, которые могут помешать контролю СД и участию в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Способ формирования выборки — сплошной.

Дизайн исследования

Дизайн исследования: проспективное.

Математические методы и программные продукты

Для разработки модели был проведен ретроспективный анализ клинических данных и настроек инсулиновой помпы пациентов с СД1 в возрасте от 0 до 18 лет, проходивших стационарное лечение в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и находящиеся на помповой инсулинотерапии независимо от длительности заболевания и длительности использования помпы. Регистрация настроек инсулиновой помпы происходила на момент выписки пациента из стационара, что также соответствовало завершению коррекции инсулинотерапии.

Для построения модели и оценки ее качества, общая выборка случайным образом разделена на тренировочную и тестовую в соотношении 90%:10%. При обучении НС тренировочная выборка была также случайным образом разделена на непосредственно тренировочную и валидационную в соотношении 90%:10%.

Предикторы и прогнозируемые показатели

В качестве предикторов были отобраны клинические и антропометрические показатели, которые могут значимо влиять на настройки инсулиновой помпы, по данным ранее проведенных исследований [1, 2, 6] и в то же время быть доступны врачу при переводе пациента на помповую инсулинотерапию: паспортный возраст (года), гликированный гемоглобин (HbA_{1c} %), масса тела (кг), СДИ (Ед/сут). Прогнозируемыми, выходными показателями были почасовые настройки (за каждый час суток, всего 24 настройки за сутки для каждого параметра) базального профиля, углеводного коэффициента (УК) и коэффициента чувствительности к инсулину (ЧИ).

Подготовка данных

Для достижения максимальной производительности и более простой реализации модели в исходном массиве данных было предварительно проведено:

- удаление дубликатов и выбросов, если наблюдение в 1,5 раза превышает межквартильный размах, превышающий третий квартиль (Q3), или в 1,5 раза превышает межквартильный размах, меньше первого квартиля (Q1);
- исключение из анализа случаев с более чем 15% отсутствующих значений (менее 85% данных доступны);
- приведение числовых значений переменных к одинаковой области их измерения с использованием алгоритма максимального абсолютного масштабирования, который масштабирует данные до максимального значения: $x_{scaled} = x / \max(x)$, где x значение признака;
- подстановка (замена) отсутствующих значений (для случаев с менее чем 15% отсутствующих данных) используя метод k -ближайших соседей (kNN) с евклидовым расстоянием $k = \sqrt{N}$, где N размер выборки;
- отбор наиболее значимых признаков.

Реализация искусственной нейронной сети

НС представляет собой абстракцию структуры человеческого мозга и пытается имитировать ее работу [7]. НС состоит из одного входного и выходного слоя, а также одного или нескольких скрытых слоев.

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

В этом исследовании, с использованием открытой библиотеки Scikit-learn 1.2.2 [8] на языке программирования Python 3.10.2, была реализована НС прямого пространства — многослойный перцептрон.

В качестве функции активации нейронов скрытых слоев использовалась функция ReLu (rectified linear unit). Для коррекции весов нейронов НС при обучении моде-

ли использовался оптимизированный метод стохастического градиентного спуска Adam – ADAptive Momentum [9]. В качестве функции потерь использовался расчет среднеквадратичной ошибки.

Гиперпараметры НС подбирались эмпирически до получения наилучшей конфигурации НС, с учетом оптимальной скорости обучения и производительности. Для сравнения различных конфигураций использовалась оценка коэффициента детерминации (R^2) предсказания.

Система помощи принятия врачебных решений (СППВР)

СППВР реализована на языке программирования Python 3.10.2 с использованием открытой библиотеки (фреймворка) Dash Open Source 2.10.0 (<https://dash.plotly.com/>).

II. Оценка согласованности рекомендаций СППВР с экспертным мнением врачей

Место и время проведения исследования

Место проведения. Детское отделение СД ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. С июня по сентябрь 2023 г.

Исследуемые популяции

Популяция: дети с СД1, переходящие с терапии множественными инъекциями инсулина (МИИ) на НПИИ.

Критерии включения:

- дети обоих полов;
- возраст от 1 до 18 лет;
- СД1 (E10 Инсулинозависимый сахарный диабет);
- использование МИИ.

Критерии исключения:

- клинически значимые, острые заболевания сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови;
- системная терапия препаратами глюкокортикоидов;
- наличие в анамнезе эмоциональных, поведенческих или других расстройств, которые могут помешать контролю сахарного диабета и участию в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Способ формирования выборки — сплошной.

Дизайн исследования

Дизайн исследования: одномоментное.

Оценка согласованности предсказанного результата

На базе детского отделения СД ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России была проведена оценка согласованности предложенных первичных настроек инсулиновой помпы между СППВР и врачами. Оценку проводили у пациентов, которых переводили с терапии множественными инъекциями инсулина (МИИ) на НПИИ, всего 35 пациентов. Осуществлялась оценка согласованности почасовых настроек — по 24 точки для базального профиля, УК и ЧИ — всего 72 точки сравнения в каждом пакете. Общее количество точек сравнения составило 2520.

В начале были получены рекомендации СППВР, которые были направлены на рассмотрение лечащему врачу с последующей их частичной или полной коррекцией, при необходимости. Всего в исследовании приняло участие 7 детских эндокринологов детского отделения СД ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Каждый из лечащих врачей имеет большой опыт в переводе и настройке помповой инсулинотерапии.

В целях исследования было определено 3 степени согласованности: 1-я степень — полная согласованность, когда врач согласился с предложенными программой рекомендациями; 2-я степень — частичная согласованность, когда врач не согласился с предложенными программой рекомендациями, но разница между врачебными рекомендациями и рекомендациями СППВР была в диапазоне $\pm 15\%$; 3-я степень — полная несогласованность, когда врач не согласился с предложенными программой рекомендациями и разница между врачебными рекомендациями и рекомендациями СППВР была более $\pm 15\%$.

Разница в $\pm 15\%$ между врачебными рекомендациями и рекомендациями СППВР является клинически допустимой, поэтому мы ввели такое понятие, как допустимая согласованность, которая отражает сумму полной и частичной согласованности.

Статистический анализ

Для оценки значимости связи предикторов с настройками инсулиновой помпы использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA.

При оценке согласованности между рекомендациями СППВР и врачебными рекомендациями размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка проводилась в Python 3.10.2 с использованием открытых библиотек: statsmodels 0.13.2 (Seabold, Skipper, and Josef Perktold. "statsmodels: Econometric and statistical modeling with python." Proceedings of the 9th Python in Science Conference. 2010), SciPy 1.9.1 (<https://scipy.org/>). Совокупности количественных показателей, описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Различия между количественными признаками в зависимых выборках оценивалось с помощью критерия Уилкоксона, в независимых выборках — с помощью критерия Манна–Уитни. Нулевая гипотеза заключалась в том, что не существует различия в согласованности/ несогласованности между врачами и СППВР, поэтому любое значимое значение P ($p < 0,05$) указывало на наличие значительной разницы между ре-

комендациями врачей и СППВР, что указывало на меньшую эффективность модели.

Этическая экспертиза

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

I. Математическая модель по первичной настройке инсулиновой помпы

Характеристика участников при разработке математической модели

После исключения не соответствующих и/или неполных записей (более 15% отсутствующих значений), итоговая выборка составила 2850 пациентов. Из общей выборки выделена тренировочная (90% случаев — 2565 пациентов) и тестовая (10% случаев — 285 пациентов) выборки.

Характеристики выборок пациентов, данные которых использованы для обучения и тестирования модели представлены в табл. 1.

Предикторы

Отобранные признаки (возраст, вес, HbA_{1c} , СДИ) статистически значимо ($p < 0,001$) влияли на практически все почасовые параметры помповой инсулинотерапии, за исключением показателя HbA_{1c} , который значимо не был связан с УК в первый ($p = 0,107$) и второй ($p = 0,023$) час ночи. Однако учитывая, что показатель HbA_{1c} значимо влиял на другие параметры помповой терапии, в дальнейшем все предикторы были использованы для построения различных конфигураций НС.

Настройка и оценка производительности нейронных сетей

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

Таблица 1. Клиническая характеристика общей, тренировочной и тестовой выборок пациентов

	Вся выборка	Тренировочная выборка	Тестовая выборка	Уровень p
n	2850	2565	285	
Возраст (годы)	11,1 (7,5–14,3)	11,1 (7,5–14,3)	10,8 (8–14)	0,573
Вес (кг)	38 (25–54,7)	38 (25–55)	36,2 (26–52,7)	0,559
HbA_{1c} (%)	7,8 (7–8,7)	7,8 (7–8,7)	8 (7,2–8,8)	0,118
СДИ (Ед)	30 (18–45)	30 (18–45)	30 (19,9–45)	0,935

Примечание. Данные представлены в виде: среднее значение (SD); СДИ — суточная доза инсулина.

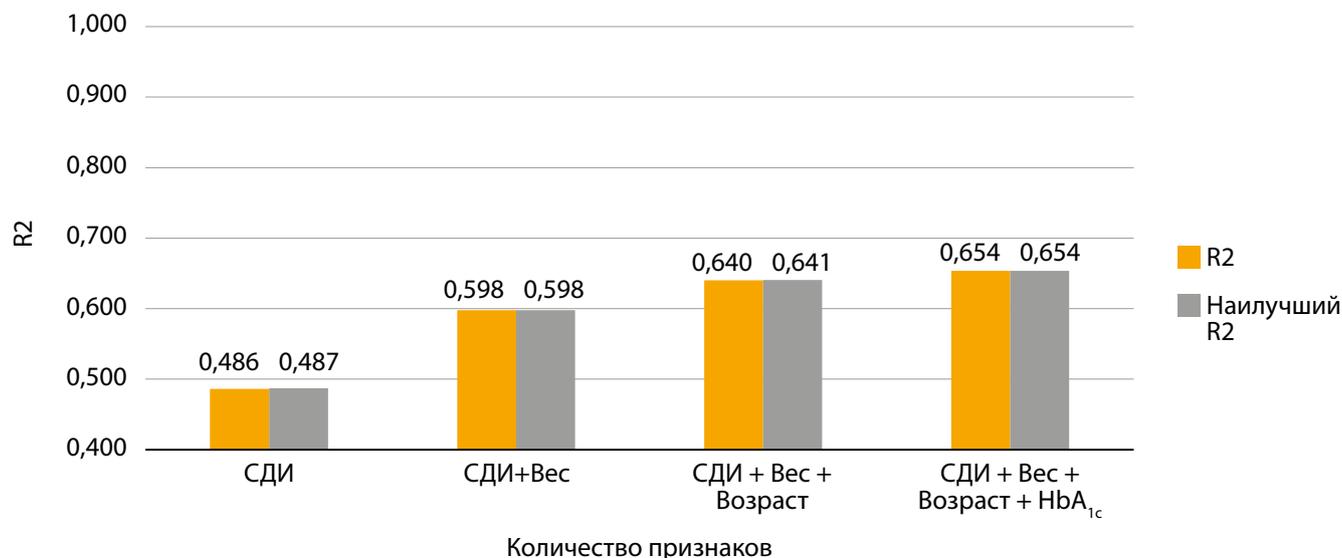


Рисунок 1. Коэффициент детерминации R2 модели, полученный на валидационной выборке в зависимости от количества предикторов в процессе их последовательного добавления по убыванию статистической величины.

Примечание. СДИ — суточная доза инсулина; R2 — коэффициент детерминации

более высокого значения F (сначала с самым высоким). Результаты представлены на рис. 1.

В целом наиболее значимыми предикторами являлись СДИ и вес пациента, однако включение других признаков также увеличивало качество прогноза. В связи с этим, для итоговой конфигурации НС было принято решение использовать все предварительно отобранные предикторы.

На рис. 2 представлена динамика ошибки — значения функции потерь и коэффициента детерминации R2 в процессе обучения итоговой конфигурации НС. Дальнейшее изменение архитектуры НС (увеличение скрытых слоев, количества нейронов в скрытых слоях и скорости обучения) не привело к улучшению характеристик НС. Наилучшей оказалась конфигурация НС прямого распределения с входным и выходным слоями, тремя скрытыми слоями по 50 нейронов в каждом.

После обучения оценка производительности (качества) НС проводилась на тестовой выборке. На тестовой выборке среднеквадратичная ошибка итоговой конфигурации составила 0,0061, а коэффициент детерминации

0,639, что незначительно отличалось от результатов, полученных на тренировочной выборке.

Интерфейс математической модели

С использованием полученной модели НС была разработана программа — СППВР (рис. 3). Программа имеет веб-интерфейс, и для получения результата необходимо ввести в соответствующие поля обязательную информацию: дату рождения, вес, HbA_{1c} и СДИ пациента. Также возможно указать ФИО или идентификатор пациента, модель инсулиновой помпы и способ измерения УК (в граммах или хлебных единицах). Указание модели инсулиновой помпы необходимо для определения точности округления настраиваемых параметров инсулиновой помпы, так как шаг изменения настройки зависит от конкретной модели.

После внесения необходимой информации производится расчет базальных и болюсных настроек инсулиновой помпы. Настройки базального профиля представляются в виде усредненных за 3 часа значений, настройки болюсного введения (УК и ЧИ) предоставляются в виде

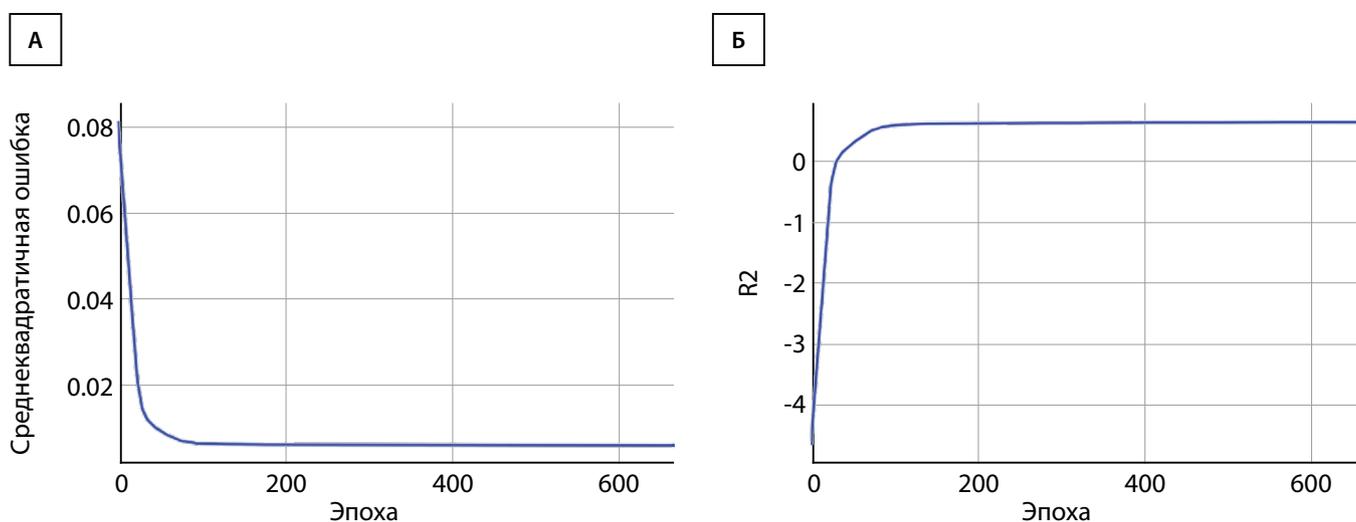


Рисунок 2. Значение функции потерь (А) и коэффициента детерминации R2 (Б) на тренировочной выборке.

Программа автоматического определения настроек инсулиновой помпы

ФИО	Иванов Иван Иванович		НbA1c	8,1
Дата рождения	01.01.2010		СДИ	45
Вес	60			

Модель помпы: MiniMed 640G
 Paradigm 720
 Accu-Chek Combo

Углеводный коэффициент: ЕД/ХЕ
 гр/ЕД

Базальный инсулин		
Интервал времени	ЕД в час	Правки
0–3	0.9	
3–6	0.95	
6–9	1	
9–12	0.95	
12–15	1	
15–18	0.95	
18–21	0.95	
21–0	0.9	
Суточная база ЕД	22.8	

Базальный инсулин				
Интервал времени	УК ЕД/ХЕ	Правки УК	ФЧИ ммоль/л	Правки ОЧИ
0–6	1.4		2.7	
6–11	1.7		2.4	
11–13	1.5		2.3	
13–15	1.6		2.7	
15–17	1.5		2.4	
17–20	1.5		2.3	
20–0	1.3		2.4	

Рисунок 3. Интерфейс системы поддержки принятия врачебных решений.

Примечание. УК — углеводный коэффициент; ЧИ — коэффициент чувствительности к инсулину.

значений, усредненных за различные периоды времени, соответствующие ночному времени и времени приемов пищи, когда коэффициенты могут существенно различаться.

Свободные поля рядом с предсказанными значениями могут использоваться для внесения корректировок врачом.

II. Оценка согласованности предсказания модели и рекомендации врача

В оценке согласованности приняло участие 35 пациентов, из них 54,3% мальчики. Медиана возраста составила 9,3 года [6,4; 11,5], НbA_{1c} — 7,4% [6,8; 8,6], длительности СД1 — 2,2 года [1,1; 5,1], СДИ — 0,7 ЕД/кг/сут [0,6; 1,0] или же 24,0 ЕД/сут [16,0; 30,8]. Полученная выборка по возрасту и степени компенсации углеводного обмена является репрезентативной по отношению к целевой популяции детей с СД1 (табл. 2).

Медиана полной согласованности базального профиля (рис. 4А) составила 12,5% [0–50], УК — 25% [8,3–54,2],

ЧИ — 45,8% [0–91,7]. Медиана частичной согласованности базального профиля (рис. 4Б) составила 12,5% [0–60,4], УК — 29,2% [0–41,7], ЧИ — 0,0% [0–45,8]. Медиана полной несогласованности базального профиля (рис. 4В) составила 25,0% [0–81,3], УК — 37,5% [0–58,3], ЧИ — 0% [0–95,8]. Медиана допустимой согласованности (сумма полной и частичной согласованности) базального профиля (рис. 4Г) составила 75% [12,5–100], УК — 62,5% [41,7–100], ЧИ — 100% [0–100]. Из рис. 4 видно, что значимых различий в согласованности параметров инсулиновой помпы между СППВР и врачами нет.

Значимых различий в медианных показателях параметров инсулиновой помпы между СППВ и врачами нет (рис. 5). Медиана часового показателя базальной скорости, предложенного СППВР составила 0,38 ЕД/час [0,22; 0,61], врачом — 0,4 ЕД/час [0,17; 0,51] (p=0,541). Медиана среднесуточного показателя УК, предложенного СППВР составила 0,85 ЕД/ХЕ [0,7; 1,03], врачом — 0,83 ЕД/ХЕ [0,74; 1,1] (p=0,906). Медиана среднесуточного показателя ЧИ, предложенного СППВР составила 6,3 ммоль/л [4,9; 9,8], врачом — 6,5 ммоль/л [4,2; 9,7] (p=0,963).

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов целевой популяции на основании ранее проведенных исследований

Клиническое исследование	Возраст, лет	НbA _{1c} %
Романенкова Е.М. и соавт., n=703 [10]	11,3 [7,3; 14,6]	7,4 [6,5; 8,6]
Лаптев Д.Н. и соавт., n=469 [11]	11,3 [8,4; 14,6]	7,4 [6,6; 8,4]
Лаптев Д.Н. и соавт., n=228 [12]	11,2 [8,6; 14,7]	7,6 [6,8; 8,9]

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала: Me [Q1; Q3].

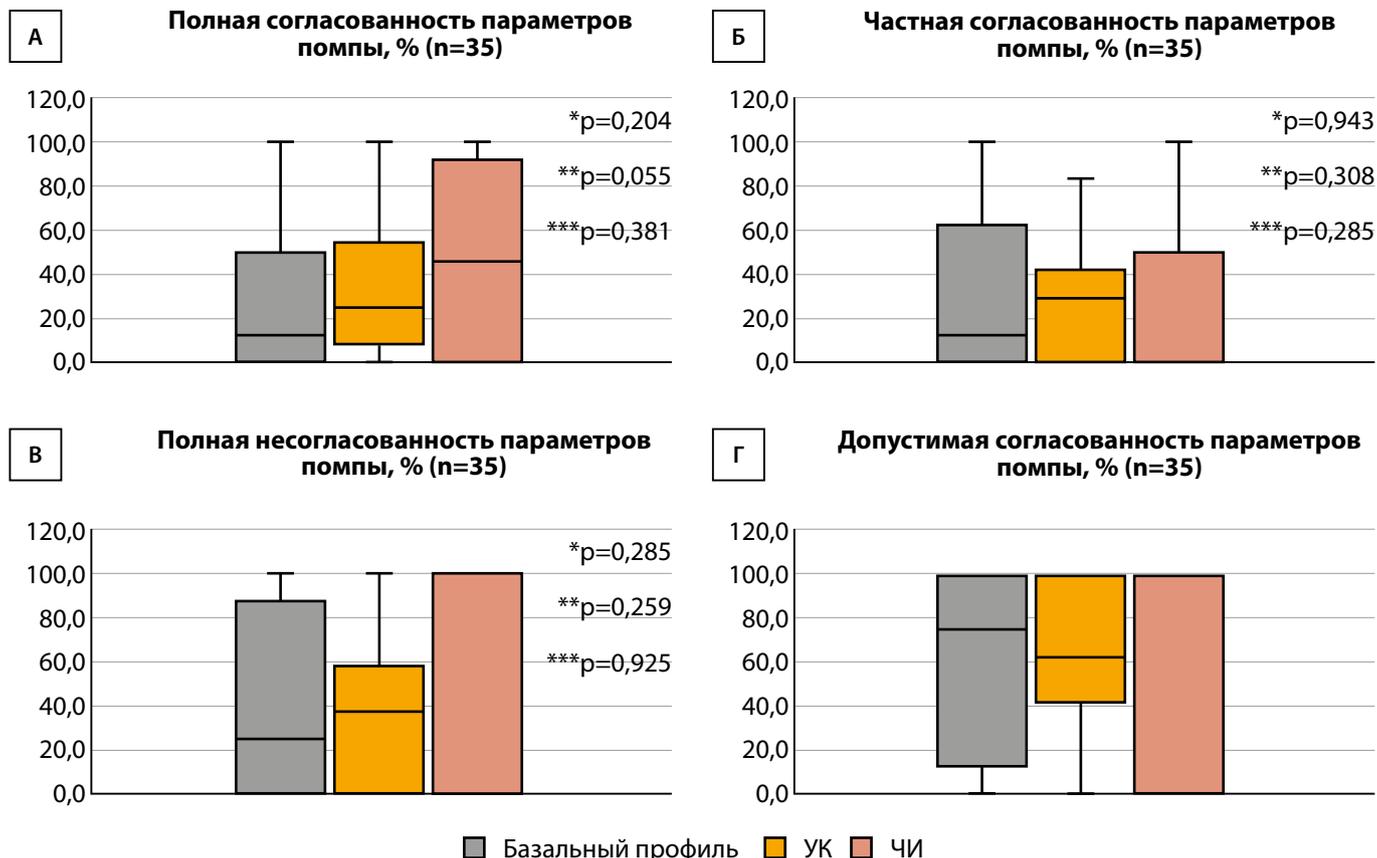


Рисунок 4. Степени согласованности рекомендаций между системой поддержки принятия врачебных решений и врачами (Me, Q1–Q3, min, max).

Примечание. УК — углеводный коэффициент; ЧИ — коэффициент чувствительности к инсулину.

* — соотношение базального профиля и УК по критерию Уилкоксона.
 ** — соотношение базального профиля и ЧИ по критерию Уилкоксона.
 *** — соотношение УК и ЧИ по критерию Уилкоксона.

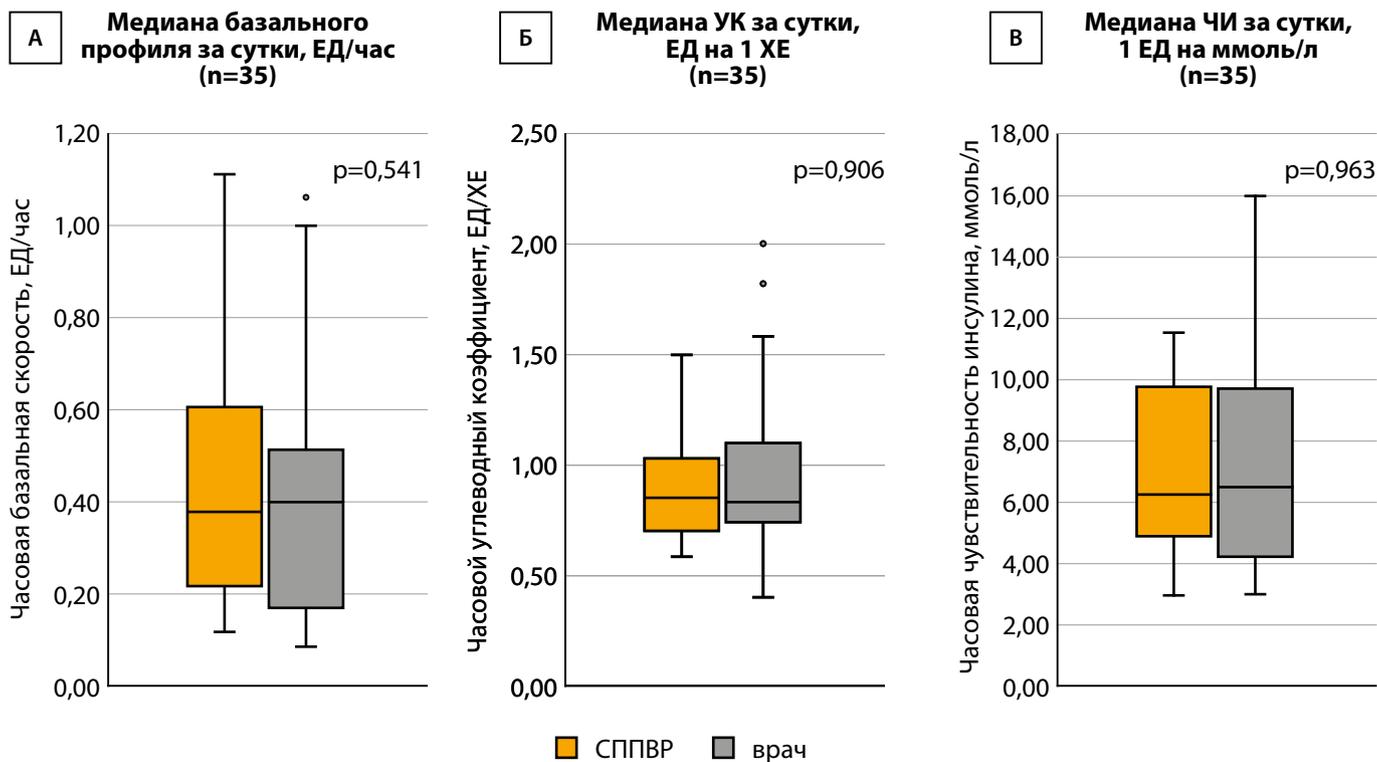


Рисунок 5. Сравнение медианы показателей параметров помпы за сутки между системой поддержки принятия врачебных решений и врачами (Me, Q1–Q3, min, max).

Примечание. СППВР — система поддержки принятия врачебных решений; УК — углеводный коэффициент; ЧИ — коэффициент чувствительности к инсулину; ХЕ — хлебная единица.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка математической модели по первичной настройке инсулиновой помпы

В данной работе мы продемонстрировали процедуру разработки на большой выборке детей с СД1 простой искусственной НС — многослойного перцептрона, для предсказания параметров помповой инсулинотерапии на основании четырех, доступных в большинстве случаев врачу, предикторов. Для практического использования полученной модели нами было разработано веб-приложение — СППВР. Система предназначена для врачей-детских эндокринологов и помогает рассчитать настройку базального профиля и калькулятора помощника болюса при инициации помповой инсулинотерапии у детей с СД1.

Несмотря на то, что помповая инсулинотерапия активно используется у пациентов с СД1, первичная настройка параметров помповой терапии может представлять трудности для врачей, что может являться барьером к распространению и использованию помповой терапии [13] и отражаться на показателях профилей глюкозы в первое время.

Настройки инсулиновой помпы определяют количество вводимого инсулина в болюсном (приемы пищи и коррекция гипергликемии) и базальном режимах (фоновое введение инсулина). В отличие от традиционной инсулинотерапии путем множественных инъекций инсулина (МИИ) схема инсулинотерапии на помповой терапии, как правило, более дифференцирована и в целом существует возможность установить различное дозирование на каждые 30–60 минут в течение суток.

На сегодняшний день не существует валидизированных алгоритмов определения дозирования инсулина на помпе у детей и в основном при инициации помповой терапии врачи полагаются на текущую схему введения инсулина [14], при этом коэффициенты УК и ЧИ могут рассчитываться по различным формулам [1, 2, 15]. Основными показателями, от которых зависят количественные значения вводимого инсулина инсулиновой помпой является СДИ и вес пациента [15, 16]. В то же время другие клинические характеристики могут определять качественные особенности введения инсулина в течение суток. Так у детей, возраст пациента определяет особенности распределения базального инсулина в течение суток [2, 6], а HbA_{1c} может указывать на необходимость корректировки СДИ в большую (при высоком значении HbA_{1c}) или меньшую (при низком значении HbA_{1c}) сторону.

Таким образом, разработанный алгоритм может не только упростить и ускорить работу врача, но и обеспечить более точный расчет параметров помповой инсулинотерапии, с учетом клинических и возрастных особенностей ребенка с СД1.

Оценка согласованности предсказания модели и рекомендации врача

Для оценки возможности клинического использования, нами проведена оценка сопоставимости предсказаний модели НС (рекомендаций СППВР) с рекомендациями врачей при инициации помповой инсулинотерапии у детей с СД1. В целом наблюдалась сопо-

ставимая согласованность (статистически не значимые различия) различных параметров инсулиновой помпы: базального профиля, УК и ЧИ, что говорит о равномерности распределения согласованных и несогласованных решений между этими параметрами. Помимо этого, рекомендации СППВР в отношении медианных показателей базальной скорости, УК и ЧИ значимо не различались с рекомендациями врачей — экспертов, что указывает на общую сопоставимость рекомендаций врача и системы.

Сопоставление с другими публикациями

В настоящее время нет отечественных и зарубежных исследований по оценке согласованности рекомендаций между СППВР и врачом по первичной настройке инсулиновой помпы, однако есть исследование по оценке согласованности в коррекции инсулинотерапии пациентов, которые уже находятся на помповой инсулинотерапии. В исследовании Nimri R с соавт. [16] оценивалась согласованность между врачами (26 специалистов из 16 стран), а также между врачами и автоматизированным алгоритмом Advisor Pro (DreaMed Diabetes Ltd, Петах-Тиква, Израиль) в коррекции помповой инсулинотерапии у 15 пациентов с СД1 (средний возраст составил 16,2 года $\pm 4,3$, средний уровень HbA_{1c} $8,3\% \pm 0,9$). Полная согласованность оценивалась, когда оба специалиста хотели изменить показатель в одном направлении (например, увеличить УК); частичная согласованность — когда один специалист хотел изменить показатель, а второй оставить его без изменений; полная несогласованность — когда оба специалиста предлагали противоположные рекомендации по одному параметру. Полное согласие между врачами, а также между врачами и программой по всем трем параметрам инсулиновой помпы было одинаковым ~45% (среднее значение). Было обнаружено, что уровень разногласий несколько выше для коррекции базального профиля, чем для коррекции УК и ЧИ. В нашем исследовании также выявлено, что уровень полной несогласованности по первичной настройке базального профиля несколько выше, чем для УК и ЧИ.

Как видно, указанное исследование демонстрирует не высокую согласованность в принятии клинических решений между различными специалистами. Учитывая, что в исследовании Nimri R с соавт. [17] оценивалась согласованность между врачами и программой по коррекции инсулинотерапии, а в нашем по первичной настройке инсулиновой помпы, а также отсутствие статистически значимых различий между разработанной нами СППВР и врачом, мы считаем, что программа дает приемлемые рекомендации по первичной настройке параметров инсулиновой помпы.

Клиническая значимость результатов

Применение СППВР позволит сэкономить врачам — детским эндокринологам время на первичную настройку инсулиновой помпы. Кроме того, это потенциально может повысить эффективность лечения и сократить время на подбор настроек инсулиновой помпы, который проводится эмпирически по показателям профиля глюкозы, особенно в случае применения медицинскими работниками с недостаточным опытом работы с помповой инсулинотерапией.

Ограничения исследования

На этапе разработки модели и тестирования согласованности рекомендаций СППВР и врача потенциальным ограничением исследования, согласно адаптированному Кокрановскому опроснику [18], является конфликт интересов — разработчики СППВР предоставили лечащим врачам рекомендации СППВР по первичной настройке инсулиновой помпы, после чего разработчики провели аналитику по частоте согласованности рекомендаций СППВР с экспертным мнением врачей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлены результаты разработки на большой выборке пациентов алгоритма, в основе которого лежит НС, первичной настройки инсулиновой помпы и клинической оценки СППВР, созданной на базе этой модели. Алгоритм демонстрирует приемлемую производительность, а СППВР — сопоставимость рекомендаций по сравнению с мнением врачей-экспертов, без значимых отклонений между различными параметрами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (номер гранта: 075-15-2022-310).

Участие авторов. Лаптев Д.Н. — дизайн исследования, сбор данных настроек инсулиновой помпы, статистическая обработка, разработка модели и подбор параметров нейронной сети, написание кода СППВР, написание текста публикации; Сорокин Д.Ю. — проведение клинического исследования, статистический анализ полученных данных исследования, написание текста публикации.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Walsh J, Roberts R, Bailey T. Guidelines for insulin dosing in continuous subcutaneous insulin infusion using new formulas from a retrospective study of individuals with optimal glucose levels. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(5):1174-1181. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681000400516>
- Лаптев Д.Н., Филиппов Ю.И., Емельянов А.О., Кураева Т.Л. Оптимизация настроек инсулиновых помп у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа с учетом возрастных особенностей // *Сахарный диабет.* — 2013. — Т. 16. — №3. — С.:109-115. [Laptev DN, Filippov YI, Emel'yanov AO, Kuraeva TL. Age-adjustment of insulin pump settings in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2013;16(3):109-115. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-98>
- Bongiovanni M, Fresa R, Visalli N, et al. A Study of the Carbohydrate-to-Insulin Ratio in Pregnant Women with Type 1 Diabetes on Pump Treatment. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(6):360-365. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0246>
- Streun GL, Elmiger MP, Dobay A, et al. A machine learning approach for handling big data produced by high resolution mass spectrometry after data independent acquisition of small molecules - Proof of concept study using an artificial neural network for sample classification. *Drug Test Anal.* 2020;12(6):836-845. doi: <https://doi.org/10.1002/dta.2775>
- Rong D, Xie L, Ying Y. Computer vision detection of foreign objects in walnuts using deep learning. *Comput Electron Agric.* 2019;162:1001-1010. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.compag.2019.05.019>
- Holterhus PM, Odendahl R, Oesingmann S, et al. Classification of distinct baseline insulin infusion patterns in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetes Care.* 2007;30(3):568-573. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2105>
- Encyclopedia of Information Science and Technology, Fourth Edition: / ed. Khosrow-Pour, D.B.A. M. IGI Global, 2018
- Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, et al. Scikit-learn: Machine learning in Python. *J Mach Learn Res.* 2011
- Kingma DP, Ba J. Adam: A Method for Stochastic Optimization. *3rd Int Conf Learn Represent ICLR 2015 - Conf Track Proc.* December 2014. <http://arxiv.org/abs/1412.6980>
- Романенкова Е.М., Еремина И.А., Титович Е.В., и др. Уровень С-пептида и распространенность панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — No2. — С.155-165. [Romanenkova EM, Eremina IA, Titovich EV, et al. C-peptide levels and the prevalence of islets autoantibodies in children with type 1 diabetes mellitus with different duration of the disease. *Diabetes mellitus.* 2022;25(2):155-165. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12843>
- Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Демина Е.С., и др. Результаты клинической апробации системы freestyle libre у детей с сахарным диабетом 1 типа: улучшение гликемического контроля в сочетании со снижением риска тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 86-92. [Laptev DN, Bezlepikina OB, Demina ES, et al. Evaluation of FreeStyle Libre in pediatric t1dm: improved glycemic control, reduction in diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(3):86-92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12877>
- Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Андрианова Е.А., и др. Применение Flash-мониторинга глюкозы у детей с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №6. — С.504-510. [Laptev DN, Emelyanov AO, Andrianova EA, et al. The use of Flash glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus in real clinical practice. *Diabetes mellitus.* 2021;24(6):504-510. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12817>
- Gajewska KA, Biesma R, Bennett K, Sreenan S. Barriers and facilitators to accessing insulin pump therapy by adults with type 1 diabetes mellitus: a qualitative study. *Acta Diabetol.* 2021;58(1):93-105. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01595-5>
- Sherr JL, Schoelwer M, Dos Santos TJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Insulin delivery. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1406-1431. doi: <https://doi.org/10.1111/peidi.13421>
- Alemzadeh R, Hoffmann RG, Dasgupta M, Parton E. Development of optimal kids insulin dosing system formulas for young children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(5):418-422. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0184>
- Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, Fredrickson LP, Davidson PC. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18 Suppl 1:S14-S20. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.205>
- Nimri R, Dassau E, Segal T, et al. Adjusting insulin doses in patients with type 1 diabetes who use insulin pump and continuous glucose monitoring: Variations among countries and physicians. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(10):2458-2466. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13408>
- Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* — 2015. — Т.19. — №1. — С.9-17. [Rebrova OYu, Fedyayeva VK, Khachatryan GR. Adaptatsiya i validizatsiya voprosnika dlya otsenki riska sistematiceskikh oshibok v randomizirovannykh kontroliruemykh ispytaniyakh. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor.* 2015;19(1):9-17. (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Сорокин Д.Ю. Система помощи принятия врачебных решений на базе искусственного интеллекта для первичной настройки параметров инсулиновой помпы у детей с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 555-564. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13081>

TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Sorokin DY. Neural network based clinical decision support system for the calculation the initial continuous subcutaneous insulin infusion settings. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):555-564. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13081>

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТА ДЛЯ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© И.В. Бунак^{1*}, М.И. Свиридова¹, Н.М. Старцева², Ю.А. Хамоева¹

¹Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана, Москва

²Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Уровень гликемии в разных точках перорального глюкозо-толерантного теста с 75 г глюкозы (ПГТТ) отражает различные фазы секреции инсулина, таким образом, и группы беременных женщин, у которых диагноз «Гестационный сахарный диабет» (ГСД) установлен по разным точкам теста, имеют различия.

ЦЕЛЬ. Оценить влияние показателей ПГТТ с 75 г глюкозы на частоту назначения инсулинотерапии, частоту преэклампсии и результаты родов у пациенток с ГСД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективный анализ 200 амбулаторных карт и историй родов женщин с ГСД за период 2021–2022 гг. В соответствии с результатами ПГТТ пациентки были разделены на 2 группы: группа 1 — 102 беременные с уровнем глюкозы венозной плазмы натощак, равным или выше порогового: 5,1 ммоль/л; группа 2 — 98 беременных с уровнем глюкозы венозной плазмы через 1 и 2 часа после нагрузки глюкозой, равным или выше пороговых значений: 8,5 ммоль/л и 10,0 ммоль/л соответственно. Изучались различия по возрасту, массе тела, индексу массы тела (ИМТ), прибавке в весе за беременность, получаемой терапии по поводу ГСД, оценивались частота преэклампсии и исходы беременности в обеих группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Женщины группы 1 имели значимо больший вес и исходный ИМТ. Пациенткам обеих групп с ИМТ более 25 кг/м² достоверно чаще требовалось назначение инсулинотерапии. Частота преэклампсии, вес новорожденных и частота макросомии были достоверно выше в группе 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Гипергликемия натощак в ходе ПГТТ ассоциирована с избыточной массой тела и ожирением. Также таким женщинам чаще требуется назначение инсулинотерапии. Женщины с ГСД, установленным по гипергликемии натощак, имеют больший риск преэклампсии и макросомии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гестационный сахарный диабет; ожирение; пероральный глюкозо-толерантный тест; беременность; инсулинотерапия; макросомия; преэклампсия.

PROGNOSTIC CONSEQUENCE OF HYPERGLYCEMIA POINTS IN ORAL GLUCOSE INTOLERANCE TEST FOR THE COURSE AND OUTCOMES OF PREGNANCY IN WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

© Irina V. Bunak^{1*}, Mariya I. Sviridova¹, Nadezhda M. Startseva², Yunona A. Hamoeva¹

¹City Clinical Hospital №29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

BACKGROUND: The level of glycemia at different points of the glucose tolerance test measure different phases of insulin secretion, accordingly the groups of pregnant women with GDM diagnosed at different points of the test have differences.

AIM: to evaluate the impact of oral glucose tolerance test results for frequency of insulin treatment, incidence of preeclampsia and pregnancy outcomes in women with GDM.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective analysis of 200 maternal medical cards and hospital cards of birth in women with GDM for the period 2021–2022. The patients were divided into two groups according the results of OGTT: 1st group — 102 pregnant women with fasting hyperglycemia, 2nd group — 98 pregnant women with hyperglycemia in 1 and 2 hours after glucose intake. Differences in age, body weight, BMI, weight gain during pregnancy, therapy of GDM were studied, and the incidence of preeclampsia and pregnancy outcomes were assessed in both groups.

RESULTS: women of the 1st group had significantly higher weight and initial BMI. Pregnant women of both groups with a BMI over 25 kg/m² more often required insulin treatment. The incidence of preeclampsia, newborn weight and the incidence of macrosomia were higher in 1st group.

CONCLUSION: Fasting hyperglycemia in OGTT is associated with overweight and obesity, and these women are more likely to require insulin therapy. Women with GDM diagnosed by fasting hyperglycemia are at grate risk of developing preeclampsia and macrosomia.

KEYWORDS: gestational diabetes mellitus; obesity; glucose tolerance test; pregnancy; insulin therapy; macrosomia; preeclampsia.

ОБОСНОВАНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — осложнение беременности, которое характеризуется гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не достигающей критериев манифестного сахарного диабета (СД) [1]. Многочисленные исследования показали связь ГСД и неблагоприятных исходов беременности, а также долговременных осложнений у потомства и матери [2, 3].

Повышение материнского возраста, увеличение частоты ожирения среди женщин репродуктивного возраста, использование вспомогательных репродуктивных технологий приводят к тому, что распространенность ГСД продолжает расти во всем мире [2]. В большинстве случаев диагноз ГСД устанавливается по результатам перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы, который проводится на сроке 24–28 недель гестации всем беременным, имеющим нормальные показатели гликемии на ранних сроках беременности [4]. Исследования уровня гликемии натощак и через 1 и 2 часа после нагрузки глюкозой отражают различные фазы секреции инсулина и, соответственно, группы пациентов, у которых диагноз установлен по уровню гликемии в разных точках теста, также имеют некоторые отличия. Работа посвящена особенностям ведения и изучению перинатальных исходов женщин с выявленным ГСД в этих двух группах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние показателей ПГТТ с 75 г глюкозы на частоту назначения инсулинотерапии, частоту преэклампсии и результаты родов у пациенток с ГСД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 200 амбулаторных карт перинатального центра (ПЦ) ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» и историй родов женщин после выявления ГСД за период 2021–2022 гг.

Пациентки были разделены на 2 группы: группа 1 — 102 беременные, у которых ГСД диагностирован только по уровню глюкозы венозной плазмы натощак при проведении ПГТТ на сроке 24–28 недель беременности, группа 2 — 98 беременных, у которых ГСД диагностирован по уровню глюкозы венозной плазмы через 1 и 2 часа после нагрузки глюкозой при проведении ПГТТ (уровень глюкозы венозной плазмы натощак при этом был в норме). До проведения ПГТТ у пациенток, включенных в исследование, повышения уровня глюкозы не отмечалось.

На первом этапе исследования определялись различия между пациентками двух групп по следующим показателям: возраст, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) до наступления беременности, общая прибавка массы тела за время беременности, количество беременностей в анамнезе, нарушения функции щитовидной железы, ГСД в анамнезе, прием гормональной поддерживающей терапии (препаратов прогестерона), использование технологий экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

На втором этапе определялись различия в получаемой пациентками терапии по поводу ГСД: частота назначения инсулинотерапии (ИТ); количество пациенток, получающих инсулин короткого или пролонгированного действия, комбинированную (ИТ).

На третьем этапе определялась частота преэклампсии (умеренной и тяжелой степени) у женщин обеих групп и исходы беременности: средний срок родоразрешения, количество родов путем операции кесарева сечения (КС), средние показатели массы тела новорожденного, оценка плода по шкале Апгар (на 1-й и на 5-й минутах после рождения), число новорожденных с признаками диабетической фетопатии (ДФ).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проведен с использованием статистической программы «Statistical Package for the Social Sciences» (SPSS, версия IBM SPSS Statistics 22, 2013). Для анализа использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Количественные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, для межгруппового сравнения количественных показателей использовался U-тест Манна-Уитни, для сравнения качественных показателей — X-квадрат Пирсона, для изучения взаимосвязи показателей проводился корреляционный анализ с использованием логистической регрессии. Уровень статистической значимости $<0,05$.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза проведена комитетом по этике медицинского института РУДН. В результате рассмотрения протокола исследования единогласно было принято решение одобрить исследовательскую работу по теме «Прогностическое значение показателей перорального глюкозотолерантного теста для течения и исходов беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом», протокол №14 от 19 января 2024 г. (с учетом ретроспективного дизайна исследования).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Не было выявлено различий между 1 и 2 группами по возрасту — $31,5 \pm 5,5$ года в группе 1 и $32,8 \pm 5,0$ лет в группе 2, $p=0,08$. Женщины группы 1 имели значительно больший вес к моменту наступления беременности ($74,5 \pm 16,7$ кг) и их исходный ИМТ ($28,2 \pm 6,2$ кг/м²) был выше, чем у женщин группы 2: вес — $64,3 \pm 13,6$ кг, ИМТ — $24,5 \pm 4,3$ кг/м² ($P < 0,001$ для обоих параметров). При этом различие в общей прибавке веса (ОПВ) за время беременности в группах оказалось на границе статистической значимости — $10,8 \pm 5,7$ кг в группе 1 и $9,3 \pm 4,7$ кг в группе 2, $p=0,051$ (рис. 1).

Не было выявлено различий между группами по количеству первородящих и повторнородящих женщин; количеству женщин, имеющихотягощенный семейный анамнез по СД. Количество женщин, имеющих сниженную функцию щитовидной железы (ЩЖ) или получающих поддерживающую терапию препаратами прогестерона во время беременности, достоверно не различались. В группе 1 количество пациенток, использующих ЭКО, было достоверно ниже (2,9%) по сравнению с группой 2 (5,1%), $p < 0,001$.

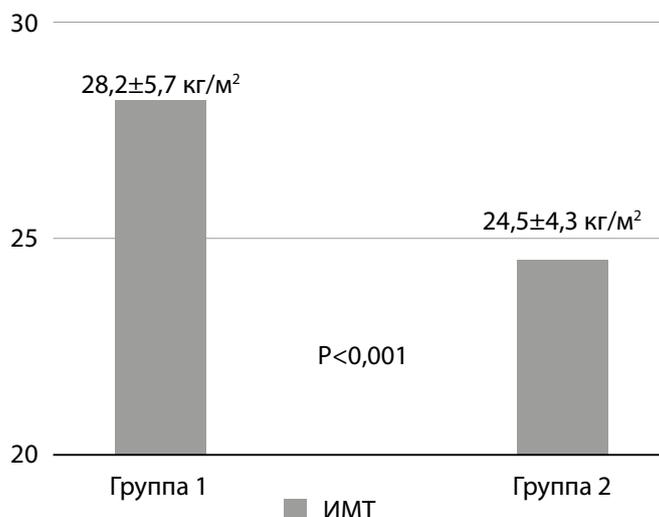


Рисунок 1. Сравнение женщин из группы 1 и группы 2 по исходному индексу массы тела к моменту наступления беременности.

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Пациенткам обеих групп с ИМТ более 25 кг/м² потребовалось назначение ИТ в 2,25 раза чаще, чем пациенткам с нормальной массой тела (21,6% против 9,6%), $p=0,03$. Отмечена недостоверная тенденция к более частому назначению ИТ пациенткам группы 1, вероятно, связанная с тем, что женщины этой группы имели значительно больший вес и ИМТ (20,6% против 11,3%).

В группе 1 в равной степени использовались инсулин длительного действия (32,3%), инсулин короткого действия (33,2%) и комбинация инсулинов — 34,5%. У пациенток группы 2 монотерапия инсулином длительного действия не использовалась; 81,8% получали инсулин короткого действия, 18,2% — комбинированную схему ИТ (рис. 2).

Частота преэклампсии (умеренной и тяжелой степени) в группах была различной и значимо преобладала в группе 1 — 37,3% женщин, в группе 2 преэклампсия диагностирована у 21,6% женщин, ОШ (95% ДИ) 2,3 (1,2; 4,2), $p=0,008$. В связи с тем, что женщины первой группы имели значительно больший исходный ИМТ, для оценки вклада этого фактора в развитие преэклампсии была построена двухфакторная

модель логистической регрессии. Для «ИМТ» было получено отношение шансов (ОШ), равное 1,07 (1,01; 1,13), $p=0,018$, а для фактора «Группа» (1 или 2) — 1,7 (0,9; 3,4), $p=0,09$. Мы видим, что величина ОШ для фактора «Группа» в двухфакторной модели сохраняет значения выше 1, и делаем из этого вывод, что женщин с гипергликемией натощак имеют более высокие риски преэклампсии. Отсутствие статистической значимости в двухфакторной модели мы связываем с падением уровня мощности при включении дополнительного фактора.

Вес новорожденных в группе 1 был достоверно выше, чем в группе 2 ($p<0,001$), что может быть обусловлено более высоким исходным весом и ИМТ женщин группы 1 (рис. 3). Частота родов крупным плодом (вес ≥ 4000 г, более 90 перцентиля) была в 2,4 раза выше в группе 1 (19,6% против 8,2%, $p=0,02$) (рис. 4). В данном случае мы также провели регрессионный анализ, который не показал значимого влияния исходного ИМТ и общей прибавки в весе за период беременности на частоту родов крупным плодом: ОШ 1,05 (0,9; 1,1), $p=0,12$ для фактора «ИМТ», ОШ 1,0 (0,9; 1,0), $p=0,9$ для фактора «ОПВ».

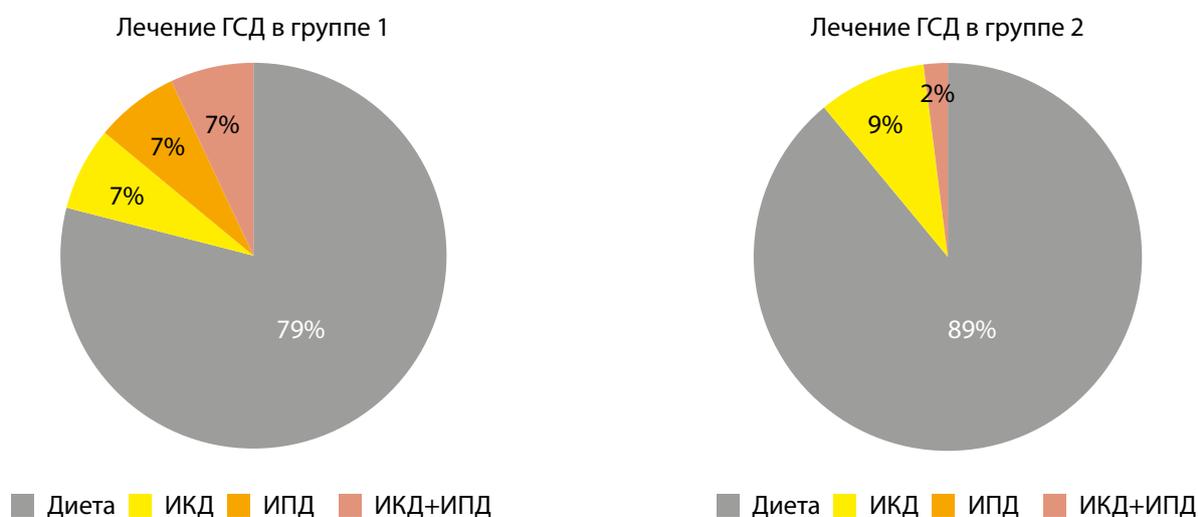


Рисунок 2. Терапия гестационного сахарного диабета у женщин из группы 1 и группы 2.

Примечание. ИКД — монотерапия инсулинами короткого действия; ИПД — монотерапия инсулинами пролонгированного действия; ИКД+ИПД — комбинированная схема инсулинотерапии.

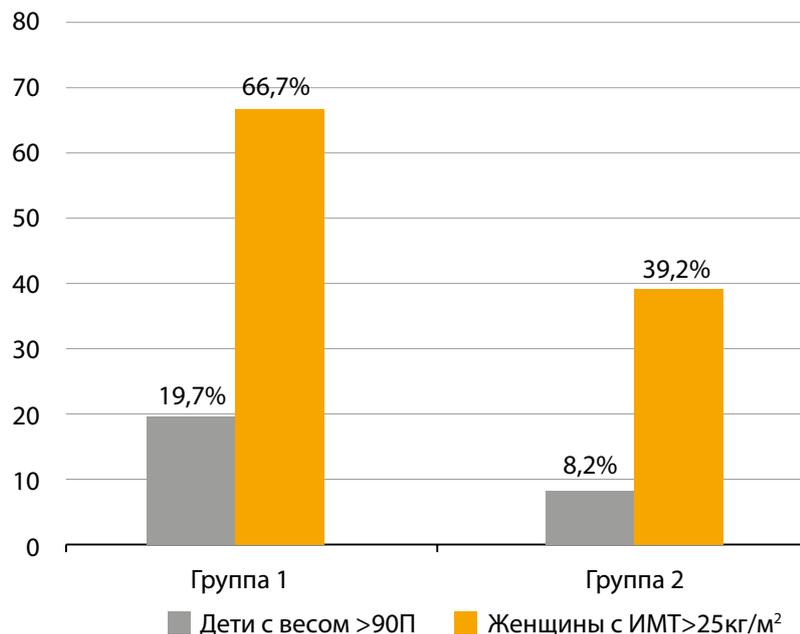


Рисунок 3. Доля женщин с индексом массы тела >25 кг/м² и новорожденных с весом более 90-го перцентиля в 1-й и 2-й группах.

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; П — перцентиль.

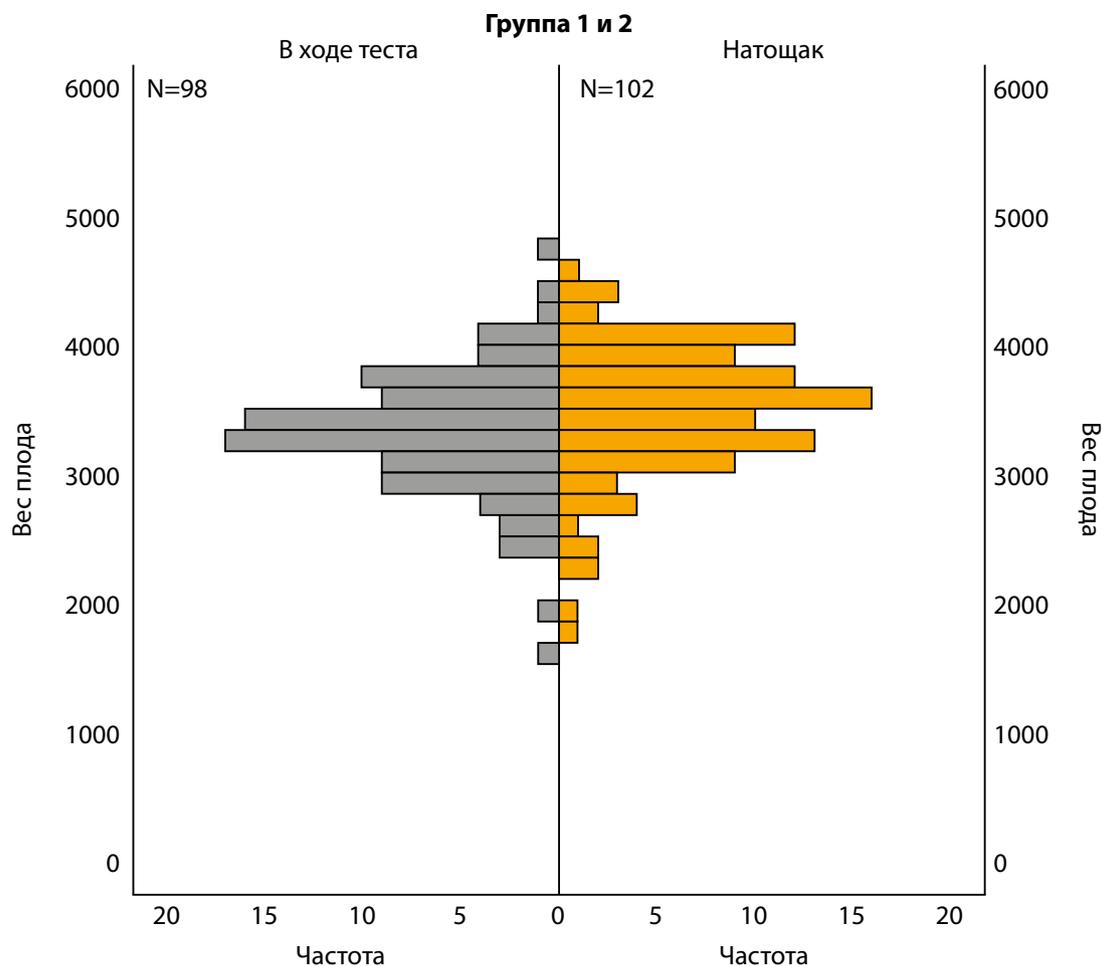


Рисунок 4. Сравнение распределения показателя «вес плода» в группах 1 и 2.

Сроки родоразрешения не имели значимых различий между группами, как и количество родов путем КС. Оценка по шкале Апгар в среднем была одинаковой для детей, рожденных от матерей групп 1 и 2. В 1-й группе у трех новорожденных была диагностирована ДФ (2,94%), в группе 2 — у 1 новорожденного (1,02%), $p=0,3$ (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В физиологических условиях в течение дня нормальный уровень гликемии поддерживается действием инсулина, который обеспечивает поглощение глюкозы клеткой и действием контринсулярных гормонов: глюкагона

Таблица 1. Сравнительная характеристика женщин с гипергликемией натощак (группа 1) и в ходе перорального глюкозотолерантного теста (группа 2)

	Группа 1 (N=102)	Группа 2 (N=98)	p
Возраст, лет	31,5±5,5	32,8±5,0	0,08
Исходный вес, кг	74,5±16,7	64,3±13,6	<0,001
Исходный ИМТ, кг/м ²	28,2±6,2	24,5±4,3	<0,001
Доля женщин с ИМТ≥25 кг/м ² , %	66,7	39,2	<0,001
Прибавка в весе, кг	10,8±5,7	9,3±4,7	0,05
Гликемия натощак, ммоль/л	5,3±0,3	4,2±0,2	<0,001
Гликемия в ПГТТ 1-й час, ммоль/л	7,6±1,2	9,7±1,7	<0,001
Гликемия в ПГТТ 2-й час, ммоль/л	5,3±1,1	8,5±1,5	<0,001
Частота ЭКО, %	2,9	5,2	<0,001
Гипотиреоз, %	22,1	20,6	0,6
Назначение ИТ	20,6	11,3	0,07
Срок родов, нед	39,2±1,5	38,6±2,1	0,15
Частота КС, %	28,4	24,7	0,5
Вес плода, г	3498±540	3317±504	0,004
Макросомия (вес более 90 перцентиля), %	19,6	8,2	0,02
Диабетическая фетопатия, %	2,94	1,02	0,3

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение; ИТ — инсулинотерапия; КС — кесарево сечение.

и катехоламинов, активизирующих распад гликогена в печени, соматотропного гормона и адреналина, стимулирующих липолиз и β-окисление жирных кислот, а также адренкортикотропного гормона и глюкокортикоидов, стимулирующих катаболизм белка и процесс глюконеогенеза [5].

Нормальный уровень гликемии натощак (ночное голодание 8–12 часов) обеспечивается продукцией глюкозы печенью, образующейся за счет процессов гликогенолиза и глюконеогенеза. В постпрандиальном периоде нормогликемия поддерживается за счет инсулиноопосредованного захвата глюкозы в основном скелетными мышцами. Для обеспечения этих процессов секреция инсулина поддерживается в двух режимах: даже при низком уровне глюкозы плазмы крови — постоянная базальная секреция инсулина и стимулированная в ответ на прием пищи, что позволяет обеспечить нормогликемию в течение дня [6].

Во время беременности развивается физиологическая инсулинорезистентность: чувствительность тканей к инсулину снижается за счет увеличения концентрации контринсулярных гормонов фетоплацентарного комплекса (плацентарный лактоген и прогестерон) и матери (кортизол, эстрогены, пролактин), повышения массы тела и снижения физической активности, а также вследствие повышенного синтеза глюкозы печенью. Поддержание нормогликемии в такой ситуации обеспечивается снижением почечного порога для глюкозы и увеличением скорости экскреции глюкозы с мочой, потерей глюкозы через плаценту (феномен «ускоренного голодания»), а также повышением продукции эндогенного инсулина и снижением клиренса инсулина. Таким образом, несмотря на указанные физиологические изменения, уровень глюкозы в крови остается в норме и колеблется незначительно 3,0–5,0 ммоль/л [7].

При ГСД физиологическая инсулинорезистентность трансформируется в патологическую в результате дисфункции бета-клеток, при которой повышение продукции

эндогенного инсулина становится недостаточным для поддержания нормогликемии. При этом уровень постпрандиальной гликемии достаточно эффективно корректируется с помощью диеты и физической активности [8, 9, 10, 11]. Гипергликемия натощак возникает в результате увеличения продукции глюкозы печенью, снижения чувствительности печени к инсулину, в результате суточных изменений секреции кортизола и гормона роста. Изменение образа жизни мало влияет на эти факторы [12, 13, 14].

Именно эти особенности объясняют большую частоту назначения ИТ женщинам 1 группы с установленным диагнозом ГСД по гипергликемии натощак и использование инсулина продленного действия для коррекции гликемии натощак либо в качестве монотерапии, либо в составе базис-болюсной терапии большинству пациентов, которым потребовалось лечение.

Несмотря на более частое назначение ИТ для коррекции гипергликемии, частота родов крупным плодом была в 2,4 раза выше у женщин 1-й группы по сравнению со 2-й. Такие результаты подтверждаются и работами других исследователей, в которых было показано, что масса тела новорожденного имеет прямую корреляцию с массой тела матери до беременности [7], а в нашем исследовании женщины 1-й группы имели значимо больший вес и исходный ИМТ, чем женщины 2-й группы.

Похожие результаты продемонстрировало проведенное недавно исследование в Германии, которое показало существенные отличия перинатальных исходов, частоты назначения ИТ среди беременных с ГСД, выявленном по различным показателям ПГТТ с 75 г глюкозы. Исследователи выявили существование различных метаболических фенотипов у женщин с ГСД на основании показателей ПГТТ с 75 г глюкозы. Женщины, у которых ГСД был установлен по уровню глюкозы венозной плазмы натощак, имели худшие перинатальные исходы и более высокую частоту назначения ИТ [15, 16]. Исследование Коцаэриди также показало, что беременные с ГСД,

выявленным по уровню глюкозы венозной плазмы натощак, имели худший метаболический профиль и более высокую частоту назначения ИТ [17].

Гипергликемия при любом типе СД, в том числе при ГСД, связана с развитием эндотелиальной дисфункции. Ранее проведенные экспериментальные исследования показывают, что гипергликемия при ГСД связана с ангиогенезом, сужением сосудов и повышением проницаемости их стенок [18]. Такие изменения сосудов плаценты приводят к нарушению сосудистой системы матери и плода и лежат в основе механизма развития преэклампсии у пациенток с ГСД [19, 20]. Увеличение частоты преэклампсии у пациенток с ГСД отмечается многими исследователями. Обзор результатов восьми исследований, проведенных в Юго-Восточной Азии, подтверждает корреляцию между ГСД и преэклампсией. Отмечается роль гипергликемии, инсулинорезистентности как основы гипертензивных расстройств [21, 22].

Вместе с тем сосудистые изменения, приводящие к эндотелиальной дисфункции, характерны в целом для пациентов с ожирением [18]. Жировая ткань в качестве эндокринного органа способствует развитию системных воспалительных и иммунных реакций посредством высвобождения провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (TNF-альфа) и интерлейкина-6 (IL-6) и других ангиогенных факторов, что также способствует развитию материнской гипертензии [19, 20, 23].

Таким образом, высокая частота выявления преэклампсии у женщин группы 1, возможно, связана с суммарным патологическим действием на сосудистое русло как цитокинов жировой ткани, так и гипергликемии в связи с большей распространенностью избыточного веса и ожирения среди этих пациенток.

Нужно отметить, что в роддоме ГКБ 29 им. Н.Э. Баумана, который специализируется на родах женщин с эндокринной патологией, распространенность ДФ среди новорожденных от матерей с СД, наблюдающихся во время беременности в различных женских консультациях, в среднем составляет 6,5% [24]. В нашем исследовании

проведена случайная выборка беременных с диагностированным ГСД. Частота развития ДФ у новорожденных в когорте женщин 1-й и 2-й групп составила 2,94% и 1,02% соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипергликемия натощак при проведении ПГТТ ассоциирована с исходно избыточной массой тела или ожирением у беременных женщин и избыточной прибавкой в весе к моменту проведения исследования.

Женщины с ГСД с избыточной массой тела или ожирением чаще нуждаются в назначении ИТ вне зависимости от точки, в которой было отмечено повышение уровня глюкозы венозной плазмы при проведении ПГТТ (натощак или после нагрузки глюкозой).

Женщины с ГСД, установленным по уровню гликемии натощак, имеют более высокие риски преэклампсии и рождения детей с весом 4000 г и более.

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. Бунак И.В. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Свиридова М.И. — разработка концепции исследования, получение и анализ данных, написание статьи, внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи; Старцева Н.М. — разработка концепции исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Хамоева Ю.А. — получение и анализ данных, 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., Майоров А.Ю., и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №15. — С.1-148. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(15):1-148. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019 [cited May, 2020]. Available from: <https://diabetesatlas.org/data/en/indicators/14>
3. Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Грабовский В.М., и др. Гестационный сахарный диабет: современное состояние проблемы // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т. 6. — №3. Приложение. — С. 23-29. [Epishkina-Minina AA, Khamoshina MB, Grabovsky VM, et al. Gestational diabetes mellitus: current state of the problem. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;6(3)Supplement:23-9. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13903>
4. «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ). Нормальная беременность — клинические рекомендации. 2020 г. [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov (ROAG). *Normal'naya beremennost' — klinicheskie rekomendatsii*. 2020.]
5. Недосугова Л.В. Роль эндокринной системы в поддержании гомеостаза глюкозы в норме и при патологии // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2021. — Т. 5. — №9. — С. 586-591. [Nedosugova LV. Role of the endocrine system in maintaining glucose homeostasis in health and disease. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(9):586-591 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-9-586-591>
6. Поддубская Е.А., Мамедов М.Н. Основы диагностики ранних нарушений углеводного обмена в общетерапевтической практике с позиций доказательной медицины // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2012. — Т. 11. — №5. — С. 83-89. [Poddubskaya EA, Mamedov MN. Evidence-based principles of early diagnostics of carbohydrate metabolism disturbances in the internal disease practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(5):83-89. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-5-83-89>
7. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра // *Терапевтический архив*. — 2014. — Т. 86. — №10. — С. 109-115 [Burumkulova FF, Petrukhin VA. Gestational diabetes mellitus: Yesterday, today, tomorrow. *Therapeutic Archive*. 2014;86(10):109-115. (In Russ.)]
8. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>

9. Rodrigo N, Randall D, Al-Hial FA, et al. Fasting Glucose Level on the Oral Glucose Tolerance Test Is Associated with the Need for Pharmacotherapy in Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2023;15(5):1226. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15051226>
10. Mijatovic J, Louie JCY, Buso MEC, et al. Effects of a modestly lower carbohydrate diet in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(2):284-292. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa137>
11. Rasmussen L, Poulsen CW, Kampmann U, et al. Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2020;12(10):3050. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12103050>
12. Scherthaner-Reiter MH, Wolf P, Vila G, Luger A. The Interaction of Insulin and Pituitary Hormone Syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:626427. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.626427>
13. Kim S-H, Park M-J. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(3):145-152. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.145>
14. Carrasco-Wong I, Moller A, Giachini FR, et al. Placental structure in gestational diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(2):165535. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165535>
15. Rodrigo N, Randall D, Al-Hial FA, et al. Fasting Glucose Level on the Oral Glucose Tolerance Test Is Associated with the Need for Pharmacotherapy in Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2023;15(5):1226. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15051226>
16. Balke S, Weid P, Fangmann L, et al. Glucose Levels of the Oral Glucose Tolerance Test (oGTT) Can Predict Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Gestational Diabetes (GDM). *J Clin Med*. 2023;12(11):3709. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12113709>
17. Kotzaeridi G, Blätter J, Eppel D, et al. Characteristics of gestational diabetes subtypes classified by oral glucose tolerance test values. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(9):e13628. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.13628>
18. Alqudah A, Eastwood KA, Jerotic D, et al. FKBP and SIRT-1 Are Downregulated by Diabetes in Pregnancy Impacting on Angiogenesis and Endothelial Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:650328. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.650328>
19. Аникеев А.С., Старцева Н.М., Грабовский В.М., и др. Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом // *Доктор. Ру*. — 2023. — Т. 22. — №1. — С.62-67. [Anikeev AS, Startseva NM, Grabovsky VM, et al. Features of metabolism in women with preeclampsia combined with gestational diabetes mellitus. *Doctor.Ru*. 2023;22(1):62-67. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-1-62-67>
20. Alston MC, Redman LM, Sones JL. An Overview of Obesity, Cholesterol, and Systemic Inflammation in Preeclampsia. *Nutrients*. 2022;14(10):2087. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14102087>
21. Mistry SK, Das Gupta R, Alam S, et al. Gestational diabetes mellitus (GDM) and adverse pregnancy outcome in South Asia: A systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4:e00285. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.285>
22. Yu W, Liu X, Wu N. Association between fasting plasma glucose variability and maternal and infant outcomes in patients with hyperglycemia during pregnancy: a retrospective cohort study. *Ann Transl Med*. 2023;11(2):92. doi: <https://doi.org/10.21037/atm-22-6476>
23. Naruse K, Akasaka J, Shigemitsu A, et al. Involvement of Visceral Adipose Tissue in Immunological Modulation of Inflammatory Cascade in Preeclampsia. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:325932. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/325932>
24. Свиридова М.И., Стрюк Р.И., Чеканова А.В. Сахарный диабет как причина неблагоприятных перинатальных исходов и осложнений новорожденного // *Терапия*. — 2020. — №1. — С.44-50. [Sviridova MI, Stryuk RI, Chekanova AV, Kandalina VV. Diabetes mellitus as a cause of adverse perinatal outcomes and complications in newborns. *Therapy*. 2020;1:44-50. (In Russ.)] doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.1.44-50>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бунак Ирина Васильевна [Irina V. Bunak, MD]**; адрес: Россия, 111020, Москва, Госпитальная площадь, д. 2 [address: 2 Gospitalnaya square, 111020 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9320-5621>; e-mail: irina-petrieva@yandex.ru

Свиридова Мария Ивановна, к.м.н. [Mariya I. Sviridova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-3111>; eLibrary SPIN: 8353-4573; e-mail: marysadoc@rambler.ru

Старцева Надежда Михайловна, д.м.н., профессор [Nadezhda M. Startseva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5795-2393>; eLibrary SPIN: 3415-3773; e-mail: n.startseva@yahoo.com

Хамоева Юнона Александровна, к.м.н. [Yunona A. Hamoeva, MD, PhD]; e-mail: hamoeva1958@icloud.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Бунак И.В., Свиридова М.И., Старцева Н.М., Хамоева Ю.А. Прогностическое значение показателей перорального глюкозотолерантного теста для течения и исходов беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 565-571. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13143>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bunak IV, Sviridova MI, Startseva NM, Hamoeva YA. Prognostic consequence of hyperglycemia points in oral glucose intolerance test for the course and outcomes of pregnancy in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):565-571. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13143>

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 клиничко-диспансерного наблюдения и лечения больных с прогрессирующей сердечной недостаточностью



Отделение диабетической стопы

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



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

на опережение!

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

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



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

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

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

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

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



В домашних условиях пациентам проводятся:

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

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

Оформить заявку и уточнить стоимость консультации можно по телефону:

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

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ УДЕРЖАНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, СТРАДАЮЩИХ ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ



© И.А. Хамнагадаев^{1,2}, А.С. Зотов³, О.О. Шелест³, И.А. Булавина^{4*}, А.А. Глупак³, З.А. Зотова⁵, Э.Р. Сахаров³, И.З. Бондаренко¹, О.А. Шацкая¹, Р.И. Хабазов³, А.В. Троицкий³, Н.Г. Мокрышева¹

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

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

³Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва

⁴Городская клиническая больница им. В.М. Буянова, Москва

⁵Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Лечение больных сахарным диабетом (СД), страдающих длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП), является нерешенной проблемой современного здравоохранения в связи с высоким риском инвалидизации и смертности. Учитывая низкую эффективность медикаментозного лечения ФП, в клиническую практику большинства стран внедрены хирургические технологии, эффективность применения которых у больных СД окончательно не изучена. Изолированное применение интервенционных хирургических технологий удержания синусового ритма при наличии СД, по данным различных авторов, ассоциировано с высокой частотой рецидивирования по сравнению с пациентами, не страдающими нарушениями углеводного обмена. Целесообразность применения таких хирургических методов, как торакоскопическая эпикардальная абляция (Т-РЧА), изолировано или в сочетании с внутрисердечным вмешательством, для удержания синусового ритма у больных СД, страдающих ФП, в настоящее время не определена.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и безопасность этапного хирургического лечения, направленного на длительное удержание синусового ритма, у больных с СД, страдающих ФП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 19 пациентов в возрасте 53–73 лет, страдающих СД и длительно персистирующей формой ФП. Лиц женского пола было 4 (21,1%) человека, мужского — 15 (78,9%). С целью удержания синусового ритма всем пациентам проведено этапное хирургическое лечение: Т-РЧА с последующей эндокардиальной катетерной радиочастотной абляцией (РЧА) в области зон реконнекции левого предсердия (ЛП), которая выполнялась через 3 месяца после Т-РЧА, по окончании «слепого периода» в случае клинически значимого рецидива предсердной тахикардии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По окончании «слепого периода» синусовый ритм удерживался у 17 (89,5%) больных в течение всего периода наблюдения. Двум (10,5%) больным проведен второй, эндокардиальный, этап хирургического лечения: РЧА зон реконнекции в ЛП. На фоне длительного удержания синусового ритма после Т-РЧА наблюдалось значительное уменьшение индекса объема ЛП ($p=0,013$) и снижение концентрации предшественника мозгового натрийуретического пептида ($p=0,014$). Неблагоприятные события в периоперационном и отдаленном периодах не зарегистрированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Этапный подход к хирургическому удержанию синусового ритма у больных с СД, страдающих персистирующей формой ФП, по данным нашего пилотного исследования, может рассматриваться как рациональная стратегия. Выполнение второго, эндокардиального, этапа лечения у данной категории пациентов целесообразно в случае рецидива предсердных тахисистолических нарушений ритма сердца.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: абляция; фибрилляция предсердий; торакоскопическая абляция; гибридное лечение; сахарный диабет.

SURGICAL APPROACHES TO MAINTAINING SINUS RHYTHM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND LONG-TERM PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

© Igor A. Khamnagadaev^{1,2}, Aleksandr S. Zotov³, Oleg O. Shelest³, Irina A. Bulavina^{4*}, Alexandr A. Glupak³, Zlata A. Zotova⁵, Emil R. Sakharov³, Irina Z. Bondarenko¹, Olga A. Shatskaya¹, Robert I. Habazov³, Aleksandr V. Troitsky³, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

³Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁴Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia



BACKGROUND: Treatment of patients with diabetes mellitus (DM) and a long-term persistent form of atrial fibrillation (AF) is an unsolved problem of the healthcare system due to a high risk of disability and mortality. Considering low effectiveness of drug treatment for AF, surgical technologies have been introduced into clinical practice in most countries, but their effectiveness has not been validated for patients with DM. According to various researches isolated interventional treatment of patients with AF and DM is associated with a high rate of recurrence compared to patients without disorders of carbohydrate metabolism. The feasibility of using other surgical approaches (the isolated thoracoscopic procedure or the isolated thoracoscopic procedure in combination with intracardiac intervention) for the treatment of AF for patients with DM has not been determined yet.

AIM: To evaluate the effectiveness and safety of a staged surgical approach to release patients with DM from AF.

MATERIALS AND METHODS: The study included 19 patients aged 53–73 with DM and long persistent AF. Among them there were 4 (21,4%) women and 15 (78,9%) men. To maintain sinus rhythm all patients were undergone with thoracoscopic epicardial ablation. In three mounts, later the invasive electrophysiological studies and radiofrequency ablation were carried out due to reconnection of left atrium (LA).

RESULTS: At the end of the blinded period sinus rhythm was maintained for 17 (89,5%) patients during the observation period. Two patients (10.5%) had AF recurrence. In both cases, the second stage of treatment was performed (electrophysiology study and endocardial ablation). Amid normal sinus rhythm after thoracoscopic epicardial ablation the volume of the LA ($p=0,013$) and the N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) ($p=0,014$) significant decreased. No adverse events were recorded in the perioperative or long-term periods.

CONCLUSION: According to our pilot study, the staged approach to surgical maintenance of sinus rhythm for patients with diabetes and persistent form of atrial fibrillation can be an optimal strategy. The endocardial stage could be performed for this category of patients in case of recurrence of tachysystolic cardiac arrhythmias.

KEYWORDS: *ablation technique; atrial fibrillation; surgery; thoracoscopic ablation; hybrid approach.*

ОБОСНОВАНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) в настоящее время является одной из самых распространенных аритмий, которая диагностируется у 0,4% населения земного шара и ассоциирована с высоким риском инвалидизации и смертности [1]. В течение каждого года риск развития кардиогенных тромбоэмболий при ФП составляет 4,2%, а летальность, по расчетным данным, может достигать 12,3 человека на 100 000 населения. Ежегодные затраты, ассоциированные с ФП в Российской Федерации, достигают 135 миллиардов рублей [2]. Развитие данной аритмии у больных сахарным диабетом (СД) с тенденцией к длительно персистирующему течению утяжеляет состояние пациента, внося значительный вклад в коморбидность, а также повышает риск сердечно-сосудистой смертности на 25–66% [3]. К данной категории пациентов относятся больные, страдающие ФП более года при условии выбора стратегии «контроля ритма» [4]. Учитывая низкую эффективность медикаментозного лечения ФП, в клиническую практику большинства стран внедрены хирургические технологии, эффективность применения которых у больных СД не валидизирована [5].

Хирургическое лечение, направленное на контроль ритма при ФП, в настоящее время представлено технологиями, которые можно разделить на:

- интервенционные (катетерные) вмешательства;
- торакоскопические технологии;
- операции на открытом сердце.

Возможна комбинация данных технологий. Например, торакоскопическая процедура, которая дополняется катетерной эндокардиальной абляцией [6, 7, 8]. В последнем случае процедуру считают гибридной или этапной.

Гибридная — выполняется одновременно с торакоскопическим вмешательством или спустя 3–6 месяцев после торакоскопической процедуры вне зависимости от наличия предсердных нарушений ритма сердца.

Этапная — выполняется спустя три месяца после торакоскопической процедуры в случае рецидива заболевания.

Изолированное интервенционное лечение больных ФП при наличии СД, по данным различных авторов, ассоциировано с высокой частотой рецидивирования по сравнению с пациентами, не страдающими нарушениями углеводного обмена. Целесообразность применения других хирургических подходов для лечения ФП у больных СД в настоящее время не определена [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность этапного хирургического подхода к длительному удержанию синусового ритма у больных с СД, страдающих ФП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения:

- ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ,
- ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России.

Время исследования: 2021–2024 гг.

Критерии включения

Критерии включения в исследование: СД 1 типа или СД 2 типа (СД1 или СД2) при наличии длительно персистирующей формы ФП, в случае выбора стратегии длительного удержания синусового ритма при помощи нефармакологических подходов.

Критерии исключения

Критерии исключения из исследования: выбор стратегии «контроль частоты» при постоянной форме ФП; тяжелая экстракардиальная патология; тромбоз полостей сердца; врожденные и приобретенные пороки сердца; миокардиты, дилатационная, гипертрофическая и рестрик-

тивная кардиомиопатии; ранее перенесенные операции на открытом сердце, наличие противопоказаний к введению рентгенконтрастных средств, некомпенсированная патология щитовидных и околощитовидных желез.

Дизайн исследования

Двухцентровое пилотное исследование, выполненное на основании договора о научно-практическом сотрудничестве.

Условия проведения

Хирургическое лечение выполнялось по методике, опубликованной ранее Зотовым А.С. и соавт., и включало два этапа [7]:

- первый этап выполнялся в ФНКЦ ФМБА России — проводилась торакоскопическая биполярная орошаемая абляция (Т-РЧА) левого предсердия (ЛП);
- второй этап выполнялся в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ и заключался в проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) с эндокардиальной радиочастотной абляцией (РЧА) зон реконнекции.

В настоящее пилотное исследование включено 19 человек (чел.) с СД2 и СД1 в возрасте 53–73 лет. Медиана возраста составила 62 года, нижний квартиль — 57,5 года, верхний квартиль — 66 лет; лица женского пола — 21,1% (4 из 19) пациентов; лица мужского пола — 78,9% (15 из 19) пациентов.

При оценке отдаленных результатов у 19 (100,0%) пациентов оценивалась:

- частота развития рецидива ФП по данным 24-часовой регистрации электрокардиограммы;
- изменение структурных характеристик миокарда: объем ЛП, в том числе индексированный к площади поверхности тела (ИОЛП);
- течение хронической сердечной недостаточности (ХСН): фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ); предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP);
- неблагоприятные события.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Количество пациентов с АГ, n (%)	15 (78,9)
Количество пациентов с ХБП, n (%)	3 (15,8)
Количество пациентов с гемодинамически незначимым атеросклерозом КА, n (%)	10 (52,6)
Количество пациентов после стентирования КА, n (%)	1 (5,3)
Длительность ФП (мес), Min-Max: Me [Q1; Q3]	12–240: 48 [24; 72]
Длительность СД (годы), Min-Max: Me [Q1; Q3]	1–24: 7 [4,5; 11,5]
Количество пациентов с СД2 и СД1 (/)	18/1
HbA _{1c} (%), Min-Max: Me [Q1; Q3]	6,2–8,6: 7,3 [6,4–8,1]
Структура сахароснижающей терапии	
Инсулин, n (%)	1 (5,3)
Пероральная, n (%)	14 (73,7)
Комбинированная, n (%)	0 (0,0)
Диета, n (%)	4 (21,0)

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; ХБП — хроническая болезнь почек; КА — коронарные артерии; ФП — фибрилляция предсердий; СД — сахарный диабет; Min-Max — минимальное-максимальное значение; Me — медиана; Q1 — первый (нижний) квартиль; Q3 — третий (верхний) квартиль; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; n — количество пациентов.

Клиническая характеристика больных с СД, страдающих ФП, представлена в табл. 1.

Статистическая обработка

Статистическая обработка выполнялась при помощи программы SPSS Statistics 26.0.0.0 (IBM Inc., США). Количественные признаки представлены в виде Min-Max (Me, IQR), где Min — минимальное значение, Max — максимальное значение; Me — медиана, IQR — межквартильный интервал (1-й и 3-й квартили). При описании возраста пациентов Me и IQR округлялись до целого значения. При описании других непрерывных признаков Me и IQR округлялись до одного знака после запятой включительно. При описании процентных величин значение округлялось до одного знака после запятой включительно. Расчет статистической значимости различий непрерывных признаков проводился по методу Уилкоксона. При проверке статистических гипотез принимался 5% уровень значимости.

Этическая экспертиза

Статья рассмотрена на заседании локально-этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, была одобрена (Протокол №18 от 08.09.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Период наблюдения составил 4–52: 19 [8; 31] месяцев. Длительное удержание синусового ритма за период наблюдения было отмечено у 17 (89,5%) больных: 15 (78,9%) пациентов — на фоне отмены антиаритмической терапии (ААТ); 2 (10,5%) пациента — на фоне продолжения ААТ. В последних двух случаях ААТ была продолжена с учетом выбора пациента. В связи с развитием клинически значимых устойчивых пароксизмов предсердных постинцизионных тахиаритмий двум (10,5%) больным проведен второй, эндокардиальный, этап хирургического лечения с катетерной РЧА зон реконнекции в ЛП. При изучении динамики показателей, характеризующих недостаточность кровообращения, выявлены

Таблица 2. Длительное удержание синусового ритма после хирургического лечения больных с сахарным диабетом, страдающих фибрилляцией предсердий: обратное ремоделирование миокарда и регресс хронической сердечной недостаточности

Характеристика	Предоперационные данные	Послеоперационные данные	p
Индексированный объем ЛП (мл/м ²), Min-Max: Me [Q1; Q3]	26,0–67,7: 39,0 [33,7; 47,7]	18,7–58,7: 33,6 [30,5; 37,6]	0,013
Давление в ЛА (мм рт.ст.), Min-Max: Me [Q1; Q3]	21,0–46,0: 31,0 [27,5; 37,0]	20,0–48,0: 32,0 [26; 39,0]	0,85
ФВЛЖ (%), Min-Max: Me [Q1; Q3]	50,0–69,0: 58,0 [55; 59,0]	55,0–64,0: 60,0 [57,3; 61,0]	0,07
NTproBNP (пг/мл), Min-Max: Me [Q1; Q3]	30,3–2400,0: 691,1 [177,2; 969,0]	59,8–790,0: 346,4 [205; 632,3]	0,014

Примечание. ЛА — легочная артерия; ЛП — левое предсердие; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NTproBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида; p — вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий.

статистически значимые различия по уровню NT-proBNP ($p=0,014$). Медиана концентрации NT-proBNP до оперативного лечения составила 691,1 [177,2; 969,0] пг/мл, после операции на фоне удержания синусового ритма в течение 12 месяцев — 346,4 [205; 632,3] пг/мл. В отдаленном периоде отмечено обратное ремоделирование миокарда: значимое снижение ИОЛП ($p=0,013$). Статисти-

чески значимых различий по ФВЛЖ ($p=0,07$) до и после проведенного лечения не выявлено (табл. 2). В 89,5% (17 из 19 чел.) случаев хирургическое лечение ограничилось торакоскопической процедурой. У 10,5% (2 из 19 чел.) больных было выполнено гибридное лечение ФП: через три месяца после Т-РЧА проведено внутрисердечное ЭФИ с устранением зон реконнекции в ЛП при помощи

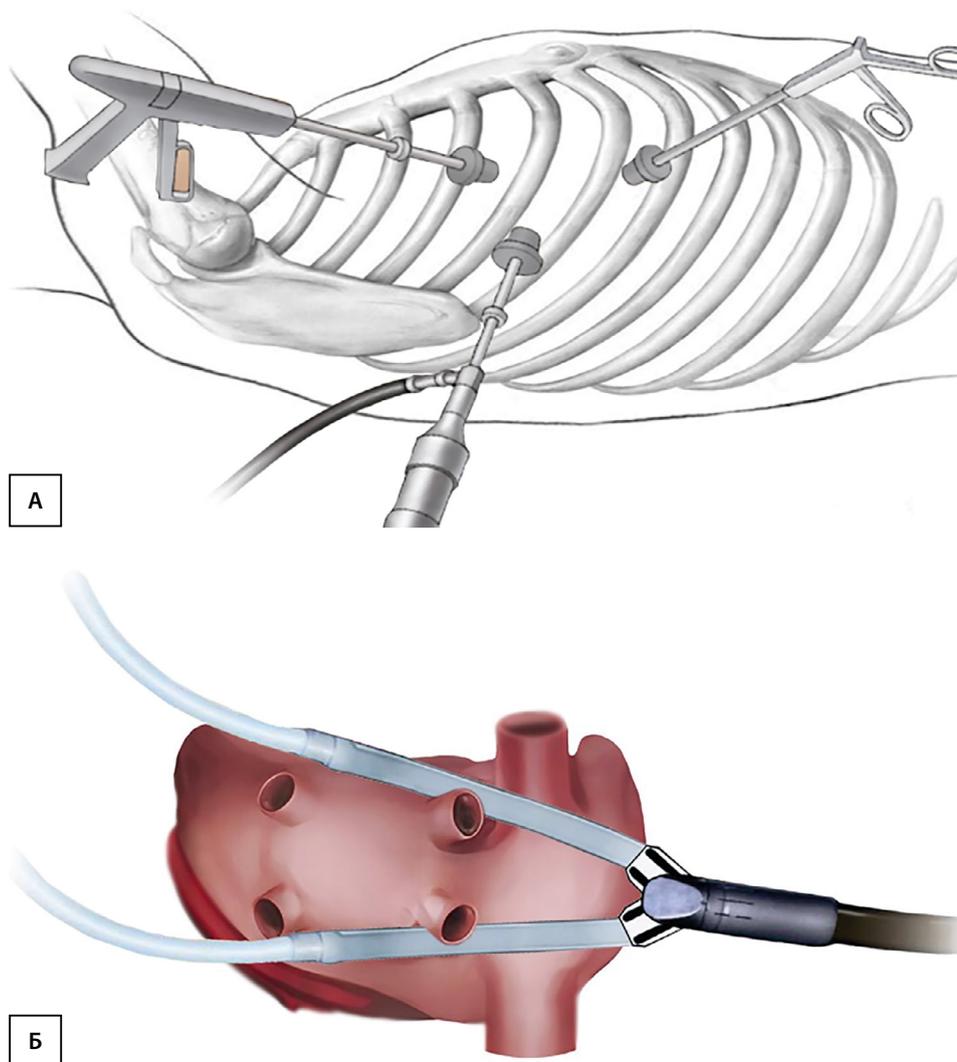


Рисунок 1. Торакоскопическая биполярная орошаемая абляция левого предсердия: А — позиция торакоскопических портов относительно межреберных промежутков; Б — абляционное устройство позиционировано в перикарде в области левого предсердия со стороны правой плевральной полости.

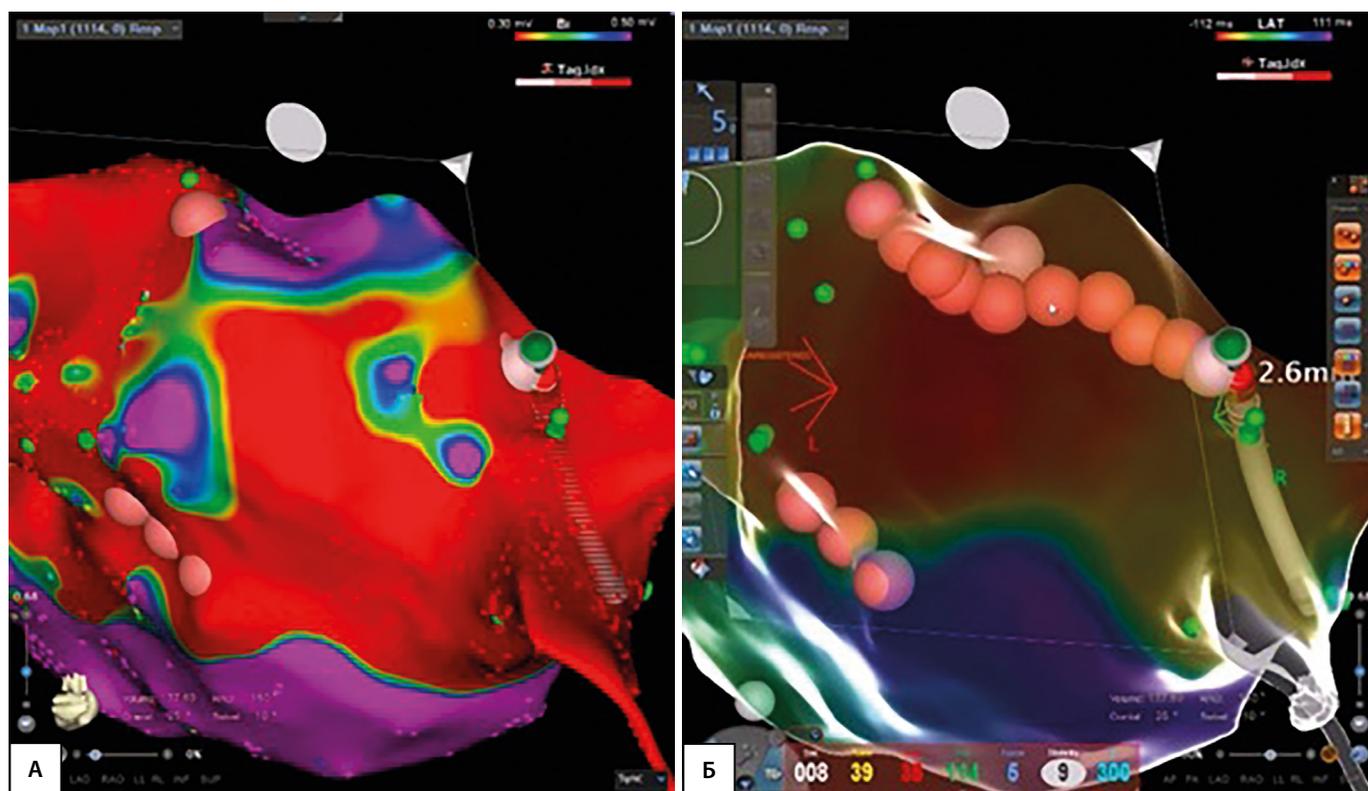


Рисунок 2. Внутрисердечное электрофизиологическое исследование и эндокардиальная радиочастотная абляция у больного после торакоскопической радиочастотной биполярной орошаемой радиочастотной абляции: левое предсердие, вид сзади.

А — биполярное картирование левого предсердия: красный цвет — амплитуда эндокардиального сигнала менее $0,3\text{ мВ}$, фиолетовый цвет — более $0,5\text{ мВ}$ (зоны реконнекции левого предсердия);

Б — выявленные зоны реконнекции левого предсердия после торакоскопической биполярной орошаемой абляции устранены методом эндокардиальной радиочастотной абляции (область воздействия отмечена фиолетовыми шарами).

эндокардиальной РЧА. На рис. 1 и 2 показаны этапы хирургического лечения, направленного на удержание синусового ритма у больных СД, страдающих ФП.

Неблагоприятные события, включающие нарушения мозгового кровообращения или транзиторные ишемические атаки, в отдаленном периоде не зарегистрированы. В двух случаях (10,5%) потребовалась повторная госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН. Не было ни одного случая смерти, связанного с сердечно-сосудистыми событиями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на относительный успех и удовлетворительный профиль безопасности Т-РЧА, данная хирургическая процедура имеет ряд ограничений: отсутствие возможности абляции зоны митрального истмуса, необходимых участков циркуляции волн «macro re-entry» правого предсердия. У пациентов с развитой эпикардиальной клетчаткой зачастую невозможно добиться полноценной замкнутой абляционной линии, что приводит к формированию зон «реконнекции» [8]. В свою очередь данные участки с восстановленным электрическим проведением в ЛП могут быть не только причиной рецидива ФП, но и формирования атипичного трепетания предсердий, оказывающего более значимое влияние на центральную гемодинамику по сравнению с ФП. Кроме прочего, ни один протокол Т-РЧА не включает воздействий в области кавотрикуспидального

истмуса [8]. В связи с этим в настоящее время в клинических рекомендациях, наряду с Т-РЧА, предусмотрена возможность проведения так называемого гибридного лечения ФП. В данном случае торакоскопическая процедура дополняется интервенционным, катетерным, вмешательством [1, 4].

Вместе с тем остается неизученным вопрос о времени между Т-РЧА и эндокардиальной РЧА. Возможно выполнение данных процедур во время одного вмешательства. При этом для эпикардиального этапа существует возможность использовать инструмент EpiSense (процедура Convergent) или выполнить эпикардиальный протокол торакоскопическими инструментами, завершая процедуру катетерным вмешательством в зоне митрального истмуса, абляцией зоны кавотрикуспидального истмуса и дополнительной изоляцией легочных вен [9].

Такой подход приводит к снижению прямых затрат лечения. Однако во время выполнения одной процедуры могут возникнуть ложные результаты из-за отека тканей, что затрудняет поиск зон реконнекции после Т-РЧА [10, 11].

Альтернативный подход заключается в выполнении эндокардиальной РЧА в интервале 3–6 месяцев после Т-РЧА [12].

Наконец возможен третий вариант: этапное лечение. Применение этапного подхода к лечению непароксизмальных форм ФП у больных СД, как показано в нашем исследовании, минимизирует травматичность вмеша-

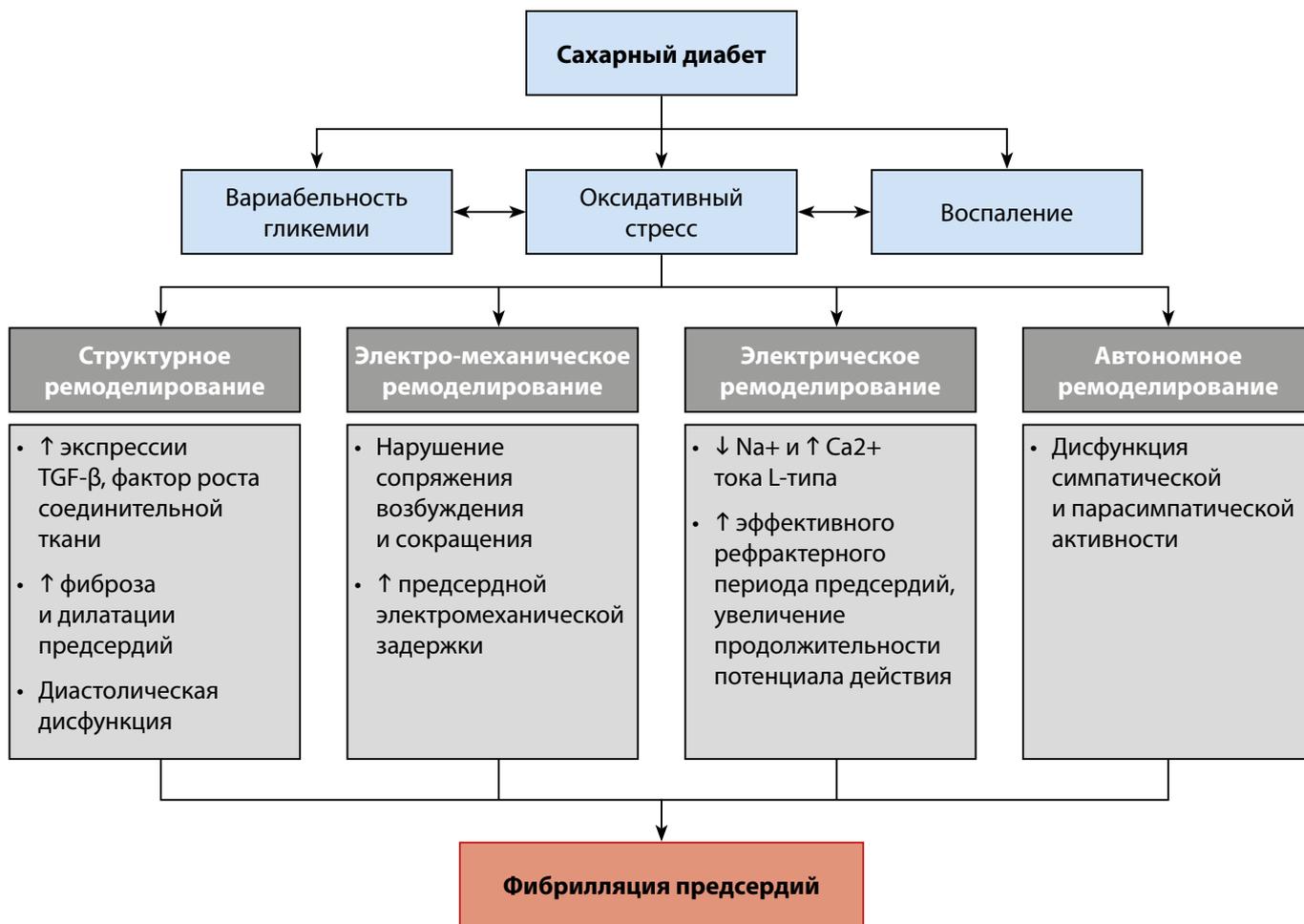


Рисунок 3. Патолофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий при сахарном диабете.

тельства, поскольку эндокардиальный этап операции выполняется в случае рецидива заболевания. При этом показано, что такой подход, наряду с минимизацией уровня хирургической агрессии, обеспечивает эффективное длительное удержание синусового ритма.

Выбор той или иной стратегии в настоящее время не регламентирован клиническими рекомендациями и обусловлен сложившейся практикой в медицинской организации. Эффективность этапного лечения, направленного на длительное удержание синусового ритма у больных с СД, страдающих ФП, может быть обусловлена тем, что ключевым механизмом ФП у данной категории больных может являться роторная активность в области задней стенки ЛП [13].

Следует отметить, что взаимосвязь СД и ФП — многофакторная, включает такие механизмы, как окислительный стресс и системное воспаление, развитие дисфункции митохондрий, глюкозотоксичность и гипогликемические состояния, вариабельность гликемии в течение суток, которые ведут к структурному, механическому и электрическому ремоделированию ЛП с формированием субстрата аритмии (рис. 3) [9].

Следует отметить, что для больных СД наиболее характерно персистирующее течение заболевания [14].

Повышение уровня HbA_{1c} на 1% сопровождается повышением риска ФП на 13% [9, 15]. Кроме того, более высокие уровни HbA_{1c} связаны с более высокой частотой рецидивов ФП после эндокардиальной РЧА (табл. 1) [9].

Наличие ФП у больных СД существенно повышает риски летального исхода вследствие тромбоэмболических осложнений [9], но ведущей причиной смертности является ХСН. При этом существующие подходы к лечению больных с ФП не учитывают наличие нарушений углеводного обмена [3, 16].

В ранее проведенных исследованиях показана высокая эффективность гибридного хирургического лечения по сравнению с этапным подходом [17, 18]. Однако данная стратегия не была валидизирована для больных с СД. В нашем пилотном исследовании объектом исследования были пациенты, страдающие СД и ФП. Была показана высокая эффективность длительного удержания синусового ритма при выполнении изолированной Т-РЧА, что, по мнению авторов настоящей работы, обусловлено, высокой эффективностью изоляции задней стенки ЛП при выполнении Т-РЧА, что позволяет воздействовать на ключевой механизм патогенеза ФП у больных СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этапное хирургическое лечение, направленное на удержание синусового ритма у больных с СД, страдающих персистирующей формой ФП, по данным нашего пилотного исследования, может рассматриваться как рациональная стратегия. Выполнение второго, эндокардиального, этапа лечения у данной категории пациентов следует выполнять в случае рецидива тахисистолических нарушений ритма сердца.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Государственное задание НИР № 123021000043-0, 2023-2025 гг.

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

Участие авторов. Хамнагадаев И.А., Зотов А.С. — руководство лечением пациентов, участие в операционном процессе, написание текста статьи; Бондаренко И.З., Глулак А.А., Сахаров Э.Р., Зотова З.А. —

статистическая обработка и обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; Булавина И.А., Шацкая О.А., Шелест О.О. — написание текста статьи, поисково-аналитическая работа; Хабазов Р.И., Троицкий А.В., Мокрышева Н.Г. — руководство лечением пациентов, обсуждение результатов исследования.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-3414. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
2. Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы) // *Вестник аритмологии*. — 2018. — № 92. — С. 42–48. [Kolbin AS, Mosikyan AA, Tatarsky BA. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in Russia: seven-year trends (2010-2017). *Journal of Arrhythmology*. 2018;92:42–48. (In Russ.)]
3. PhD LGMP. Association of Atrial Fibrillation with Diabetes Mellitus, High Risk Comorbidities. *Maedica (Bucur)*. 2022;17(1):143–152. doi: <https://doi.org/10.26574/maedica.2022.17.1.143>
4. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — № 97. — С. 4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EY, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
5. Голухова Е.З., Милюевская Е.Б., Филатов А.Г., и др. Аритмология — 2022. Нарушения ритма сердца и проводимости. — Москва: Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, 2023. — 148 с. [Golukhova EZ, Milievskaia EB, Filatov AG, et al. *Aritmologiya – 2022. Narusheniya ritma serdtsa i provodimosti*. Moscow: Natsional'nyi nauchno-prakticheskii tsentr serdечно-sosudistoi khirurgii im. AN Bakuleva; 2023. (In Russ.)]
6. Сапельников О.В., Николаева О.А., Ардус Д.Ф., и др. Одномоментное гибридное лечение персистирующей формы фибрилляции предсердий // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2018. — Т. 11. — № 6. — С. 83–86 [Sapel'nikov OV, Nikolaeva OA, Ardus DF, et al. One-stage hybrid treatment of resistental atrial fibrillation. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2018;11(6):83–86. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/kardio20181106183>
7. Зотов А.С., Хамнагадаев И.А., Сахаров Э.Р. и др. Первый опыт применения гибридного подхода при хирургическом лечении фибрилляции предсердий // *Клиническая практика*. — 2022. — Т. 13. — № 4. — С. 38–50 [Zotov AS, Khamnagadaev IA, Sakharov ER, et al. The First Experience of the Hybrid Approach in Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(4):38–50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract116052>
8. Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Стребкова Е.Д. и др. Эволюция торакоскопического лечения фибрилляции предсердий: от становления до современного этапа // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2023. — Т. 12. — № 2. — С. 107–121 [Revishvili AS, Artyukhina EA, Strebkova ED, et al. Evolution of thoracoscopic treatment of atrial fibrillation: from inception to contemporary approaches. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(2):107–121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2023-12-2-107-121>
9. Wats K, Kiser A, Makati K, et al. The Convergent Atrial Fibrillation Ablation Procedure: Evolution of a Multidisciplinary Approach to Atrial Fibrillation Management. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2020;9(2):88–96. doi: <https://doi.org/10.15420/aer.2019.20>
10. Vroomen M, Maesen B, Luermans JL, et al. Epicardial and Endocardial Validation of Conduction Block After Thoracoscopic Epicardial Ablation of Atrial Fibrillation. *Innovations (Phila)*. 2020;15(6):525–531. doi: <https://doi.org/10.1177/1556984520956314>
11. Gottlieb LA, Dekker LRC, Coronel R. The Blinding Period Following Ablation Therapy for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(3):416–430. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.01.011>
12. Harlaar N, Oudeman MA, Trines SA, et al. Long-term follow-up of thoracoscopic ablation in long-standing persistent atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022;34(6):990–998. doi: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivab355>
13. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP Sr. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(8):1107–1115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.020>
14. Онучина Е.Л., Соловьев О.В., Чапурных А.В., Мочалова О.В., Онучин С.Г., Ефремов Д.Н. Нарушения ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2008. — Т. 11. — № 1. — С. 25–27. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5940>
15. Gherasim L. Association of Atrial Fibrillation with Diabetes Mellitus, High Risk Comorbidities. *Maedica (Bucur)*. 2022;17(1):143–152. doi: <https://doi.org/10.26574/maedica.2022.17.1.143>
16. Sun DK, Zhang N, Liu Y, et al. Dysglycemia and arrhythmias. *World J Diabetes*. 2023;14(8):1163–1177. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i8.1163>
17. Артюхина Е.А., Таймасова И.А., Ревишвили А.Ш.. Катетерная абляция предсердных аритмий у пациентов после торакоскопической абляции персистирующих форм фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — № 7. — С. 28–33 [Artyukhina EA, Taymasova IA, Revishvili AS. Catheter ablation of atrial arrhythmias in patients after thoracoscopic ablation of persistent atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3655. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3655>
18. Хамнагадаев И.А., Токарев А.Р., Тюрин Н.И. Эндovasкулярное лечение нарушений ритма сердца // *Эндovasкулярная хирургия — технологии и практика* / ред. Л. С. Коков, Н. В. Боломатов. — Москва: РАН, 2021. — С. 290–311. [Khamnagadaev IA, Tokarev AR, Tyurin NI. Endovaskulyarnoe lechenie narusheniya ritma serdtsa. In: *Endovaskulyarnaya khirurgiya – tekhnologii i praktika*. Ed by LS Kokov, NV Bolomatov. Moscow: RAN; 2021. p. 290–311. (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Булавина Ирина Андреевна [Irina A. Bulavina, MD];** адрес: Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26 [address: 26 Bakinskaya street, 115516 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6267-3724>; eLibrary SPIN: 1275-2773; e-mail: doctoroib@yandex.ru

Зотов Александр Сергеевич, д.м.н. [Aleksandr S. Zotov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-0211>; eLibrary SPIN: 9315-6570; e-mail: zotov.alex.az@gmail.com

Хамнагадаев Игорь Алексеевич, д.м.н. [Igor A. Khamnagadaev, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9247-4523>; eLibrary SPIN: 6338-4990; e-mail: i@khamnagadaev.ru

Шелест Олег Олегович [Oleg O. Shelest, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0087-9049>; eLibrary SPIN: 1195-2022; e-mail: toshelest@gmail.com

Глупак Александр Александрович [Alexandr A. Glupak, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3502-6867>; e-mail: Glupakalexandr@gmail.com

Зотова Злата Александровна [Zlata A. Zotova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1802-7519>; e-mail: zlata.zotova77@mail.ru

Сахаров Эмиль Романович [Emil R. Sakharov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1057-2777>; eLibrary SPIN: 6744-9462; e-mail: sakharoom@gmail.com

Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н. [Irina Z. Bondarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5178-6029>; eLibrary SPIN: 4524-4803; e-mail: Bondarenko.Irina@endocrincentr.ru

Шацкая Ольга Александровна, к.м.н. [Olga A. Shatskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1831-8052>; e-mail: Shackaya.Olga@endocrincentr.ru

Хабазов Роберт Иосифович, д.м.н. [Robert I. Khabazov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6801-6568>; eLibrary SPIN: 8264-7791; e-mail: khabazov119@gmail.com

Троицкий Александр Витальевич, д.м.н. [Aleksandr V. Troitskiy, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-8696>; eLibrary SPIN: 2670-6662; e-mail: dr.troitskiy@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Хамнагадаев И.А., Зотов А.С., Шелест О.О., Булавина И.А., Глупак А.А., Зотова З.А., Сахаров Э.Р., Бондаренко И.З., Шацкая О.А., Хабазов Р.И., Троицкий А.В., Мокрышева Н.Г. Хирургические технологии удержания синусового ритма у больных сахарным диабетом, страдающих длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 572-579. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13242>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khamnagadaev IA, Zotov AS, Shelest OO, Bulavina IA, Glupak AA, Zotova ZA, Sakharov ER, Bondarenko IZ, Shatskaya OA, Habazov RI, Troitskiy AV, Mokrysheva NG. Surgical approaches to maintaining sinus rhythm in patients with type 2 diabetes and long-term persistent atrial fibrillation. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):572-579. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13242>

РИСКИ СМЕРТЕЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПАХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ



© И.А. Бондарь¹, О.Ю. Шабельникова^{2*}

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

²Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) — заболевание с высокой распространенностью и ранней смертностью, а выделение групп риска неблагоприятных исходов имеет важное значение во вторичной профилактике.

ЦЕЛЬ. Изучить клинические, метаболические и генетические факторы риска отдаленных смертельных исходов при различных клинических фенотипах у больных СД2 в Новосибирской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено проспективное когортное исследование в Новосибирской области 2507 больных СД2. Длительность наблюдения составила 6,3±2,5 года. В зависимости от уровня С-пептида и индекса НОМА-IR пациенты были распределены на 3 фенотипа: инсулинопенический (n=288), классический (n=1921), инсулинорезистентный (n=298). Летальный исход за период с 2014 по 31.12.2022 зарегистрирован у 592 пациентов (23,6%). Выделение ДНК, генотипирование структурных вариантов генов *TCF7L2* (rs7903146), *ATM* (rs11212617) проводили с помощью ПЦР.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Ведущей причиной смерти больных СД2, независимо от клинического фенотипа были сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (63,8%). Пациенты с инсулинорезистентным фенотипом имели значительно меньшую длительность диабета на момент смерти 12,3±5,5 года по сравнению с классическим и инсулинопеническим фенотипом (p<0,001). Факторами риска общей смертности, по данным многофакторного регрессионного анализа Кокса (ОР), были длительность СД2 (1,043, p<0,001), уровень HbA_{1c} (1,131, p<0,001), креатинина (1,013, p=0,002), наличие аллеля Т гена *TCF7L2* (rs7903146) (ОР=1,431, p=0,017) и аллеля С гена *ATM* (rs11212617) (ОР=1,509, p=0,007). Предикторами сердечно-сосудистой смерти были HbA_{1c} (ОР=1,129, p=0,001), длительность диабета (ОР=1,041, p=0,002), уровень креатинина (ОР=1,015, p=0,004), наличие аллеля Т гена *TCF7L2* (rs7903146) (ОР=1,719, p=0,005) и аллеля С гена *ATM* (ОР=1,539, p=0,024).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследование выявило, что пациенты с инсулинорезистентным фенотипом имели неблагоприятный прогноз. Основным предиктором общей и сердечно-сосудистой смерти являлся HbA_{1c}. Наличие аллеля Т гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск общей смертности на 43,1%, аллеля С гена *ATM* (rs11212617) на 50,9%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; кластеры; фенотип; смертность; факторы риска.

RISKS OF MORTALITY FOR VARIOUS PHENOTYPES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN THE NOVOSIBIRSK REGION

© Irina A. Bondar¹, Olesia Y. Shabelnikova^{2*}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a disease with high prevalence and early mortality, and identifying groups at risk for adverse outcomes is important in secondary prevention.

AIM: To study clinical, metabolic and genetic risk factors for deaths in various clinical phenotypes in patients with type 2 diabetes mellitus in the Novosibirsk region.

MATERIALS AND METHODS: A prospective cohort study was conducted of 2507 patients with T2DM. The follow-up duration was 6.3±2.5 years. Depending on the level of C-peptide and the HOMA-IR index, patients were divided into 3 phenotypes: insulinopenic (n=288), classic (n=1921), insulin-resistant (n=298). Fatal outcome for the period from 2014 to 31.12.2022 was recorded in 592 patients (23.6%). DNA isolation and genotyping of structural variants of the *TCF7L2*(rs7903146), *ATM*(rs11212617) genes were performed by PCR.

RESULTS: The main cause of death in patients with T2DM in all phenotypes was CVD (63.8%). Patients with an insulin-resistant phenotype had a significantly shorter duration of diabetes at the time of death, 12.3±5.5 years, compared with the classic and insulinopenic phenotype (p<0.001). Risk factors for mortality from all causes according to multivariate Cox regression analysis (OR) were the duration of T2DM (1.043, p<0.001), the level of HbA_{1c} (1.131, p<0.001), creatinine (1.013, p=0.002), the T allele of the *TCF7L2*(rs7903146) gene (OR=1.431, p=0.017) and allele C of the *ATM*(rs11212617) gene (OR=1.509, p=0.007). Predictors of cardiovascular death were HbA_{1c} (OR=1.129, p=0.001), duration of diabetes (OR=1.041, p=0.002), creatinine level (OR=1.015, p=0.004), the T allele of the *TCF7L2*(rs7903146) gene (OR=1.719, p=0.005) and allele C of the *ATM* gene (OR=1.539, p=0.024).

CONCLUSION: The study found that patients with an insulin-resistant had a poor prognosis. The main predictor of general and cardiovascular death was HbA_{1c}. The T allele of the *TCF7L2*(rs7903146) gene increased the risk of overall mortality by 43.1%, the C allele of the *ATM*(rs11212617) gene by 50.9%.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2; clusters; phenotype; mortality; risk factors.



ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из заболеваний с самыми быстрыми темпами увеличения распространенности в мире и представляет собой угрозу за счет ранней инвалидизации и высокой смертности. По оценкам Международной федерации диабета, в 2021 г. 6,7 млн смертей были связаны с диабетом и его осложнениями (IDF atlas 2021) [1]. В Российской Федерации так же, как и в других странах мира, растет смертность. Согласно базе данных клиничко-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации, за период с 2010 по 2022 гг. смертность от СД2 увеличилась в 3 раза и в 2021 г. достигла 142,2 на 1000 населения [2]. Более половины смертей больных СД связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1, 2]. К основным факторам риска высокой смертности при СД2 относят гипергликемию, гиперлипидемию, артериальную гипертензию (АГ), ожирение [3]. В недавно опубликованном обзоре факторов риска сердечно-сосудистой смерти (ССС) отмечалось влияние не только традиционных кардиометаболических факторов риска, но и генетической предрасположенности, вариабельности гликемии и инсулинорезистентности [3]. Однако исследований, направленных на изучение взаимосвязи развития фатальных событий и структурных вариантов генов *TCF7L2* (rs7903146) и *ATM* (rs11212617), ассоциированных как с развитием СД2, так и с его осложнениями, в настоящее время представлено немного. В литературе имеются данные о взаимосвязи структурного варианта гена *TCF7L2* (rs7903146) с развитием СД2 и с более выраженными нарушениями липидного обмена и почечными осложнениями [4]. Ген *ATM* кодирует киназу атаксии телеангиоэктазии (АТМ) и участвует в регуляции клеточного цикла, механизмах транспорта белков, метаболизме глюкозы, окислительном стрессе и функции митохондрий [5]. Приблизительно 2% населения имеют гетерозиготную мутацию в гене *ATM* [6]. Лица с гетерозиготной мутацией подвержены более высокому риску развития СД, сердечной недостаточности и рака [5]. В последнее время были опубликованы крупные эпидемиологические исследования по анализу основных причин смерти людей с диабетом и без него, в которых отмечено значительное снижение смертности от сердечно-сосудистых причин и увеличение или стабильный уровень смертности от инфекционных причин, таких как пневмония [7]. В обзоре, посвященном анализу динамики осложнений и смерти от диабета за период с 2015 по 2021 гг., показано, что за последние 30 лет уменьшилась частота макрососудистых осложнений и ССС, но произошло увеличение числа рака, деменции, инфекции, туберкулеза и тропических болезней [8]. Авторы отметили, что наибольшее снижение частоты сосудистых осложнений наблюдалось у пожилых людей, а для более молодых групп профили кардиометаболического риска не улучшились [8]. Таким образом, исследования, направленные на изучение факторов риска смерти у пациентов с СД2 с целью снижения неблагоприятных исходов, являются актуальными. Научных работ, посвященных анализу основных причин смерти и факторов риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с различными клиническими фенотипами СД2 с преобладанием инсулинорезистентности или дефицита инсулина, нет.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинические, метаболические и генетические факторы риска смертельных исходов у больных с различными клиническими фенотипами СД2 в Новосибирской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование выполнено на базе Диамобиля ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (главный врач — Юданов А.В.).

Время исследования. Исследование выполнено в период с апреля 2013 по ноябрь 2017 гг. Изучение основных причин смерти проводилось по данным свидетельств о смерти медицинского информационно-аналитического центра (МИАЦ) в период с 2014 по 31.12.2022 г.

Исследуемые популяции

В исследование было включено 2507 больных СД2, проживающих в Новосибирской области.

Критерии включения: на момент первичного обследования включались больные СД2 в возрасте от 18 до 70 лет. Верификацию диагноза СД2 проводили в соответствии с критериями Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения по СД (1999).

Критерии исключения на момент первичного обследования: СД1, наличие антител к β -клеткам и/или антител к декарбоксилазе глютаминовой кислоты (GADA), беременность, другие типы диабета, наличие у пациента онкологических заболеваний, сердечной недостаточности функциональных классов 3–4 в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, хронической болезни почек 4–5 стадии, лечение кортикостероидами или эстрогенами, алкоголизм, наркомания, деменция или серьезные психические расстройства, острые воспалительные заболевания.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Всего было обследовано 2805 больных СД2, проживающих в Новосибирской области в период с 2013 по 2017 гг. Для анализа на 31.12.2022 (через $6,3 \pm 2,5$ года) были доступны данные по 2507 пациентам (89,4%), которые и были включены в последующий анализ, из них 1915 пациентов были живы, и летальный исход на 31.12.2022 зарегистрирован у 592 пациентов (23,6%).

Для изучения фатальных исходов в зависимости от клинических фенотипов СД2 пациенты были распределены на 3 группы по результатам первичного обследования на основании данных уровня С-пептида и индекса НОМА-IR: при уровне С-пептида ниже нижней границы референтных значений и индексе НОМА-IR менее 2,77 пациенты были отнесены в группу с инсулиновой недостаточностью — инсулинопенический фенотип $n=288$ (группа 1); при уровне С-пептида в пределах референтных значений и индексе НОМА-IR более 2,77 в группу с умеренной инсулинорезистентностью — классический фенотип $n=1921$ (группа 2); при уровне С-пептида выше референтных значений и индексе НОМА-IR более 2,77

в группу с выраженной инсулинорезистентностью — инсулинорезистентный фенотип $n=298$ (группа 3).

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное исследование. Первичное обследование проводилось во время выездов Диамобили в районы Новосибирской области в период с 2013 по 2017 гг. Анализ свидетельств о смерти, по данным МИАЦ, проводился в период с 2014 по 31.12.2022 г. По 298 пациентам информация отсутствовала в связи со сменой места жительства.

Описание медицинского вмешательства

Лечебные и диагностические вмешательства являлись частью рутинной врачебной практики. Выделение ДНК и генотипирование структурных вариантов генов *TCF7L2* (rs7903146) и *ATM* (rs11212617) проводили после подписания информированного согласия пациента из биообразцов крови.

Методы

Клиническое обследование больных включало осмотр эндокринолога, офтальмолога, кардиолога, невролога. Во время выезда Диамобили у пациентов осуществлялся забор биоматериала: крови на исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и биохимических параметров (глюкоза, креатинин, холестерин общий, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), инсулин, С-пептид) и мочи на микроальбуминурию. Все биообразцы доставлялись в сертифицированную лабораторию ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Биохимические исследования, уровни инсулина, С-пептида выполняли на автоматическом анализаторе Immulite 2000. Исследование HbA_{1c} проводили на автоматическом анализаторе D-10 фирмы BIO-RAD методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью наборов D-10 Reorder Pack, 400 Test (производства BIO-RAD LABORATORIES).

Выделение ДНК и генотипирование структурных вариантов генов *TCF7L2* (rs7903146) и *ATM* (rs11212617) проводили в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов (заведующий лабораторией фармакогеномики д.б.н. Филипенко М.Л.).

Таблица 1. Частота случаев смерти, продолжительности жизни и длительности наблюдения пациентов с сахарным диабетом 2 типа при различных клинических фенотипах

Параметр	Инсулинопенический, $n=293$	Классический, $n=1915$	Инсулинорезистентный, $n=298$	P
Продолжительность жизни, лет	66,3±6,5 65 [62; 70,8]	66,6±6,4 67 [63; 71]	66,1±5,8 66 [62; 71]	0,316
Длительность СД2, лет	16,5±6,8 15,5 [12; 20]	16,4±7,7 16 [11; 21]	12,3±5,5 12 [9; 15]	<0,001*
Длительность наблюдения, лет	6,6±2,5 7 [5; 9]	6,2±2,5 6 [4; 8]	6,7±2,8 7 [4,5; 9]	0,094
Частота случаев смерти, n (%)	72 (24,6)	455 (23,8)	65 (21,8)	0,702

Примечание. * — критерий Kruskal Wallis Test, уровень статистической значимости $p<0,05$.

Статистический анализ

Для описательной статистики между группами для категориальных переменных использовали χ^2 . Для количественных переменных при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Для оценки межгрупповых различий использовался непараметрический метод Краскела–Уоллиса. Кластерный анализ К-средних был проведен на основе 5 переменных: HbA_{1c} , возраст на момент постановки диагноза, индекс массы тела (ИМТ), С-пептид, пол. Все данные были масштабированы до среднего значения нулевой и единичной дисперсии перед кластеризацией. Для оценки связи между фатальными событиями и клиническими, лабораторными и генетическими параметрами использовали регрессию Кокса (относительный риск (ОР) (95% доверительный интервал (ДИ)). Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Для статистической обработки использован пакет статистики SPSS13.0.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Протокол исследования одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол №52 от 19.03.2013). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Длительность наблюдения составила 6,3±2,5 года. Летальный исход зарегистрирован у 592 пациентов (23,6%). Средняя продолжительность жизни была 66,3±6,5 года. Длительность СД2 от момента установления диагноза 16,0±7,5 года. Достоверных отличий по частоте случаев смерти при различных клинических фенотипах не выявлено. Было установлено, что пациенты с инсулинорезистентным фенотипом имели значимо меньшую длительность диабета на момент смерти 12,3±5,5 года, по сравнению с группой умерших с классическим (16,4±7,7 года) и инсулинопеническим фенотипом (16,5±6,8 года, $p<0,001$), однако продолжительность жизни и длительность наблюдения значимо не различались, что, вероятно, обусловлено более поздним развитием СД2 при инсулинорезистентном фенотипе (табл. 1).

Таблица 2. Частота основных причин смерти в зависимости фенотипа сахарного диабета 2 типа

Параметр	Инсулино-пенический, n=72 (1)	Классический, n=455 (2)	Инсулинорезистентный, n=65 (3)	P	P ₁	P ₂	P ₃
ССЗ, n (%)	51 (70,8)	289 (63,5)	38 (58,5)	0,307	0,399	0,692	0,999
Онкологические заболевания, n (%)	4 (5,6)	46 (10,1)	7 (10,8)	0,451	0,908	0,674	0,999
COVID, n (%)	2 (2,8)	31 (6,8)	7 (10,8)	0,176	0,189	0,616	0,705
тХПН, n (%)	4 (5,6)	26 (5,7)	0	0,142	0,957	-	-
Гангрена, n (%)	3 (4,2)	8 (1,8)	3 (4,6)	0,206	0,636	0,999	0,470
Заболевания печени, n (%)	0	4 (0,9)	2 (3,1)	0,167	0,121	-	-
Кома, n (%)	0	3 (0,7)	0	-	-	-	-
Отек мозга, n (%)	0	8 (1,8)	1 (1,5)	0,526	-	-	0,899

Примечание. P — Метод множественного сравнения с поправкой Бонферрони; P₁ — инсулинопенический и инсулинорезистентный; P₂ — инсулинопенический и классический; P₃ — инсулинорезистентный и классический; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, COVID — новая коронавирусная инфекция, тХПН — терминальная почечная недостаточность.

Анализ основных причин смерти установил, что ведущей причиной смерти больных СД2, независимо от клинического фенотипа были ССЗ (n=378, 63,8%), что согласуется с данными литературы (табл. 2) [2]. Достоверных различий развития фатального события в зависимости от фенотипа СД2 не выявлено, что может быть обусловлено небольшим количеством наблюдений при распределении на фенотипы, в связи с чем дальнейший анализ факторов риска развития фатальных событий проведен в общей группе больных СД2.

При анализе исходных клинических, лабораторных параметров и взаимосвязи структурных вариантов генов *TCF7L2* (rs7903146): C/C vs C/T, T/T и *ATM* (rs11212517): A/A vs A/C, C/C с наступлением фатального события было установлено, что в группе с фатальным событием от всех причин по сравнению с группой без фатального события пациенты были старше, имели большую длительность СД2, более высокий уровень глюкозы натощак и HbA_{1c}, САД, более низкий уровень С-пептида и креатинина (табл. 3, 4) и чаще были носителями аллеля С и генотипов

Таблица 3. Исходные клинические показатели у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от фатального события в отдаленном периоде

Параметр	Без фатальных событий n=1914	Фатальные события (все причины) n=592	P
Мужчины, n (%)	395 (20,6)	172 (29,1)	<0,001
Женщины, n (%)	1519 (79,4)	420 (70,9)	
Возраст, лет	58,37±6,90	59,94±6,13	<0,001
Длительность СД, лет	7,44±6,33	9,69±6,94	<0,001
Возраст дебюта СД2, лет	50,96±8,28	50,34±8,19	0,116
ИМТ, кг/м ²	33,73±6,21	33,85±6,76	0,686
САД, мм рт.ст.	148,41±21,14	151,54±22,32	0,002
ДАД, мм рт.ст.	89,89±12,11	90,90±12,00	0,076
Сахароснижающая терапия:			
инсулинотерапия, n (%)	518 (27,1)	229 (38,7)	<0,001
метформин, n (%)	466 (24,3)	128 (21,6)	0,535
сульфонилмочевина, n (%)	198 (10,3)	65 (11,0)	0,157
метформин+сульфонилмочевина, n (%)	715 (37,3)	151 (25,5)	<0,001
идПП-4, n (%)	7 (0,4)	7 (1,2)	0,065
идПП-4+метформин, n (%)	10 (0,5)	12 (2,0)	0,095
Прием статинов, n (%)	289 (15,1)	74 (12,5)	0,173

Примечание.

* — сравнивали группы без фатального события и с фатальным событием, p<0,05. Для категориальных параметров применялся критерий хи-квадрат Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде m±σ), критерий Стьюдента для сравнения двух групп; ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа.

Таблица 4. Исходные лабораторные показатели у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от фатального события в отдаленном периоде

Параметр	Без фатальных событий n=1914	Фатальные события (все причины) n=592	COVID n=40	ССЗ n=378
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	8,53±2,82	9,57±3,46 P<0,001*	9,47±3,45 P=0,141	9,69±3,55 P<0,001*
HbA _{1c} , %	8,5 [7,1; 10,2]	9,8 [7,9; 11,3] P<0,001*	9,85 [8,03; 11,78] P<0,006*	9,9 [8,0; 11,4] P<0,001*
НОМА-IR	3,02 [2,07; 4,85]	3,08 [2,20; 5,34] P=0,233	2,99 [2,25; 5,11] P=0,562	3,08 [2,16; 5,07] P=0,453
НОМА-FB	24,0 [14,3; 46,6]	25,0 [13,6; 52,0] P=0,834	25,02 [17,4; 63,8] P=0,287	25,0 [13,6; 50,6] P=0,989
C-пептид, нмоль/л	552,5 [337,8; 869,0]	480,0 [285,0; 818,5] P<0,001*	582,0 [322,0; 1003,7] P=0,590	480,0 [285,8; 798,5] P=0,001*
Общий холестерин, ммоль/л	5,60 [5,0; 6,66]	5,65 [5,0; 6,57] P=0,876	5,90 [4,88; 6,71] P=0,871	5,6 [5,0; 6,4] P=0,465
Триглицериды, ммоль/л	1,70 [1,36; 2,55]	1,70 [1,42; 2,59] P=0,688	1,70 [1,15; 2,68] P=0,402	1,70 [1,38; 2,39] P=0,350
ЛПВП, ммоль/л	1,06 [0,99; 1,31]	1,06 [0,98; 1,30] P=0,104	1,06 [1,01; 1,27] P=0,757	1,06 [0,98; 1,33] P=0,434
ЛПНП, ммоль/л	3,01 [2,72; 3,44]	3,0 [2,73; 3,43] P=0,981	2,98 [2,80; 3,43] P=0,699	3,0 [2,75; 3,41] P=0,693
АЛТ, ЕД/л	20,0 [17,0; 25,0]	20,8 [17,0; 27,0] P=0,382	19,85 [17,3; 26,1] P=0,900	21,0 [17,0; 28,2] P=0,100
АСТ, ЕД/л	19,0 [16,7; 24,4]	19,6 [16,9; 26,0] P=0,145	19,0 [17,2; 23,7] P=0,877	19,9 [17,0; 26,0] P=0,046*
Креатинин, мкмоль/л	80,0 [70,5; 91,7]	78,5 [69,8; 89,1] P<0,001*	82,5 [76,3; 100,0] P=0,020*	82,1 [71,0; 97,8] P<0,001*

Примечание.

* — Сравнивали группы без фатального события и с фатальным событием, $p<0,05$. Для категориальных параметров применялся критерий хи-квадрат Пирсона; для непрерывных показателей, распределенных нормально (данные представлены в виде $m\pm\sigma$), — критерий Стьюдента для сравнения двух групп; для непрерывных показателей, распределенных ненормально (данные представлены в виде Me [25%; 75%]), — критерий Mann-Whitney.

A/C и C/C структурного варианта гена *ATM* (rs11212517) 40,2% против 31,1% ($p=0,021$) (рис. 1). Более высокая частота инсулинотерапии и комбинированной терапии — метформин в сочетании с препаратами сульфонилмочевины у больных СД2 — в группе с фатальными исходами вероятно большей длительностью диабета.

При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса выявлены традиционные факторы риска смерти от всех причин у больных СД2: длительность СД2, уровень HbA_{1c}, уровень креатинина. А также установлена ассоциация развития фатального события с наличием аллеля T и генотипов C/T и T/T гена *TCF7L2* (rs7903146): C/C vs C/T, T/T (OR 1,431, $p=0,017$) и аллеля C и генотипов A/C и C/C гена *ATM* (rs11212517): A/A vs A/C, C/C (OR 1,509, $p=0,007$).

В проведенном нами исследовании выявлено, что группа пациентов, где причиной смерти были ССЗ, отличалась от пациентов без фатального события старшим возрастом ($60,02\pm 6,17$ года против $58,74\pm 6,76$ года, $P<0,001$), большей длительностью СД2 ($10,11\pm 7,08$ года против $7,97\pm 6,55$ года, $P<0,001$) и высокими показателями глюкозы натощак ($9,69\pm 3,55$ ммоль/л против $8,53\pm 2,82$ ммоль/л, $p<0,001$), более высокими значениями HbA_{1c}, САД, креатинина, АСТ, низким уровнем C-пептида (табл. 4) и высокой частотой аллеля T и генотипов C/T и T/T гена *TCF7L2* (rs7903146) (рис. 1). Не было установлено взаимосвязи ССЗ с уровнем холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов (табл. 3). Выявленные различия факторов риска наступления смерти у больных СД2 были подтверждены многофакторным регрессионным анализом Кокса. Так, при

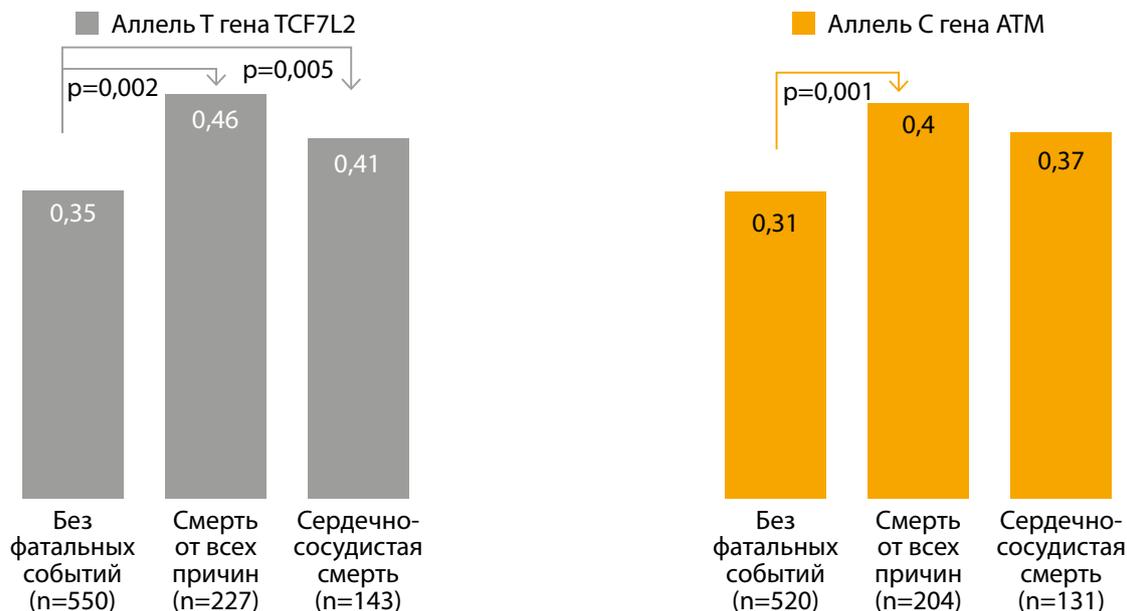


Рисунок 1. Частота аллеля Т структурного варианта гена *TCF7L2* (rs7903146) и аллеля С структурного варианта гена *ATM* (rs11212617) в зависимости от фатального исхода.

развитии смерти от ССЗ наиболее значимыми предикторами были HbA_{1c} : риск фатального исхода увеличивался на 12,9% при повышении HbA_{1c} на 1%, риск смерти увеличивался на 1,4%, ($p=0,002$) на каждый год заболевания. Повышение уровня креатинина на каждый 1 мкмоль/л повышало риск смерти на 1,5%, наличие аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск смерти на 71,9%, а наличие аллеля С и генотипов А/С и С/С гена *ATM* (rs11212517) — на 53,9%.

За анализируемый период у 40 пациентов причиной смерти была коронавирусная инфекция (COVID).

В этой группе пациенты отличались исходным более высоким уровнем креатинина и HbA_{1c} . Следует отметить, что, несмотря на отсутствие статистической значимости, в группе инсулинорезистентного фенотипа смерть от коронавирусной инфекции была самой высокой и составила 10,8% по сравнению с классическим фенотипом 6,8% и инсулинопеническим фенотипом 2,8%. Риск развития фатального события от COVID увеличивался на 18,7% при повышении уровня HbA_{1c} на 1% и на каждый 1 мкмоль/л креатинина на 3% (табл. 5).

Таблица 5. Отношение шансов развития фатального события в зависимости от клинических, лабораторных и генетических факторов

Фатальное событие	ОР	95% ДИ	Р
Смерть от всех причин			
Генотип С/С vs С/Т и Т/Т гена <i>TCF7L2</i> (rs7903146)	1,431	1,066–1,921	0,017*
Генотип А/А vs А/С и С/С гена <i>ATM</i> (rs11212517)	1,509	1,121–2,032	0,007*
Длительность СД2, на каждый 1 год	1,043	1,023–1,064	<0,001*
HbA_{1c} , на каждый 1%	1,131	1,067–1,198	<0,001*
Креатинин, на каждый 1 мкмоль/л	1,013	1,005–1,021	0,002*
Сердечно-сосудистая смерть			
Генотип С/С vs С/Т и Т/Т гена <i>TCF7L2</i> (rs7903146)	1,719	1,179–2,506	0,005*
Генотип А/А vs А/С и С/С гена <i>ATM</i> (rs11212517)	1,539	1,058–2,240	0,024*
Длительность СД2, на каждый 1 год	1,041	1,014–1,068	0,002*
HbA_{1c} , на каждый 1%	1,129	1,050–1,213	0,001*
Креатинин, на каждый 1 мкмоль/л	1,015	1,005–1,025	0,001*
Коронавирусная инфекция			
HbA_{1c} , на каждый 1%	1,187	1,061–1,328	0,003*
Креатинин, на каждый 1 мкмоль/л	1,030	1,011–1,049	0,002*
Онкологические заболевания			
Креатинин, на каждый 1 мкмоль/л	1,023	1,005–1,041	0,011*

Примечание. * — логистический регрессионный анализ Кокса, отношение шансов (ОР) (95% доверительный интервал (ДИ)). Критический уровень значимости, $p < 0,05$.

Злокачественные заболевания как причина смерти зарегистрированы у 57 человек, только более высокий исходный уровень креатинина был ассоциирован со смертью от онкологических заболеваний, по другим параметрам, включая гликемию и показатели инсулинорезистентности, различий не было. При анализе частоты данной причины смерти в зависимости от фенотипа мы обратили внимание, что смерть от онкологических заболеваний при инсулинопеническом фенотипе встречалась в 2 раза реже (5,6% по сравнению с классическим 10,1% и инсулинорезистентным 10,8%), но также не достигала статистической значимости. Отсутствие статистической разницы, вероятно, обусловлено малым количеством наблюдений. Риск наступления смерти от онкологии увеличивался с каждым 1 мкмоль/л креатинина на 2,3% (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Клиническая характеристика обследованных нами больных согласуется с данными других наблюдательных исследований [9, 10] и отражает в целом популяцию больных СД2, что в определенной степени позволяет экстраполировать полученные нами результаты на целевую популяцию.

Сопоставление с другими публикациями

Наш анализ данных за период с 2013 по 2022 гг. показал, что у пациентов с СД2 самыми сильными предикторами как неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, так и смерти от всех причин, являлись более старший возраст, большая длительность СД2, высокий уровень глюкозы натощак, HbA_{1c} , САД, креатинина и более низкий уровень С-пептида. При этом высокий уровень HbA_{1c} был наиболее значимым предиктором как общей, так и ССС независимо от фенотипа СД2. Подобное негативное влияние высокого уровня HbA_{1c} было продемонстрировано при анализе данных Шведского национального регистра диабета, в котором изучали риски инсульта и смертности в зависимости от уровня HbA_{1c} . Было отмечено ступенчатое повышение риска смерти после инсульта при увеличении уровня HbA_{1c} : при показателях 54–64 ммоль/моль: $OR=1,27$ (95% ДИ 1,22–1,32) и при уровне HbA_{1c} более 87 ммоль/моль: $OR=2,14$ (95% ДИ 1,90–2,42) по сравнению с группой с HbA_{1c} менее 53 ммоль/моль [10].

В отличие от нашего исследования, где не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи неблагоприятных исходов с индексами инсулинорезистентности (НОМА-IR) и уровнем инсулина, в исследовании ACCELERATE, в котором приняли участие 12 092 пациентов (у 2042 был СД2), уровень инсулина в плазме натощак оказался независимым предиктором основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов ($OR=1,36$, $p=0,007$) и необходимости реваскуляризации ($OR=1,56$, $p=0,001$) [11]. В проведенном нами исследовании отмечена взаимосвязь более низкого уровня С-пептида с общей смертностью, в то время как в ретроспективном когортном исследовании, включившем 864 человека с СД2, у которых при диагностике диабета измеряли уровень С-пептида натощак и уровень HbA_{1c} было установле-

но, что увеличение уровня С-пептида натощак на одно стандартное отклонение было связано со смертностью от всех причин ($OR=1,33$, $p=0,001$) и смертностью от рака ($OR=1,51$, $p=0,005$), а увеличение HbA_{1c} на одно стандартное отклонение ассоциировалось со смертностью от всех причин ($OR=1,24$; $p=0,005$), серьезными сердечно-сосудистыми событиями ($OR=1,20$, $p=0,015$), инсультом ($OR=1,36$, $p=0,006$) и ретинопатией ($OR=1,54$, $p<0,0001$) [12].

Проведенное исследование не выявило взаимосвязи постпрандиальной гипергликемии и гиперлипидемии с фатальными событиями, в то время как в других исследованиях отмечено влияние именно гипертриглицеридемии на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В наблюдательном проспективном исследовании в Италии риск смертности был значительно выше при высоком уровне триглицеридов ($OR=1,167$, $p=0,003$) и низком уровне холестерина ЛПВП (1,232, $p<0,0001$) [13], а группой японских авторов была установлена не только взаимосвязь постпрандиальной гипергликемии и гипертриглицеридемии со смертностью от всех причин у пациентов с СД2, но и предложены пороговые значения постпрандиальной гликемии (13,8 ммоль/л) и гипертриглицеридемии, ассоциированные с повышенным риском смертности [14]. Отсутствие взаимосвязи гиперлипидемии с развитием фатальных событий, вероятно, связано с небольшой длительностью наблюдения ($6,3\pm 2,5$ года).

Новая коронавирусная инфекция как причина смерти была зарегистрирована только у 40 пациентов в проведенном исследовании, а наиболее значимым предиктором неблагоприятного исхода являлся высокий уровень HbA_{1c} . Эти данные согласуются с результатами других исследований. Высокая смертность при худшем гликемическом контроле (стратифицированном по HbA_{1c}) была продемонстрирована при анализе базы данных 10 926 смертей от COVID, у пациентов с уровнем $HbA_{1c} < 7,5\%$ скорректированный показатель HR для смерти составил 1,31, тогда как при уровне $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ показатель HR составил 1,95 [15]. В Британском исследовании у пациентов с СД2 также было подтверждено, что более высокий уровень HbA_{1c} и вероятность острого повреждения почек при коронавирусной инфекции взаимосвязана с более высокой смертностью [16]. При анализе факторов риска неблагоприятных исходов от коронавирусной инфекции базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации, кроме взаимосвязи с $HbA_{1c} \geq 7\%$ ($OR=1,35$), была показана взаимосвязь с мужским полом ($OR=1,18$), возрастом старше 65 лет ($OR=3,18$) и длительностью СД более 10 лет ($OR=2,11$) [17].

Известно, что протеинкиназа АТМ является ядерным белком, участвующем в клеточном цикле, активация которого происходит при повреждении ДНК, а аллель С структурного варианта гена АТМ (rs11212517) ассоциирована с метаболическими и сердечно-сосудистыми осложнениями [6]. Выявленная нами взаимосвязь наличия аллеля С структурного варианта гена АТМ (rs11212517) с повышенной общей и ССС согласуется с результатами ранее проведенных исследований. Так, еще в 2000 г. было отмечено, что наличие аллеля С структурного варианта гена АТМ (rs11212517)

у 405 обследованных сопровождалось повышенным риском смерти $OR=1,9$. Среди основных причин смерти была онкология $OR=2,6$; умершие от рака были в среднем на 4 года моложе. На втором месте была ишемическая болезнь сердца (ИБС) $OR=2,0$, умершие носители аллеля С в среднем на 11 лет были моложе по сравнению с носителями аллеля Т ($P = 0,006$) [6].

В настоящее время ген *TCF7L2* рассматривается как центральный транскрипционный регулятор, влияющий на экспрессию генов, участвующих в метаболизме липидов и глюкозы [18], и участвует не только в формировании дисфункции β -клеток, но и в процессах адипогенеза и нарушении метаболизма жировой ткани, способствуя гипертрофии адипоцитов и периферической и печеночной резистентности к инсулину [19].

В исследовании ARIC, включившем 13 000 больных, не выявлено ассоциации структурных вариантов гена *TCF7L2* (rs7903146, rs12255372, rs7901695, rs11196205, rs7895340) с ИБС, ишемическим инсультом, ССЗ, атеросклерозом периферических артерий или смертностью от всех причин [20]. В ранее опубликованных работах было установлено, что только в группе больных без СД наличие аллеля Т гена *TCF7L2* (rs7903146) взаимосвязано с более высоким шансом иметь какое-либо поражение коронарных артерий ($OR=1,51$, $p=0,01$), высокой распространенностью трехсосудистого поражения коронарных артерий ($OR=1,76$, $p=0,01$) и со значительно более высокой частотой сердечно-сосудистых событий, в то время как на популяции больных с СД данные взаимосвязи не выявлены [21]. Однако нами получены результаты, что наличие аллеля Т и генотипа С/Т и Т/Т гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск смерти от ССЗ на 71,9% (1,719 (1,179–2,506, $p=0,005$),

Клиническая значимость результатов

В настоящее время нет клинических рекомендаций, основанных на фенотипах диабета, но наши результаты в сочетании с данными других авторов позволяют предположить, что фенотип СД2 с выраженной инсулинорезистентностью и повышением функции β -клеток имеет худший прогноз и раннюю смертность. Выявленная взаимосвязь наступления фатального события с наличием аллеля Т гена *TCF7L2* (rs7903146) и аллеля С гена *ATM* (rs11212517) требует дальнейших исследований. Таким образом, подход, сочетающий фенотипические особенности СД2 и генетические исследования, для прогнозирования фатальных событий имеет большую клиническую ценность.

Ограничения исследования

Наше когортное обсервационное исследование имеет несколько сильных сторон, но также и некоторые заметные ограничения. Мы не учитывали изменения переменных факторов риска во время наблюдения, и хотя это имело бы преимущества, использованный нами подход сводит к минимуму риск обратной причинно-следственной связи при интерпретации результатов. Кроме того, мы не проводили различий между пациентами, у которых переменные находились в пределах целевого диапазона без какого-либо специального вмешательства, и пациентами, которые получали медикаментозное лечение.

Направления дальнейших исследований

В настоящее время продолжается наблюдение за включенными в исследование пациентами для анализа риска развития осложнений и исходов в зависимости от клинического фенотипа СД2 с целью увеличения мощности выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило, что пациенты с инсулинорезистентным фенотипом и кластер со сниженной функцией β -клеток имели более неблагоприятный прогноз. Наиболее значимым предиктором общей и ССС являлся HbA_{1c} . Наличие аллеля Т гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск общей смертности на 43,1%, аллеля С гена *ATM* (rs11212617) — на 50,9%. Наиболее значимый вклад генетические факторы вносили в наступление ССС.

Установлен более неблагоприятный прогноз развития смерти при инсулинорезистентном фенотипе, продолжительность жизни от момента установления диагноза была меньше при инсулинорезистентном фенотипе по сравнению с инсулинопеническим и классическим фенотипами. Определены клинические, метаболические и генетические факторы риска фатального события от всех причин в общей группе больных СД2: длительность СД2, HbA_{1c} , уровень креатинина, наличие аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск смерти на 43,1% и наличие аллеля С и генотипов А/С и С/С гена *ATM* (rs11212517) — на 50,9%. Выявлено, что наиболее частой причиной смерти у больных СД2 были ССЗ — 63,8%, а риск фатального исхода от ССЗ был ассоциирован с высоким уровнем HbA_{1c} , креатинина, длительностью диабета.

Установлено, что наличие аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т гена *TCF7L2* (rs7903146) увеличивало риск смерти от ССЗ на 71,9% и аллеля С и генотипов А/С и С/С гена *ATM* (rs11212517) — на 53,9%.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 13-04-00520.

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

Участие авторов. Бондарь И.А. — существенный вклад в концепцию исследования, в интерпретацию результатов исследования; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Шабельникова О.Ю. — существенный вклад в концепцию исследования, в получение, анализ данных и интерпретацию результатов исследования, написание статьи.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессиональному математику Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» Лилии Валерьевне Щербаковой за помощь в проведении кластерного анализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium; 2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. с соавт. 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>
- Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2021;123:154838. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154838>
- Engelbrechtsen L, Hansen TH, Mahendran Y, et al. Homozygous carriers of the TCF7L2 rs7903146 T-allele show altered postprandial response in triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins. *Sci Rep*. 2017;7:1–8. doi: <https://doi.org/10.1038/srep43128>
- Wingard MC, Frasier CR, Singh M, et al. Heart failure and diabetes: role of ATM. *Curr Opin Pharmacol*. 2020;54:27–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.06.007>
- Su Y, Swift M. Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles. *Ann Intern Med*. 2000;133(10):770–8. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-10-200011210-00009>
- Pearson-Stuttard J, Bennett J, Cheng YJ, et al. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(3):165–173. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30431-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30431-9)
- Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, et al. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. *Diabetologia*. 2022;65(1):3–13. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05585-2>
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379(7):633–644. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
- Zabala A, Darsalia V, Holzmann MJ, et al. Risk of first stroke in people with type 2 diabetes and its relation to glycaemic control: A nationwide observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(2):182–190. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13885>
- Kumar A, Patel DR, Wolski KE, et al. Baseline fasting plasma insulin levels predict risk for major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and high-risk vascular disease: Insights from the ACCELERATE trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):171–177. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164119827604>
- Otten J, Tavelin B, Söderberg S, et al. Fasting C-peptide at type 2 diabetes diagnosis is an independent risk factor for total and cancer mortality. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(3):e3512. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3512>
- Orsi E, Penno G, Solini A, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Independent association of atherogenic dyslipidaemia with all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes and modifying effect of gender: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):28. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01224-7>
- Takao T, Suka M, Yanagisawa H, et al. Thresholds for postprandial hyperglycemia and hypertriglyceridemia associated with increased mortality risk in type 2 diabetes patients: A real-world longitudinal study. *J Diabetes Invest*. 2021;12(5):886–893. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13403>
- Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, et al. COVID-19 and Diabetes: A Collision and Collusion of Two Diseases. *Diabetes*. 2020;69(12):2549–2565. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0032>
- Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823–833. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)
- Shestakova MV, Vikulova OK, Elfimova AR, et al. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:909874. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>
- Geoghegan G, Simcox J, Seldin MM, et al. Targeted deletion of Tcf7l2 in adipocytes promotes adipocyte hypertrophy and impaired glucose metabolism. *Mol Metab*. 2019;24:44–63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.03.003>
- Chen X, Ayala I, Shannon C, et al. The Diabetes Gene and Wnt Pathway Effector TCF7L2 Regulates Adipocyte Development and Function. *Diabetes*. 2018;67(4):554–568. doi: <https://doi.org/10.2337/db17-0318>
- Bielinski SJ, Pankow JS, Folsom AR, et al. TCF7L2 single nucleotide polymorphisms, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2008;51(6):968–70. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1004-1>
- Sousa AG, Marquinez GF, Lemos PA, et al. TCF7L2 polymorphism rs7903146 is associated with coronary artery disease severity and mortality. *PLoS One*. 2009;4(11):e7697. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007697>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шабельникова Олеся Юрьевна, к.м.н. [Olesia Y. Shabelnikova, MD, PhD]; адрес: Россия, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130 [address: 130 Nemirovicha-Danchenko street, 630091 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3906-4784>; eLibrary SPIN-код: 5941-4815; e-mail: oyushabelnikova@yandex.ru

Бондарь Ирина Аркадьевна, д.м.н., профессор [Irina A. Bondar, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4641-3874>; eLibrary SPIN-код: 6633-8947; e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Риски смертельных исходов при различных клинических фенотипах у больных сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 580–588. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13195>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondar IA, Shabelnikova OY. Risks of mortality for various phenotypes in patients with type 2 diabetes mellitus in the Novosibirsk region. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):580–588. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13195>

ЗНАЧЕНИЕ ОКИСЛЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ LOX-1 ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© Д.Л. Фетлам, А.Г. Чумаченко, В.М. Писарев*

НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) встречается у 8,5% взрослого населения с тенденцией к увеличению, способствует утяжелению коморбидного фона пациента, приводит к инвалидизации. Возможной персонификации лечения СД2 могут способствовать высокоинформативные прогностические биомаркеры, поиск которых продолжает оставаться актуальным. Характерной особенностью СД2 является дислипидемия. Одним из ее проявлений является накопление в циркуляции повышенной концентрации окисленных липопротеинов низкой плотности (ox-LDL). Специфическими клеточными рецепторами молекул ox-LDL являются рецепторы LOX-1.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА. Суммировать результаты исследований, представленных в публикациях 2010–2024 гг. (PubMed, RSCI) и свидетельствующих о патогенетической роли ox-LDL и их рецепторов LOX-1 в развитии и течении СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Провели поиск более 2800 источников литературы (PubMed), в которых вместе с термином «сахарный диабет», встречаются ключевые слова: ox-LDL (1150 источников) или LOX-1 (159 источников), а также OLR1 (106 источников). Выделили более 60 источников, имеющих непосредственное отношение к СД2 и исследуемым функционально связанным маркерам — рецептору LOX-1 и его лиганду ox-LDL.

РЕЗУЛЬТАТЫ. LOX-1 представляет собой рецептор-мусорщик, который использует ox-LDL в качестве основного лиганда. LOX-1 кодируется геном *OLR1*, расположенным на хромосоме 12 человека. Продукты гена *OLR1* характеризуются наличием изоформ, генерируемых в результате сплайсинга или однонуклеотидного полиморфизма. Взаимосвязь ox-LDL и СД2 имеет двунаправленный характер. Возникающая инсулинорезистентность прямо коррелирует со степенью окисления липопротеинов низкой плотности, которая наблюдается более чем у 80% больных и зависит от длительности СД2. Высокое содержание лиганда LOX-1 ox-LDL в плазме ассоциируется с увеличением риска СД2. Предполагается, что механизм такой ассоциации связан с функционально значимой экспрессией LOX-1 на клетках поджелудочной железы. Показано, что β-клетки поджелудочной железы в присутствии ox-LDL увеличивали продукцию индуцируемого раннего репрессора сигнального пути цАМФ — ICER. В результате действия ICER выработка и секреция инсулина прекращались. Увеличение концентрации ox-LDL является патогенетически значимым фактором развития атеросклеротических поражений сосудов, поскольку стимулирует генерацию пенистых клеток. ox-LDL-LOX-1-опосредованные взаимодействия на поверхности сосудов приводят к дисфункции эндотелия с последующим развитием гипоперфузии тканей и органных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Циркулирующий ox-LDL во взаимодействии с его рецептором LOX-1 вносит значительный вклад в развитие СД2, способствуя его прогрессированию. Увеличенная концентрация ox-LDL в циркуляторном русле повышает риск тяжелого течения СД2, приводя к дисфункции эндотелия и способствуя развитию атеросклеротического поражения сосудов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рецепторы-скавенжеры класса E; окисленные липопротеины низкой плотности; ox-LDL; OLR1; LOX-1; сахарный диабет 2 типа.

THE SIGNIFICANCE OF OXIDIZED LOW-DENSITY LIPOPROTEINS AND RECEPTORS LOX-1 IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Dmitry L. Fetlam, Anastasya G. Chumachenko, Vladimir M. Pisarev*

V.A. Negovskiy Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

INTRODUCTION. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) occurs in 8.5% of the adult population with a tendency to increase. A characteristic feature of T2DM is dyslipidemia. One of its manifestations includes accumulation of increased concentration of oxidized low-density lipoproteins (ox-LDL) in circulation. Ox-LDL molecules act on cells through LOX-1 receptors.

THE PURPOSE OF THE REVIEW is to demonstrate results of studies presented in publications of 2010–2024 (PubMed, RSCI) indicating the pathogenetic role of ox-LDL and its LOX-1 receptors in T2DM development and course.

MATERIALS AND METHODS. In the analysis of more than 2800 literature sources (PubMed), in which together with term “diabetes mellitus” keywords are found: ox-LDL (1150 sources) or LOX-1 (159 sources), as well as OLR1 (106 sources), 50 sources were identified that are directly related to T2DM and the studied functionally related markers — the LOX-1 receptor and its ligand ox-LDL.

RESULTS. LOX-1 is scavenger receptor that uses ox-LDL as its proper ligand. Gene *OLR1* encodes ox-LDL receptor, LOX-1. The linking of T2DM and circulating levels of ox-LDL is bidirectional. The emerging insulin resistance directly correlates with oxidation of low-density lipoproteins, which is observed in more than 80% of patients and depends on the duration of T2DM. High plasma ligand levels are associated with increased type 2 diabetes risk. The mechanism of this association is thought to be related to functionally significant expression of LOX-1 on pancreatic cells. It was shown that pancreatic β -cells in the presence of ox-LDL increased production of the inducible early repressor of the cAMP signaling pathway, ICER. As result of ICER action, insulin production and secretion ceased. Increased ox-LDL concentrations are a pathogenetically significant factor in the development of atherosclerotic vascular lesions, as they stimulate the generation of foam cells. Ox-LDL-LOX-1-mediated interactions on the vascular surface led to endothelial dysfunction with subsequent development of tissue hypoperfusion and organ dysfunction.

CONCLUSION. Circulating ox-LDL, in interaction with its receptor LOX-1, makes a significant contribution to the development of T2DM, promoting its progression. Increased concentration of ox-LDL in blood increases the risk of severe T2DM, leading to endothelial dysfunction and promoting the development of atherosclerotic vascular lesions.

KEYWORDS: scavenger receptors, class E; oxidized low-density lipoprotein; ox-LDL; *OLR1*; LOX-1; type 2 diabetes mellitus.

ВВЕДЕНИЕ

Распространение сахарного диабета (СД) среди взрослого населения в мире возросло с 4,7% в 1980 г. до 8,5% в 2014 г. с сохранением тенденции к увеличению [1]. По прогнозам, его распространенность к 2030 г. может достичь 552 млн человек [2]. У 90–95% взрослых с диабетом диагностируют СД 2 типа (СД2), который является наиболее распространенным заболеванием у пожилых людей (до 40% населения старше 65 лет) [3]. СД2 и его осложнения создают дополнительную нагрузку на здравоохранение во всех странах мира. В РФ численность пациентов с СД2 в 2021 г. составила 4,58 млн человек, при этом тренд к увеличению распространенности заболевания сохранился [4]. Высокая смертность при СД2 связана с выраженной коморбидностью, обусловленной преимущественно (свыше 50%) сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [4, 5, 6]. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является наиболее частой причиной смерти среди больных СД2, встречается в 3 раза чаще, чем без него, и отличается большей тяжестью течения, возникает у более молодых пациентов, что обусловлено комплексом факторов [7]. Поражение сосудов при СД обуславливает значительное снижение компенсаторных реакций организма. Это может снижать эффективность лечения, замедлять процесс выздоровления, приводить к переходу острого критического состояния в хроническое [8].

Другие сопутствующие заболевания также связаны с СД2: недавняя эпидемия COVID-19 вскрыла двунаправленные взаимодействия между СД2 и COVID-19 [9]. С одной стороны, описаны случаи развития СД2 вскоре после заражения SARS-CoV-2; с другой — COVID-19 протекал наиболее тяжело у пациентов с СД2 [10]. Сочетание COVID-19 и СД2 приводило к наибольшей летальности при дополнительных демографических и клинических параметрах (мужской пол, пожилой возраст, продолжительность СД более 10 лет, повышенный индекс массы тела (ИМТ) — свыше 30 кг/м², наличие атеросклеротических поражений сосудов) [11].

Одним из распространенных патогенетических факторов, связанных с развитием СД2, является дислипидемия. Являясь информативным биомаркером тяжести течения заболевания, дислипидемия ассоциируется и с развитием ССЗ [12]. Образ жизни, характер питания способствуют проявлению наследственных факторов,

вклад которых в развитие СД2 составляет до 40% [13]. Некоторые особенности дислипидемии при СД2 носят наследственный характер и подробно исследуются в настоящее время [9]. Другие варианты исследованы недостаточно, и их потенциальный вклад в патогенез СД2 пока недостаточно оценен. К таким вариантам дислипидемий, ассоциированным с СД2 и с ССЗ, относится увеличение содержания в крови окисленных форм липопротеина низкой плотности (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL).

ВКЛАД ОX-LDL В РАЗВИТИЕ СД2

Оx-LDL и СД2 связаны двунаправленно. С одной стороны, степень окисления липопротеинов низкой плотности (low density lipoprotein, LDL) зависит от выраженности метаболического синдрома и длительности заболевания. С другой стороны, повышенная концентрация ox-LDL связана с повышенным риском возникновения СД2 из-за его воздействия на β -клетки [14].

Резистентность к инсулину способствует липолизу триглицеридов в адипоцитах и высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) в кровотоке. СЖК, поглощаемые гепатоцитами, включаются в метаболизм с образованием молекул липопротеинов очень низкой плотности (very low density lipoprotein, VLDL) [11]. Последующие превращения богатых триглицеридами VLDL под действием ферментов — белка-переносчика эфира холестерина, печеночной липазы и липопротеинлипазы способствует образованию высокоатерогенных электроотрицательных молекул LDL (sdLDL) [15]. Эти частицы долго циркулируют, в большей степени подвергаются модификациям — окислению и гликированию, легко образуют связи с протеогликанами в стенке артериального сосуда. Взаимодействие sdLDL с β 2-гликопротеином I приводит к образованию провоспалительных комплексов, способных индуцировать аутоиммунные реакции. С другой стороны, развитие резистентности к инсулину при СД2 ассоциируется со снижением аффинности рецепторов LDL [16, 17]. Как правило, диабетическая дислипидемия характеризуется низким уровнем липопротеидов высокой плотности (high density lipoproteins, HDL), гипертриглицеридемией и повышенной концентрацией sdLDL в плазме [18].

Окисление частиц LDL и sdLDL происходит с участием ферментов или неферментативным путем. К основным ферментам, активность которых приводит к окислению этих молекул, относятся миелопероксидаза, липоксигеназа, циклооксигеназа, цитохром P450-зависимая оксигеназа [19, 20, 21]. Миелопероксидаза — единственный фермент у человека, образующий слабую хлорноватистую кислоту (HOCl). При ее диссоциации образуются ионы гипохлорита, окисляющие LDL/sdLDL [19]. Липоксигеназы, в том числе 5-липооксигеназа и 12/15-липооксигеназа, участвуют в окислении циркулирующих частиц LDL/sdLDL, способствуя атерогенезу [20]. НАДФН-оксидаза, образуя активные формы кислорода (АФК), потенциально тоже может участвовать в окислении частиц LDL, однако до сих пор доказательной базы для такого механизма не существует, несмотря на то, что взаимосвязь между двумя системами — oxLDL-LOX-1 и НАДФН-оксидазными комплексами NOX (преимущественно, NOX-2, NOX-4) — хорошо известна и подробно описана [22, 23]. Пока сведения о механизмах окисления основываются на том, что наиболее чувствительными к окислению являются полиненасыщенные жирные кислоты в составе LDL/sdLDL, и основными ферментами, опосредующими их окисление, являются липоксигеназы, циклооксигеназы и цитохром P450-зависимой оксигеназы [21].

Неферментативные пути окисления LDL/sdLDL определяются участием свободных ионов переходных металлов в катализе перекисного окисления липидов. Наиболее распространенными являются те, которые инициируются радикальной системой O_2 : перекись водорода, гидроксил NO и нерадикальными АФК (синглетный кислород и озон) [24]. Степень модификации LDL прямо пропорциональна скорости продукции O_2 клетками. Гладкомышечные клетки артерий генерируют O_2 -модифицированные LDL, что приводит к их повышенному поглощению макрофагами и, таким образом, к образованию пенных клеток и атерогенезу [14].

Процесс гликирования связан с аминокислотой Arg-100 лизином, которая подвергается гликированию в 2–17% случаев. Остаток лизина необходим для специфического распознавания рецепторов LDL. Гликирование этой аминокислоты способствует увеличению среднего периода полужизни гликированных LDL [25].

В результате структурных изменений при окислении у частиц ox-LDL, в отличие от исходных немодифицированных частиц, отсутствует способность связываться с рецепторами LDL. Зато появляется высокая аффинность к рецепторам-«мусорщикам» (скавенжерам) SR-A, SR-BI, CD36 и LOX-1; взаимодействие последнего с лигандом инициирует сигнальные механизмы, активирующие Akt, JNK, Wnt и NF- κ B [26, 27], p38/MAPK/NF- κ B [28]. Интересно, что запуск таких путей через LOX-1 приводит к образованию активных радикалов кислорода, которые способны и окислить LDL, и усилить экспрессию гена его рецептора, LOX-1. Такое взаимное усиление обеспечивает роль этой пары лиганд-рецептор — ox-LDL и LOX-1 — в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов с образованием бляшек, развитием эндотелиальной дисфункции [29].

Безусловно, только таким взаимодействием не исчерпывается патогенетическая роль липидов при СД2. Изменение всего липидома при СД2 также имеет зна-

чение для патогенеза СД. Насыщенные жирные кислоты и специфические сфинголипиды, которые являются предшественниками церамидов, участвуют в построении клеточных мембран, регуляции апоптоза и в дифференцировке клеток [30, 31]. Повышенная концентрация частиц LDL, модифицированных церамидом, при СД2 ассоциируются с тяжестью резистентности к инсулину и увеличением содержания ключевого провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли [32, 33, 34].

ГЕН *OLR1* И ЕГО ПРОДУКТ LOX-1

LOX-1 представляет собой рецептор-«мусорщик», который использует ox-LDL в качестве основного лиганда. У человека белок LOX-1 кодируется геном *OLR1*, расположенным в дистальном отделе области 12p13.2-p12.3 короткого плеча хромосомы 12. Близость генетической структуры *OLR1* к гену рецептора естественных клеток-киллеров (NK-клеток) и локализации в комплексе, кодирующем белки NK клеток, функциональная значимость его экспрессии в иммунных клетках указывают на то, что ген *OLR1* относится к генам иммунной системы. Существуют различные варианты продуктов гена *OLR1* — изоформы, индуцированные сплайсингом или однонуклеотидными полиморфизмами (SNP). Экспрессия этих изоформ оказывает различное влияние на развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [35]. В частности, LOXIN, изоформа, лишенная части функционального домена, играет важную роль в защите от атеросклероза [36].

Существуют данные о благоприятном гаплотипе, при котором экспрессия LOXIN увеличена. Макрофаги, несущие этот гаплотип в гене *OLR1*, имеют повышенную экспрессию mPHK и белка LOXIN, что приводит к значительному снижению апоптоза в ответ на oxLDL. Данные о том, что повышение уровня LOXIN защищает клетки от апоптоза, вызванного LOX-1, закладывает основу для разработки терапевтических подходов для предотвращения нестабильности бляшек [37].

Лектиновый домен, который также называют доменом распознавания углеводов (CTLD), является функциональным доменом связывания LOX-1, участвующим в связывании отрицательно заряженных лигандов, таких как ox-LDL [38]. CTLD представляет собой спиральную структуру из 130 остатков в форме сердца, образованную антипараллельными β -листами, окруженными α -спиралями и стабилизированную 3 внутрицепочечными дисульфидными связями. Мономеры CTLD связаны 6 высококонсервативными цистеиновыми остатками, образующими межцепочечную дисульфидную связь, что способствует формированию центрального гидрофобного туннеля, охватывающего весь белок. Стороны этого туннеля окружены неполярными аминокислотами, такими как тирозин, что позволяет туннелю переносить липиды [39, 40]. Другим функционально важным доменом LOX-1 является домен NECK. Домен NECK имеет проксимальную N-концевую часть, участвующую в высвобождении растворимой части молекулы — sLOX1 (примембранный участок белка LOX-1, высвобождающийся после расщепления протеазами), и дистальную часть, участвующую во взаимодействиях с CTLD, которые повышают его стабильность [39].

ТРАНСКРИПЦИЯ И СИГНАЛИНГ LOX-1

Низкий в обычных физиологических условиях, уровень экспрессии *OLR1* и трансляция белка LOX-1 значительно повышается при воспалении и при атерогенезе [41]. Это происходит в результате связывания ведущего молекулярного компонента воспалительных реакций — транскрипционного фактора NF- κ B с промоторной областью гена *OLR1* [42, 43]. Другие лиганды LOX-1 — белки L5, C-реактивный белок (СРБ), del-1, ряд гликированных белков [42]. Белок L5 обладает выраженным отрицательным зарядом, относится к LDL, обладает наибольшим проатерогенным действием [44]. Сторона связывания лиганда (В-сторона) СРБ связываясь с рецептором LOX-1, инициирует активацию А-стороны СРБ, что определяет запуск С1q-опосредованной активации системы комплемента. Это усиливает экспрессию гена *OLR1* и вносит вклад в дальнейшем поглощении oxLDL. Важным патогенетическим элементом нарушения функционирования эндотелиальных клеток при воздействии циркулирующих ox-LDL является фосфолипид-связывающий домен. После связывания с ним oxLDL приобретает способность к ингибции экспрессии эндотелина-1, монокитарного хемоаттрактантного белка-1 и молекулы вноцитратной адгезии-1 в эндотелиальных клетках.

Ox-LDL индуцирует экспрессию LOX-1 через последовательность транскрипционного фактора Oct-1 в положении –1556 нуклеотидов в промоторной области *OLR1*. Последующее увеличение числа рецепторов LOX-1 и их связывание лигандом ox-LDL запускает положительную обратную связь, увеличивая дальнейшую экспрессию LOX-1. Также ox-LDL индуцирует NF- κ B, и нуклеотидный мотив NF- κ B присутствуют в промоторе LOX-1.

Есть данные, что субъединица p65 NF- κ B специфически взаимодействует с N-концевой частью Oct-1 (аминокислоты 1–270). Однако Oct-1 подавляет активацию NF- κ B. Это ингибирование отражает антиатерогенную роль Oct-1, противоположную роли Oct-1 в проатерогенном усилении экспрессии LOX-1. Так как увеличение экспрессии LOX-1 посредством ox-LDL вносит решающий вклад в атерогенез, то транскрипционный фактор Oct-1 является важным фактором в его уменьшении.

Ангиотензин II (Ang II) является одним из важных регуляторов ренин-ангиотензиновой системы и стимулятором LOX-1. Ang II увеличивает экспрессию LOX-1 через нуклеотидный мотив NF- κ B в положении nt –2158 промоторной области [45].

Эпигенетические механизмы, такие как модификация ДНК/комплекса ДНК-белок и некодирующие микроРНК, могут контролировать экспрессию LOX-1 на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях соответственно. Модификация ДНК с помощью метилирования/деметиления и ацетилирования/деацетилирования гистонов сиртуинами происходит путем добавления метильных групп к цитозиновым нуклеотидам в CpG-группах внутри промоторной области: в результате предотвращается транскрипция гена [41]. Транскрипция генов может предотвращаться и в случае деацетилирования гистоновых и негистоновых ядерных белков. Так, экспрессии гена *RelA/p65-NF- κ B*, контролирующего синтез ключевого транскрипционного фактора NF κ B, инициирующего экспрессию гена LOX-1, не происходит при деацетили-

ровании ядерного белка, вызванного взаимодействием с сиртуином-1 (SIRT-1) [42]. Посттранскрипционная (трансляционная) регуляция активности гена *LOX-1* осуществляется с помощью микроРНК (miRNA) — miR-155 и let-7g [43], а также miR-590-5P [44], специфически связывающегося с сайтом области 3'-UTR гена *OLR1* [46]. Экспериментальное моделирование атеросклероза с использованием мышей с нокаутом по атерогенному гену ApoE выявило выраженный терапевтический эффект (снижение содержания липидов и провоспалительных цитокинов, уменьшение размера атеросклеротических бляшек) при внутривенном введении miR-590-5P [47].

Интересно, что те же miRNA let-7g, контролирующие экспрессию гена *LOX-1*, ассоциируются с экспрессией генов метаболизма глюкозы, воспаления и окислительного стресса в жировой ткани женщин с СД2 [48]. Продукция miRNA let-7g значительно подавлялась при действии эндотелина-1, содержание которого в плазме больных СД2 положительно коррелировало с концентрацией гликированного гемоглобина и продолжительностью течения болезни [49]. В культуре адипоцитов и миоцитов показали, что подавление продукции miRNA let-7g при воздействии эндотелина-1 сопровождалось увеличением содержания провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли вследствие активации сигнального пути NF κ B [49].

Исследования связи другого фактора регуляции экспрессии гена LOX-1 — молекул микроРНК miR155 при СД2 показали, что нарушение продукции miR155 ассоциировалось с развитием таких осложнений, как ретинопатия, нейропатия и нефропатия [50]. Роль этого фактора регуляции метаболизма трудно переоценить — описаны выраженные эффекты miR155 в отношении регуляции сигналинга инсулина, сохранения гомеостаза глюкозы, развития резистентности к инсулину [51]. Наконец, третий регулятор экспрессии LOX-1 — микроРНК miR-590-5P — тоже вовлечен в патогенез СД, участвуя в патогенезе диабетического остеопороза: показали, что его высокая экспрессия усиливала рост и дифференцировку остеобластов [52].

Изложенные факты подтверждают общность молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенетически значимых нарушений с участием miRNA, общих для СД2, гипервоспалительных реакций и атеросклероза. По-видимому, множественность и патогенетическая значимость эффектов молекул miRNA лежит в основе их роли в развитии СД и его осложнений.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ Ox-LDL — LOX-1 ПРИ СД2

Ox-LDL способствуют прогрессированию СД2 различными путями. β -клетки в присутствии ox-LDL увеличивали количество ICER, что препятствовало выработке и секреции инсулина. ICER — индуцируемый ранний репрессор сигнального пути цАМФ [53].

LOX-1 обнаруживают в эндотелиальных клетках, в которых он осуществляет свое участие в патогенезе диабетической васкулопатии [54]. Эндотелиальная дисфункция является одним из первых проявлений СД2 и ССЗ. Воздействие гипергликемии на эндотелиальные клетки сопровождается повышением их проницаемости

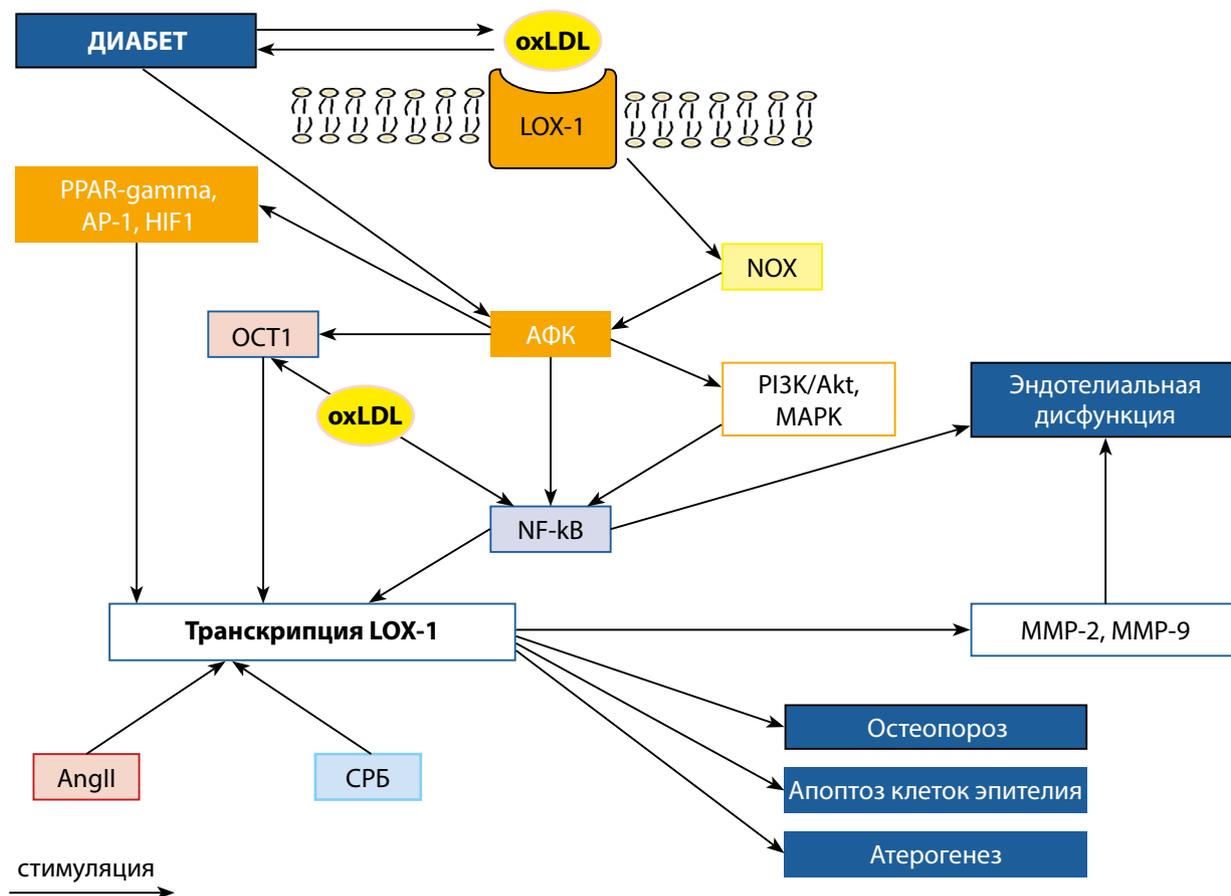


Рисунок 1. Схема взаимодействия ox-LDL с LOX-1.

Примечание. LOX1 — лектиноподобный окисленный рецептор липопротеина низкой плотности 1 (Lectin Like Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor 1); oxLDL — окисленный липопротеин низкой плотности (Oxidized Low Density Lipoprotein); NOX — NADPH-оксидаза (NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen) oxidase); PI3K/Akt — сигнальный путь PI3K (фосфатидилинозитол3-киназа) — Akt (протеинкиназа B) (PI3K (Phosphoinositide 3-kinases)-Akt (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, Protein kinase B alpha) signaling pathway); MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase); NFkB — ядерный фактор «каппа-В» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); OCT1 — октамерный транскрипционный фактор-1 (Octamer transcription factor 1); PPAR-gamma — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma); AP-1 — транскрипционный фактор активирующий белок-1 (activating protein-1); HIF1 — фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (Hypoxia-inducible factor 1-alpha); АФК — активные формы кислорода; MMP-2 — матриксная металлопротеиназа 2 (Matrix Metalloproteinase 2); MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9 (Matrix Metalloproteinase 9); Диабет — сахарный диабет; СРБ — С-реактивный белок; Ang II — ангиотензин II.

и способствует субэндотелиальному накоплению модифицированных LDL [55].

Последующие эффекты ox-LDL, опосредованные взаимодействием с рецептором LOX-1 в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках или клетках иммунной системы происходят в результате активации NADPH оксидазы (NOX) с последующей генерацией ею реактивных радикалов кислорода, активирующих транскрипционный фактор NFkB — ключевой регулятор экспрессии гена *OLR1* (рис. 1) [56]. При патогенетически значимом выраженном воспалительном компоненте, в том числе при СД, окислительный стресс в клетках приводит к индукции нескольких сигнальных путей, запускающих продукцию и активацию и других транскрипционных факторов — OCT1, PPAR-gamma, AP-1, HIF1, усиливающих транскрипцию *OLR1* [57]. С другой стороны, оксидантный стресс активирует сигнальные пути с участием PI3K/Akt, MAPK (p38, ERK и JNK), PKA, PKC, PTK и p66Shc), которые дополнительно активируют NFkB, увеличивающего экспрессию LOX-1; это приводит к дальнейшему усилению передачи сигналов с данного рецептора, увеличению продукции металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9), разви-

тию эндотелиальной дисфункции и индукции апоптоза клеток эндотелия [38, 58].

Повышенное образование ox-LDL у больных СД способствует прогрессированию заболевания. Механизм прогрессирования связан не только с обсуждаемыми выше сигнальными путями, активируемыми ox-LDL/LOX-1 в клетках эндотелия сосудов и иммунной системы, но и в результате непосредственной активации ox-LDL экспрессии модулятора cAMP-отвечающего элемента — CREM и индуцибельного раннего репрессора cAMP в бета-клетках поджелудочной железы [59]. В результате снижается экспрессия и инсулина, и противоапоптотического белка островков, приводя к прогрессированию СД2 [56]. Последствия взаимодействия ox-LDL с рецептором LOX-1 — эндоплазматический и оксидантный стресс, распространяются и на пероциты, в которых нарушение функционирования митохондрий, аутофагия и последующая апоптотическая гибель манифестируют развитие диабетической ретинопатии при СД2, усиливающейся под влиянием ox-LDL-содержащих иммунных комплексов [60]. Такие комплексы образуются в результате повышения иммуногенности структурно модифицированных

частиц ох-LDL, стимулирующих образование аутоантител. Показано, что такие комплексы могут стимулировать образование коллагена IV мезангиальными клетками почки, способствуя развитию диабетической нефропатии [61], причем независимо от LOX-1 — с помощью иных механизмов.

Интересно, что и LOX-1 обладает потенциалом инициировать патогенетически значимые сигнальные пути вне взаимодействия со своим основным лигандом, ох-LDL. Этому способствует тот факт, что дополнительными лигандами LOX-1 могут являться другие агенты. К ним относятся С-реактивный белок и гликированные белки, способствующие гипергликемии, белки теплового шока HSP60 и HSP70, кардиолипид, декстран сульфат, микробы и апоптотические клетки [62]. Можно полагать, что и они способны, независимо от ох-LDL, индуцировать патогенетически значимые повреждения в органах-мишенях при СД2. Так, пока не известно, какие лиганды LOX-1 могут вызывать морфологические повреждения в тубулоинтерстициальной области почки, ассоциируемые и с высокой экспрессией рецептора, и с развитием диабетической нефропатии у больных СД2 [63].

Патогенетическая связь *OLR1* с СД2 подкрепляется и наличием сведений (хоть и немногочисленных) об ассоциации генетического полиморфизма *OLR1*, и развитием СД2. Есть данные, что *OLR1* участвует в генетическом контроле развития метаболического синдрома — предшественника СД. На индийской популяции показано, что у носителей аллели Т *OLR1* rs3736234 (IVS4-73 C>T) риск развития метаболического синдрома почти в 15 раз выше. Также было обнаружено, что генотип риска ТТ *OLR1* rs3736234 (IVS4-73 C>T) в значительной степени связан с высоким ИМТ, что указывает на связь гена *OLR1* с ожирением [64]. В другом исследовании продемонстрировано, что полиморфизмы *OLR1* rs1050283 (UTR188C/T) и *OLR1* rs11053646 (K167N G501C) связаны с факторами риска (артериальное давление, уровень инсулина, индекс НОМА-IR) гестационного СД [65]. Более того, исследователи отмечают, что чувствительность к терапевтическому действию метформина при СД2 существенно зависит от генотипа *OLR1* rs11053646 (G501C), причем чаще это происходит в комбинации с вариантом *OCT1* rs12208357 (R61C). Маркером положительного ответа на лечение метформином в группе больных СД2 оказался вариант СС полиморфизма *OCT1* rs12208357 (R61C). Также у пациентов с СД2 генотип *OLR1* rs11053646 GC чаще сочетался с «метформин-позитивным» вариантом СС *OCT1* rs12208357 [66]. Это исследование подчеркивает связь генов *OLR1*-*OCT1* в патогенезе не только СД2,

но и в терапевтической эффективности использования метформина. Не исключено, что в основе этого — одна и та же патогенетическая связь двух генов, проявляющаяся при развитии целого ряда метаболических нарушений, включая развитие СД2, а именно: резкое повышение экспрессии гена *OCT1* — негативного регулятора экспрессии гена *NFkB* и положительного регулятора экспрессии гена *OLR1*.

Проведенный анализ обосновывает значение лиганда ох-LDL, его рецептора LOX-1 и генетических вариантов *OLR1* как взаимодействующих или независимых участников развития СД2 и его осложнений, а также патогенетически значимых маркеров течения и исхода заболевания и потенциальных терапевтических мишеней для разработки препаратов лечения СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циркулирующий ох-LDL, во взаимодействуя с его рецептором LOX-1 и независимо, вносит значительный вклад в развитие СД2, способствуя его прогрессированию. Увеличенная концентрация ох-LDL в циркуляторном русле и повышенная экспрессия его рецептора в тканях-мишенях повышает риск тяжелого течения СД2, приводя к характерным для заболевания дисфункции эндотелия (диабетическая ангиопатия) и поражению почек (диабетическая нефропатия).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Тема госзадания ФНКЦ РР «Полиморфные варианты генов врожденного иммунитета и структуры, ассоциированные с повреждением/патогеном, как факторы гетерогенности механизмов критических состояний и предиктивные биомаркеры прогноза их течения» FGWS-2022-0004.

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в концепцию исследования и написание статьи.

Фетлам Д.Л. и Чумаченко А.Г. в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, поиске статей и анализе фактических данных, написании текста статьи. Писарев В.М. редактировал текст статьи, дополнял текст новыми ссылками, проверял и утверждал 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

- Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2018;14(6):491-509. doi: <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0045>
- Неймарк М.И., Клостер Е.А., Булганин А.А., и др. Применение меглюмина натрия сукцината при диабетическом кетоацидозе. // Общая реаниматология. — 2023. — Т. 19. — №3. — С.12-19. [Neimark MI, Kloster EA, Bulganin AA, et al. Meglumine Sodium Succinate in Diabetic Ketoacidosis. *General Reanimatology.* 2023;19(3):12-19]. doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-12-19>
- Kuzan A, Królewicz E, Kustrzeba-Wójcicka I, et al. How Diabetes and Other Comorbidities of Elderly Patients and Their Treatment Influence Levels of Glycation Products. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(12):7524. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19127524>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 — 2022 гг. // Сахарный диабет. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus.* 2023;26(2):104-123 (In Russ.]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>

5. Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., и др. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — №5. — С. 74-81. [Ershova AI, Al Rashi DO, Ivanova AA, et al. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):74-81. (In Russ.)]
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
7. Корниенко Е.А. Профилактика реперфузионных осложнений в лечении острого инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа. // *Общая реаниматология*. — 2019. — Т. 15. — №3. — С.4-18. [Kornienko EA. Prophylaxis of Reperfusion Complications in Treatment of Acute Myocardial Infarction in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *General Reanimatology*. 2019;15(3):4-18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-3-4-18>
8. Чумаченко А.Г., Григорьев Е.К., Писарев В.М. Вклад полиморфизма промоторной области гена *AGTR 1* в течение и исход сепсиса у пациентов с различной коморбидностью. // *Общая реаниматология*. — 2021. — Т.17. — №5. — С.35-51. [Chumachenko AG, Grigoriev EK, Pisarev VM. Contribution of *AGTR 1* Promoter Region Polymorphism to the Progression and Outcome of Sepsis in Patients with Various Comorbidities. *General Reanimatology*. 2021;17(5):35-51]. doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-35-51>
9. Артыкбаева Г.М., Саатов Т.С. Взаимосвязь тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного вирусом SARS-CoV-2, и сахарного диабета (обзор литературы). // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т.26. — №1. — С. 66-74. [Artykbaeva GM, Saatov TS. Relationship between severe acute respiratory syndrome caused by SARS- coronavirus 2 and diabetes mellitus (review). *Diabetes mellitus*. 2023;26(1):66-74. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12900>
10. Rey-Reñones C, Martínez-Torres S, Martín-Luján FM, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2022;10(9):2089. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092089>
11. Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 404-417. [Mokrysheva NG, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Analysis of risk factors for COVID-19-related fatal outcome in 337991 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in 2020–2022 years: Russian nationwide retrospective study. *Diabetes mellitus*. 2022;25(5):404-417. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12954>
12. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886-899. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3525-8>
13. Shojima N, Yamauchi T. Progress in genetics of type 2 diabetes and diabetic complications. *J Diabetes Investig*. 2023;14(4):503-515. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13970>
14. Bonilha I, Hajduch E, Luchiaro B, Nadruz W, Le Goff W, Sposito AC. The Reciprocal Relationship between LDL Metabolism and Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolites*. 2021;11(12):807. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo11120807>
15. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):122. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
16. Jin JL, Zhang HW, Cao YX, et al. Association of small dense low-density lipoprotein with cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease and diabetes: a prospective, observational cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):45. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01015-6>
17. Gerber PA, Thalhammer C, Schmied C, et al. Small, dense LDL particles predict changes in intima media thickness and insulin resistance in men with type 2 diabetes and prediabetes—a prospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(8):e72763. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072763>
18. Dannecker C, Wagner R, Peter A, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Associated With Insulin Secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):1576-1584. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab147>
19. Frangie C, Daher J. Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis (Review). *Biomed Rep*. 2022;16(6):53. doi: <https://doi.org/10.3892/br.2022.1536>
20. Takahashi Y, Zhu H, Yoshimoto T. Essential roles of lipoxygenases in LDL oxidation and development of atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(3-4):425-431. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.425>
21. Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, et al. Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:5245308. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/5245308>
22. Poznyak AV, Grechko AV, Orekhova VA, et al. NADPH Oxidases and Their Role in Atherosclerosis. *Biomedicines*. 2020;8(7):206. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070206>
23. Poznyak AV, Nikiforov NG, Markin AM, et al. Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis. *Front Pharmacol*. 2021;11:613780. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.613780>
24. Iuliano L. Pathways of cholesterol oxidation via non-enzymatic mechanisms. *Chem Phys Lipids*. 2011;164(6):457-468. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2011.06.006>
25. Toma L, Stancu CS, Sima AV. Endothelial Dysfunction in Diabetes Is Aggravated by Glycated Lipoproteins; Novel Molecular Therapies. *Biomedicines*. 2020;9(1):18. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010018>
26. Lin J. Low-Density Lipoprotein: Biochemical and Metabolic Characteristics and Its Pathogenic Mechanism. *IntechOpen*. 2020. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.86872>
27. Volobueva A, Zhang D, Grechko AV, Orekhov AN. Foam cell formation and cholesterol trafficking and metabolism disturbances in atherosclerosis. *Cor et Vasa*. 2019;61(1):48-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2018.06.006>
28. Aoki Y, Dai H, Furuta F, et al. LOX-1 mediates inflammatory activation of microglial cells through the p38-MAPK/NF-κB pathways under hypoxic-ischemic conditions. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):126. doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01048-w>
29. Munno M, Mallia A, Greco A, et al. Radical Oxygen Species, Oxidized Low-Density Lipoproteins, and Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1: A Vicious Circle in Atherosclerotic Process. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(5):583. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox13050583>
30. Kim EJ, Ramachandran R, Wierzbicki AS. Lipidomics in diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022;29(2):124-130. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000704>
31. Bandet CL, Tan-Chen S, Bourron O, et al. Sphingolipid Metabolism: New Insight into Ceramide-Induced Lipotoxicity in Muscle Cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):479. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20030479>
32. Neeland IJ, Singh S, McGuire DK, et al. Relation of plasma ceramides to visceral adiposity, insulin resistance and the development of type 2 diabetes mellitus: the Dallas Heart Study. *Diabetologia*. 2018;61(12):2570-2579. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4720-1>
33. Gaggini M, Pingitore A, Vassalle C. Plasma Ceramides Pathophysiology, Measurements, Challenges, and Opportunities. *Metabolites*. 2021;11(11):719. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo11110719>
34. J Hoy AJ, Stark R, et al. Ceramides contained in LDL are elevated in type 2 diabetes and promote inflammation and skeletal muscle insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62(2):401-410. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0686>
35. Lubrano V, Balzan S, Papa A. LOX-1 variants modulate the severity of cardiovascular disease: state of the art and future directions. *Mol Cell Biochem*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04859-0>
36. El-Hajjar L, Hindieh J, Andraos R, et al. Myeloperoxidase-Oxidized LDL Activates Human Aortic Endothelial Cells through the LOX-1 Scavenger Receptor. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2837. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23052837>
37. Mango R, Biocca S, del Vecchio F, et al. In vivo and in vitro studies support that a new splicing isoform of OLR1 gene is protective against acute myocardial infarction. *Circ Res*. 2005;97(2):152-8. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000174563.62625>

38. Barreto J, Karathanasis SK, Remaley A, Sposito AC. Role of LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1) as a Cardiovascular Risk Predictor: Mechanistic Insight and Potential Clinical Use. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):153-166. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315421>
39. Thakkar S, Wang X, Khaidakov M, et al. Structure-based Design Targeted at LOX-1, a Receptor for Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Sci Rep.* 2015;5:16740. doi: <https://doi.org/10.1038/srep16740>
40. Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. LOX-1: Regulation, Signaling and Its Role in Atherosclerosis. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(7):218. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox8070218>
41. Akhmedov A, Sawamura T, Chen CH, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2021;42(18):1797-1807. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa770>
42. Stein S, Matter CM. Protective roles of SIRT1 in atherosclerosis. *Cell Cycle.* 2011;10(4):640-647. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.10.4.14863>
43. Shao D, Di Y, Lian Z, et al. Grape seed proanthocyanidins suppressed macrophage foam cell formation by miRNA-9 via targeting ACAT1 in THP-1 cells. *Food Funct.* 2020;11(2):1258-1269. doi: <https://doi.org/10.1039/c9fo02352f>
44. Dai Y, Zhang Z, Cao Y, et al. MiR-590-5p Inhibits Oxidized-LDL Induced Angiogenesis by Targeting LOX-1. *Sci Rep.* 2016;6:22607. doi: <https://doi.org/10.1038/srep22607>
45. Hermonat PL, Zhu H, Cao M, Mehta JL. LOX-1 transcription. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25(5):393-400. doi: <https://doi.org/10.1007/s10557-011-6322-8>
46. Luo P, Zhang WF, Qian ZX, et al. MiR-590-5p-mediated LOX-1 upregulation promotes Angiotensin II-induced endothelial cell apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;471(4):402-408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.02.074>
47. He PP, OuYang XP, Li Y, et al. MicroRNA-590 inhibits lipoprotein lipase expression and prevents atherosclerosis in apoE knockout mice. *PLoS ONE.* 2015;10:e0138788. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138788>
48. Wróblewski A, Strycharz J, Osajca K, et al. Dysregulation of Inflammation, Oxidative Stress, and Glucose Metabolism-Related Genes and miRNAs in Visceral Adipose Tissue of Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Sci Monit.* 2023;29:e939299. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.939299>
49. Tsai CH, Huang PJ, Lee IT, et al. Endothelin-1-mediated miR-let-7g-5p triggers interleukin-6 and TNF- α to cause myopathy and chronic adipose inflammation in elderly patients with diabetes mellitus. *Aging (Albany NY).* 2022;14(8):3633-3651. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.204034>
50. Jankauskas SS, Gambardella J, Sardu C, et al. Functional Role of miR-155 in the Pathogenesis of Diabetes Mellitus and Its Complications. *Noncoding RNA.* 2021;7(3):39. doi: <https://doi.org/10.3390/ncrna7030039>
51. Papadopoulos KI, Papadopoulou A, Aw TC. MicroRNA-155 mediates endogenous angiotensin II type 1 receptor regulation: implications for innovative type 2 diabetes mellitus management. *World J Diabetes.* 2023;14(9):1334-1340. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv14i9.1334>
52. Chen Y, Sun C, Lu J, et al. MicroRNA-590-5p antagonizes the inhibitory effect of high glucose on osteoblast differentiation by suppressing Smad7 in MC3T3-E1 cells. *J Int Med Res.* 2019;47(4):1740-1748. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060519830212>
53. Favre D, Niederhauser G, Fahmi D, et al. Role for inducible cAMP early repressor in promoting pancreatic beta cell dysfunction evoked by oxidative stress in human and rat islets. *Diabetologia.* 2011;54(9):2337-2346. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2165-x>
54. Foroumandi E, Kheirouri S, Nosrati R, Ghodsi R. Association of dietary intake, medication and anthropometric indices with serum levels of advanced glycation end products, caspase-3, and matrix metalloproteinase-9 in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(1):719-725. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00803-5>
55. Janjusevic M, Fluca AL, Gagno G, et al. Old and Novel Therapeutic Approaches in the Management of Hyperglycemia, an Important Risk Factor for Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2336. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23042336>
56. Shaw DJ, Seese R, Ponnambalam S, Ajjan R. The role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in vascular pathology. *Diab Vasc Dis Res.* 2014;11(6):410-8. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164114547704>
57. Xu S, Ogura S, Chen J, et al. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(16):2859-2872. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1194-z>
58. Balzan S, Lubrano V. LOX-1 receptor: A potential link in atherosclerosis and cancer. *Life Sci.* 2018;198:79-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.02.024>
59. Bonilha I, Hajduch E, Luchiarri B, et al. The Reciprocal Relationship between LDL Metabolism and Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolites.* 2021;11(12):807. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo11120807>
60. Fu D, Yu JY, Wu M, et al. Immune complex formation in human diabetic retina enhances toxicity of oxidized LDL towards retinal capillary pericytes. *J Lipid Res.* 2014;55(5):860-869. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M045401>
61. Abdelsamie SA, Li Y, Huang Y, et al. Oxidized LDL immune complexes stimulate collagen IV production in mesangial cells via Fc gamma receptors I and III. *Clin Immunol.* 2011;139(3):258-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.01.016>
62. Truthe S, Klassert TE, Schmelz S, et al. Role of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Inflammation and Pathogen-Associated Interactions. *J Innate Immun.* 2024;16(1):105-132. doi: <https://doi.org/10.1159/000535793>
63. Yamamoto N, Toyoda M, Abe M, et al. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the tubulointerstitial area likely plays an important role in human diabetic nephropathy. *Intern Med.* 2009;48(4):189-194. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1251>
64. Jamatia E, Lali P, Koner BC, et al. OLR1 Gene Polymorphism and Oxidized LDL Levels in Metabolic Syndrome in Indian Population. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(4):530-534. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_112_18
65. Aydemir B, Baykara O, Cinemre FB, et al. LOX-1 gene variants and maternal levels of plasma oxidized LDL and malondialdehyde in patients with gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(3):517-27. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3851-6>
66. Bernstein LM, Iyevleva AG, Vasilyev D, et al. Genetic polymorphisms potentially associated with response to metformin in postmenopausal diabetics suffering and not suffering with cancer. *Cell Cycle.* 2013;12(23):3681-8. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.26868>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Писарев Владимир Митрофанович**, д.м.н., профессор [Vladimir M. Pisarev, MD, PhD, Professor]; 107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2 [address: Petrovka street, 25/2, 107031 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5729-9846>; ResearcherID: E-1373-2012; Scopus Author ID: 7006540472; eLibrary SPIN: 1605-3144; e-mail: vpisarev@gmail.com

Фетлам Дмитрий Леонидович [Dmitry L. Fetlam]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5477-4920>; eLibrary SPIN: 5273-4406; e-mail: dmfetlam@yandex.ru

Чумаченко Анастасия Геннадьевна, к.б.н. [Anastasya G. Chumachenko PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6279-2849>; ResearcherID: B-1531-2015; Scopus Author ID: 357211375453; eLibrary SPIN: 4093-1091; e-mail: a_chumachenko@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Фетлам Д.Л., Чумаченко А.Г., Писарев В.М. Значение окисленных липопротеинов низкой плотности и их рецепторов LOX-1 при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 589-597. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13203>

TO CITE THIS ARTICLE:

Fetlam DL, Chumachenko AG, Pisarev VM. The Significance of Oxidized Low-Density Lipoproteins and Receptors LOX-1 in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):589-597. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13203>

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ УСПЕХ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ МОДУЛЯЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© А.А. Заболотнева^{1,2*}, О.П. Шатова¹, Ю.А. Агапова¹, А.С. Романенко¹, С.А. Румянцев^{1,2}, А.В. Шестопалов^{1,2}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

²ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

Ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2) и сопутствующие метаболические нарушения занимают лидирующие позиции в списках заболеваемости во всем мире. Неудивительно, что усилия множества научных групп и клиницистов направлены на поиск эффективных терапевтических стратегий для лечения этих заболеваний. В последние десятилетия все более очевидной становится вовлеченность кишечной микробиоты в патогенез метаболических, иммунных и других нарушений у человека. В этой связи предпринимаются попытки по модуляции композиционного состава и функциональной активности микробиоты в качестве основного или дополнительного пути лечения различных нарушений. Целью настоящего обзора стало освещение и анализ результатов клинических исследований последних лет, посвященных изучению различных способов модуляции микробного сообщества кишечника с целью терапии ожирения, метаболического синдрома и СД2. Для реализации поставленной цели нами был проведен систематический поиск с использованием электронных баз данных, включая «Scopus», «Medline» и «PubMed», с ограничением срока публикации с 2019-го по 2024 г. Проведенный анализ показал, что терапевтический успех различных методов модуляции кишечной микробиоты, с одной стороны, указывает на необходимость учитывать особенности микробного состава кишечника больных и направлять лечебные действия на коррекцию дисбиоза, с другой стороны — дает основание на широкое внедрение фармакологических или иных подходов коррекции микробиотического состава кишечника как эффективного способа лечения ожирения и ассоциированных с ним метаболических расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота; ожирение; метаболический синдром; сахарный диабет 2 типа; трансплантация фекальной микробиоты; пробиотики; пребиотики; бариатрическая хирургия; глюкагоноподобный пептид-1; метформин.

THE THERAPEUTIC SUCCESS OF APPROACHES TO THE GASTROINTESTINAL MICROBIOME MODULATION IN THE TREATMENT OF OBESITY, METABOLIC SYNDROME AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Anastasia A. Zabolotneva^{1,2*}, Olga P. Shatova¹, Julia A. Agapova¹, Alexander S. Romanenko¹, Sergey A. Roumiantsev^{1,2}, Aleksandr V. Shestopalov^{1,2}

¹Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Obesity, type 2 diabetes mellitus (T2DM), and related metabolic disorders occupy the leading positions on the lists of diseases worldwide. It is not surprising that the efforts of many scientific groups and clinicians are aimed at finding effective therapeutic strategies to treat these diseases. In recent decades, the involvement of the intestinal microbiota in the pathogenesis of metabolic, immune, and other disorders in humans has become increasingly obvious. In this regard, attempts are made to modulate the composition and functional activity of the microbiota as a primary or adjuvant way of treating various disorders. The purpose of this review was to highlight and analyse the results of clinical studies in recent years devoted to the study of various methods of modulating the intestinal microbial community for the treatment of obesity, metabolic syndrome, and T2DM. To achieve this goal, we conducted a systematic search using electronic databases, including Scopus, Medline, and PubMed, limiting the publication period from 2019 to 2024. The conducted analysis showed that the therapeutic success of various methods of modulating intestinal microbiota, on the one hand, indicates the need to take into account the characteristics of the microbial composition of the intestines of patients and direct therapeutic actions to correct dysbiosis; on the other hand, it provides grounds for the widespread introduction of pharmacological or other approaches to correcting the microbiotic composition of the intestine as an effective method of treating obesity and associated metabolic disorders.

KEYWORDS: gastrointestinal microbiome; obesity; metabolic syndrome; type 2 diabetes mellitus; fecal microbiota transplantation; probiotics; prebiotics; bariatric surgery; glucagon-like peptide 1; metformin.



ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие мы наблюдаем значительное увеличение числа исследований, посвященных изучению механизмов, лежащих в основе физиологического и патофизиологического влияния микробиоты кишечника (КМ) на метаболизм хозяина. Кишечник человека колонизирован триллионами микробов, которые образуют устойчивую метаболически активную популяцию [1]. КМ, представленная бактериями, вирусами, грибами и простейшими, производит большое количество биологически активных молекул, прямо или косвенно влияющих на функционирование практически всех тканей человека, включая мозг [2], иммунные клетки [3, 4], жировую [5] и мышечную ткани [6], кишечник [7] и печень [8]. Поэтому неудивительно, что состояние дисбиоза, характеризующееся изменением представленности преобладающих таксонов и ключевых видов микробиоты [9] и ассоциированное с повышенной кишечной проницаемостью и эндотоксемией [10], сопровождается хроническим системным воспалением и дисметаболизмом хозяина [11].

Дисбиоз КМ является одним из решающих факторов, участвующих в патогенезе ожирения [12], метаболического синдрома [13] и сахарного диабета 2 типа (СД2) [14]. Дисбиоз может изменить функционирование кишечного барьера и лимфоидных тканей кишечника, позволяя проходить структурным компонентам бактерий, таким

как липополисахариды (ЛПС), которые в свою очередь активируют воспалительные пути, способствующие развитию инсулинорезистентности. Кроме того, дисбиоз кишечника может изменить выработку желудочно-кишечных сигнальных молекул, связанных с контролем чувства насыщения, что приводит к увеличению потребления пищи. У людей с ожирением дисбиоз наиболее часто связан с увеличением представленности типов *Firmicutes* (родов *Clostridium* и *Bacillus*), *Bacteroidetes* (рода *Prevotella*), но снижением представленности родов *Bacteroides*, *Lactobacillus*, типов *Actinobacteria* (рода *Bifidobacterium*), *Verrucomicrobia* (рода *Akkermansia*) [12, 15] (рис. 1).

В этой связи обнадеживают попытки ученых и клиницистов повлиять на состав и метаболическую активность КМ для лечения состояний, связанных с нарушением метаболизма, таких как ожирение, метаболический синдром, СД2 и других. С другой стороны, применение лекарственных препаратов, специальной диеты или оперативного вмешательства в терапии ожирения и/или СД2 также сопряжено с изменениями в составе и метаболической активности микробного сообщества кишечника, что не может не сказываться на его воздействии на системный метаболизм хозяина. В настоящем обзоре мы фокусируемся на современных подходах к модуляции КМ и терапевтическом успехе таких вмешательств в лечении ожирения, метаболического синдрома и СД2.



Рисунок 1. Некоторые характерные для ожирения и его осложнений патологические изменения в составе кишечной микрофлоры (дисбиоз) и ассоциированные с ними метаболические, гормональные, иммунные и другие нарушения.

Примечание. ЛТАК — лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником; ЛПС — липополисахарид; ЛПЛ — липопроteinлипаза; PPAR-γ — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами γ; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; PYY — кишечный гормон пептид YY; NF-κB — транскрипционный фактор NF-κB. Стрелка вверх указывает на повышение представленности/активацию, стрелка вниз — на снижение представленности/инактивацию.

Таблица 1. Стратегия поиска

Дата поиска	Критерии включения	Критерии исключения	Условия поиска	Электронные базы данных
Сентябрь–декабрь 2022 г.;	1) статьи на английском языке, опубликованные до июня 2024 г.;		по ключевым словам: « <i>dysbiosis AND gut microbiota AND obesity</i> », « <i>dysbiosis AND gut microbiota AND metabolic syndrome</i> », « <i>dysbiosis AND gut microbiota AND diabetes mellitus 2 type</i> », « <i>probiotics AND obesity</i> », « <i>probiotics AND metabolic syndrome</i> », « <i>probiotics AND diabetes mellitus 2 type</i> », а также другим ключевым словам, связанным с темой исследования: « <i>gut microbiota AND diet, prebiotics, antibiotics, synbiotics, metformin, liraglutide, semaglutide, DPP-4, GLP-1, bariatric surgery, roux-en-Y surgery, gastric bypass, fecal microbiota transplantation</i> »	Scopus Medline Pubmed
февраль–апрель 2022 г.;	2) исследования, изучающие дисбиоз КМ и его роль в возникновении метаболических нарушений (ожирения, метаболического синдрома, СД2);	1) статьи, опубликованные на других языках, кроме английского;		
июнь 2023 г.	3) исследования, рассматривающие такие методы коррекции дисбиоза, как ТФМ, диета, бариатрическая хирургия и др.;	2) статьи, опубликованные в не индексируемых в Scopus, Medline и Pubmed журналах		
	4) слепые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования применения про-, пре- и синбиотических препаратов с терапевтической целью у больных ожирением, метаболическим синдромом и СД2;			
	5) результаты анализа влияния длительного приема антидиабетических препаратов на состав и функциональные свойства кишечной микробиоты			

Примечание. КМ — кишечная микробиота; ТФМ — трансплантация фекальной микробиоты; СД2 — сахарный диабет 2 типа; DPP-4 — дипептидил-пептидаза-4; GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1.

МЕТОДЫ

Систематический поиск с использованием электронных баз данных, включая «Scopus», «Medline» и «PubMed», проводился с ограничением срока публикации с 2019-го по 2024 гг. (с акцентом на самые последние статьи). Поиски проводились с июня по сентябрь 2023 г., повторялись в феврале — апреле 2024 г. и завершились в июне 2024 г.

Поиск проводился на английском языке с использованием следующих комбинаций ключевых слов: «*dysbiosis AND gut microbiota AND obesity*», «*dysbiosis AND gut microbiota AND metabolic syndrome*», «*dysbiosis AND gut microbiota AND diabetes mellitus 2 type*», «*probiotics AND obesity*», «*probiotics AND metabolic syndrome*», «*probiotics AND diabetes mellitus 2 type*», а также другие ключевые слова, связанные с темой исследования («*gut microbiota AND diet, prebiotics, synbiotics, metformin, liraglutide, semaglutide, DPP-4, GLP-1, bariatric surgery, roux-en-Y surgery, gastric bypass, fecal microbiota transplantation*» и другие), для выявления и оценки самых последних результатов в этой области.

В ходе этого поиска было просмотрено более 200 статей, включая различные типы исследований: обзорные

статьи, метаанализы, проспективные и клинические исследования.

Критерии включения, исключения

Для данного исследования были выбраны выявленные оригинальные статьи и обзоры, опубликованные в рецензируемых англоязычных журналах.

Для включения подходили исследования, изучающие дисбиоз КМ и его роль в возникновении метаболических нарушений, связанных с ожирением, в частности СД2, а также такие методы коррекции дисбиоза, как трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), диета, бариатрическая хирургия и др.; клинические исследования применения про-, пре- и синбиотических препаратов с терапевтической целью у больных ожирением, метаболическим синдромом и СД2; результаты анализа влияния длительного приема антидиабетических препаратов на состав и функциональные свойства КМ. Списки ссылок всех включенных исследований были проверены на предмет дополнительных релевантных поисков.

Протоколы, материалы конференций и письма были исключены. Дубликаты статей были выявлены менеджером по ссылкам Mendeley и впоследствии исключены (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние пробиотиков и синбиотиков

Пробиотики, пребиотики и синбиотики (последние представляют собой синергетическую комбинацию про- и пребиотиков), являются удобными инструментами для модуляции КМ и улучшения метаболического здоровья хозяина [16]. Пребиотики — это неперевариваемые соединения, которые играют положительную роль посредством избирательной стимуляции роста или активности полезных для хозяина (пробиотических) микроорганизмов. Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые благоприятно влияют на здоровье хозяина при употреблении в достаточных количествах. Большая часть первоначальных исследований терапевтических эффектов пробиотиков в лечении метаболических заболеваний использовала нецелевые подходы, оценивая способность различных представителей *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* благоприятно воздействовать на метаболизм хозяина без каких-либо обоснованных гипотез молекулярных механизмов действия таких пробиотиков [17]. Более поздние исследования были основаны на предположении о способности пробиотических микроорганизмов уменьшать системное воспаление за счет снижения проницаемости кишечника и предотвращения эндотоксемии [18]. Снижение системного вялотекущего воспаления играет центральную роль в терапии СД2, однако механизмы, с помощью которых пробиотические бактерии обеспечивают противовоспалительные эффекты, многогранны и сложны.

Наиболее детально описанным эффектом пробиотиков является увеличение продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), обладающих помимо прочего важной регуляторной функцией [19]. КЦЖК ацетат, бутират и пропионат выступают в качестве модуляторов работы энтероэндокринной системы хозяина, воздействуя на рецепторы GPR41 и GPR43, что, в свою очередь,

усиливает экспрессию сигнальных пептидов ГПП-1 (глюкагоноподобного пептида 1), ГПП-2 (глюкагоноподобного пептида 2), ЖИП (желудочного ингибирующего полипептида) и пептида YY, а также адипоцитарного лептина, в то время как экспрессия грелина, напротив, снижается [15], что и способствует нормализации гликемии и лучшему контролю пищевого поведения. Терапия на основе ГПП-1 продемонстрировала высокую эффективность при лечении пациентов с ожирением, СД2, а также сопутствующими нарушениями [20]. Однако опосредованная микробиотой модуляция секреции этого и других гормонов кишечника влияет и на проницаемость кишечника, опорожнение желудка, формирование чувства насыщения и контроль пищевого поведения, что, безусловно, сказывается на метаболическом здоровье хозяина [21].

Интригующим новым направлением в исследовании пробиотиков является создание комменсальных бактерий, которые могут доставлять биоактивные молекулы, обладающие терапевтическими эффектами. Например, в исследовании Duan с соавт. [22] на крысиной модели СД было показано, что пероральный прием рекомбинантного пробиотика *Lactobacillus gasseri* ATCC 33323, способного секретировать неактивную полноразмерную форму ГПП-1 (1-37), стимулировал перепрограммирование эпителиальных клеток кишечника в клетки, секретирующие инсулин, что приводило к повышению уровня инсулина и толерантности к глюкозе у таких животных.

Проведенный нами анализ клинических исследований применения пробиотических/синбиотических препаратов в терапии метаболических нарушений показал, что наиболее часто в клинической практике используются бактерии *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, которые оказывают защитные эффекты на здоровье хозяина путем регуляции его иммунной функции, за счет антимикробных или противовоспалительных свойств и в целом модуляции композиционного состава микробиоты кишечника (табл. 2).

Таблица 2. Результаты применения пробиотических/синбиотических добавок в лечении метаболических расстройств (2019–2024 гг.)

Тип добавки	Характеристика группы исследуемых	Результаты клинического исследования	Ссылки на исследование
Синбиотик: комбинация <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i> и смеси галактоолигосахаридов	N=20, взрослые, средний ИМТ>33,5 кг/м ²	Повышение представленности пробиотических таксонов через 3 мес после начала исследования. Снижение уровня HbA _{1c}	[23]
Синбиотик: комбинация <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> и фруктоолигосахаридов	N=68, взрослые, диагностирован СД2, ИМТ=27–31 кг/м ²	Снижение уровня глюкозы натощак и повышение ЛПВП	[24]
Пробиотик: <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> CECT 8145 (<i>Ba8145</i>) и его инактивированная форма (<i>h-k Ba8145</i>)	N=135, взрослые, абдоминальное ожирение	Снижение ИМТ. Повышение представленности <i>Akkermansia spp</i>	[25]
Пробиотик: <i>Vacillus clausii</i>	N=20, взрослые, ожирение или избыточная масса тела и диагностированный СД2	Снижение уровня глюкозы в плазме крови. Повышение уровня ЛПВП в плазме крови	[26]
Смесь пробиотиков: <i>Bifidobacterium breve</i> BR03 (DSM 16604) и <i>B. breve</i> B632 (DSM 24706)	N=101, дети (6–18 лет) с ожирением и инсулинорезистентностью	Улучшение метаболических показателей. Снижение массы тела. Снижение представленности <i>Escherichia coli</i>	[27]
Смесь пробиотиков: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , and <i>Bifidobacterium longum</i>	N=85, взрослые с предиабетом	Пробиотики модифицировали КМ и предотвращали развитие ожирения и СД2 у больных с предиабетом	[28]

Тип добавки	Характеристика группы исследуемых	Результаты клинического исследования	Ссылки на исследования
Смесь пробиотиков: <i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601 и <i>Lactobacillus plantarum</i> KY1032	N=72, больные с избыточной массой тела или ожирением, ИМТ \geq 23,0 кг/м ² и <35,0 кг/м ²	Обогащение микробиоты видами <i>B. bifidum</i> , <i>B. adolescentis</i> и <i>A. muciniphila</i> , которые отрицательно коррелировали с массой тела, ИМТ, жировой массой, массой висцерального жира	[29]
Пробиотик: <i>Lactobacillus plantarum</i> K50	N=81, взрослые с ИМТ=25–30 кг/м ²	Снижение уровня общего холестерина и триглицеридов, благоприятные изменения микробиоты	[30]
Смесь пробиотиков: <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> и <i>Streptococcus thermophile</i> и фруктоолигосахариды	N=60, взрослые с метаболическим синдромом, ИМТ \geq 30 кг/м ²	Снижение уровней триглицеридов плазмы крови и глюкозы натощак. Снижение ИМТ	[31]
Синбиотик: пробиотики <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> и инулин	N=60, взрослые с избыточной массой тела или ожирением, ИМТ=25–35 кг/м ²	Снижение массы тела. Снижение уровней общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП. Снижение тревожности	[32]
Пробиотик: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (HN001)	N=129, взрослые с предиабетом	Положительных эффектов на метаболическое здоровье не обнаружено	[33]
Смесь пробиотиков: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i>	N =62, взрослые, диагностировано нарушение пищевого поведения, ИМТ=30–39,99 кг/м ²	Улучшение (снижение) антропометрических показателей. Положительное влияние на пищевое поведение, улучшение контроля аппетита. Не оказывали эффект на уровень лептина в сыворотке	[34]
Смесь пробиотиков: <i>L. fermentum</i> MG4231 и MG4244	N=75, взрослые с ожирением или избыточной массой тела ИМТ=25,0–31,9 кг/м ²	Снижение жировой массы. Снижение массы тела	[35]
Смесь пробиотиков: <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 и <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	N=44, взрослые с диагностированным метаболическим синдромом	Снижение уровня глюкозы плазмы крови. Снижение индекса НОМА-IR	[36]
Синбиотик: смесь пробиотиков <i>Lactobacillus salivarius</i> UBLS-22, <i>Lactobacillus casei</i> UBLC-42, <i>Lactobacillus Plantarum</i> , <i>UBLP-40</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> UBLA-34, <i>Bifidobacterium breve</i> ABBr-01, <i>Bacillus coagulans</i> UniqueIS2 и фруктоолигосахариды	N=71, взрослые, ИМТ=25–32 кг/м ²	Снижение массы тела. Снижение ИМТ	[37]
Синбиотик: смесь пробиотиков <i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. casei</i> W56, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. salivarius</i> W24, <i>Lc. lactis</i> W58 и <i>Lc. lactis</i> W19 и пребиотиков в виде галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов	N=26, взрослые, диагностирован СД2, ИМТ=30–40 кг/м ²	Не было эффекта на метаболизм глюкозы. Улучшение других показателей метаболизма	[38]
Смесь пробиотиков: <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> HA-114	N=152, взрослые с избыточной массой тела	Не было отмечено снижение массы тела или массы жира. Значительное снижение уровней инсулина, ЛПНП, триглицеридов, индекса НОМА-IR	[39]
Пробиотик: <i>Lactobacillus Plantarum</i> Strain LMT1-48	N=100, взрослые с избыточной массой тела, ИМТ=25–30 кг/м ²	Снижение массы тела, уменьшение абдоминального висцерального жирового депо, снижение инсулинорезистентности, уровней лептина	[40]
Смесь пробиотиков <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> и <i>Streptococcus thermophiles</i>	N=108, взрослые с метаболическим синдромом	Снижение уровней глюкозы натощак	[41]
Пробиотик <i>L.fermentum</i> штаммы K7-Lb1, K8-Lb1 и K11-Lb3	N=180, взрослые с абдоминальным ожирением	Снижение массы тела, жировой массы, ИМТ, абдоминального висцерального жирового депо. Улучшение показателей функции печени (уменьшение стадии гепатостеатоза)	[42]
Смесь пробиотиков <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Streptococcus thermophiles</i>	N=88, взрослые с избыточной массой тела	Снижение ИМТ, артериального давления, уровней С-реактивного белка	[43]

Продолжение таблицы 2

Тип добавки	Характеристика группы исследуемых	Результаты клинического исследования	Ссылки на исследования
Смесь пробиотиков <i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601 и <i>Lactobacillus plantarum</i> KY1032	N=72, взрослые с избыточной массой тела	Снижение массы тела, ИМТ, уменьшение области висцерального жирового депо, снижение уровней лептина и адипонектина	[29]
Смесь пробиотиков <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> subsp., <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	N=166, женщины с избыточной массой тела и гестационным диабетом	Снижение уровня глюкозы натощак. Снижение уровней HbA _{1c} . Снижение уровней холестерина и триглицеридов	[44]
Пробиотик: <i>Limos Lactobacillus Reuteri</i> LR-99	N=71, взрослые с синдромом Прадера-Вилли	Снижение ИМТ	[45]
Смесь пробиотиков <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i>	N=101, взрослые, после бариатрического хирургического вмешательства	Ранний прием пробиотиков значительно снижал переживание и зависимое от еды поведение спустя год после оперативного вмешательства	[46]
Смесь пробиотиков <i>Lactiplantibacillus casei</i> Zhang, <i>Bifidobacterium lactis</i> V9, <i>Bifidobacterium lactis</i> Probio-M8, <i>Lactiplantibacillus rhamnosus</i> Probio-M9, <i>Actiplant Bacillus plantarum</i> P-8	N=56, взрослые с диагностированной гиперлипидемией	Снижение уровней общего холестерина и ЛПНП. Повышение уровней ЛПВП. Предотвращение потери минеральной плотности костей	[47]
Смесь пробиотиков <i>Lactobacillus casei</i> Zhang, <i>Lactobacillus plantarum</i> P-8, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Probio-M9, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> M8 (Пробио-M8) и <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> V9	N=58, взрослые с диагностированным СД2. Примечание: все пациенты получали метформин (0,75–1,5 г/день трижды/день)	Снижение уровней глюкозы крови и HbA _{1c} , но не мочевой кислоты и уровней липидов в сыворотке крови. Индекс функции β-клеток (представленный НОМА-β) в группе пробиотиков значительно увеличился, но не было существенных различий в резистентности к инсулину и индексах чувствительности к инсулину	[48]
Пробиотик <i>Lactobacillus casei</i>	N=40, взрослые с диагностированным СД2	Уровень SIRT1 значительно увеличился, а уровень фетуина-A в сыворотке крови снизился после двухмесячного приема пробиотиков, что привело к улучшению гликемического ответа у субъектов с СД2. Снижение ИМТ, массы тела и окружности талии. Примечание: SIRT1 — НАД-зависимая деацетилаза сиртуин-1. Расположен в ядре клетки, деацетилюет факторы транскрипции. Сиртуин-1 понижен в клетках с высокой резистентностью к инсулину, и индуцирование его экспрессии повышает чувствительность к инсулину. Fetuin-A (альфа-2-гликопротеин Хереманса-Шмида) — сывороточный белок-переносчик (подобен альбумину). Синтезируется гепатоцитами и адипоцитами. В частности, переносит нерастворимый фосфат кальция, являясь мощным ингибитором патологической кальцификации. Также высокий уровень фетуина-A ассоциирован с инсулинорезистентностью, т.к. усиливает связывание СЖК с TLR4, уменьшает выработку адипонектина адипоцитами и увеличивает липолиз	[49]
Пробиотик <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (BPL1, CECT8145)	N=39, пациенты с синдромом Прадера-Вилли	Нет изменений в массе тела, но наблюдалась тенденция к уменьшению массы абдоминального жирового депо. Значительное снижение концентрации инсулина натощак и индекса НОМА-IR	[50]
Пробиотик <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> CECT 8145 (Ba8145)	N=126, взрослые с абдоминальным ожирением	Снижение окружности талии, ИМТ, висцерального жирового депо. Снижение диастолического давления и индекса НОМА-IR	[25]
Смесь пробиотиков <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 uL. <i>lactis</i> W58	N=61, взрослые с диагностированным СД2	Нет значимых изменений в антропометрических параметрах. Снижение уровней глюкозы, инсулина и индекса НОМА-IR. Снижение уровней триглицеридов, общего холестерина	[51]

Примечание. Для рассмотрения были отобраны только слепые рандомизированные плацебо-контролируемые зарегистрированные клинические исследования. ИМТ — индекс массы тела; КМ — кишечная микробиота; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; СД2 — сахарный диабет 2 типа; СЖК — свободные жирные кислоты; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; НОМА-β — индекс оценки модели гомеостаза бета; TLR4 — толл-подобный рецептор 4.

Очевидно, что в большинстве клинических испытаний, длительность которых наиболее часто составляла 8–12 недель, максимально — 12 месяцев, исследователям удалось достичь благоприятных эффектов на метаболическое здоровье пациентов: снижения массы тела и/или ИМТ; снижения уровня глюкозы в крови и индексов инсулинорезистентности; снижения уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и др. При этом использование одного или комбинации пробиотических штаммов (которая наиболее часто была представлена видами *Lactobacillus* и *Bifidobacterium spp.*) способствовало многочисленным изменениям в микробных сообществах, обогащению другими пробиотическими микроорганизмами (например, *Akkermansia muciniphila*) и снижению представленности бактерий, ассоциированных с воспалением, что также было отражено в результатах исследований. В этой связи возникло понятие *ключевых видов* (“keystone species”) микробного сообщества, способных за счет своей активности определять состав и функционирование всего сообщества [22]. Другими словами, ключевой вид оказывает свое влияние, основываясь на важных взаимодействиях, которые он имеет в сообществе, а не просто на своем доминировании или высокой численности популяции. Примеры ключевых видов и их метаболическая роль представлены в табл. 3.

Таким образом, становится очевидным, что положительные эффекты пробиотиков могут быть обусловлены их ключевой ролью в микробном сообществе. Повышая представленность ключевого вида, можно модулировать состав и метаболическую активность всего сообщества, тем самым изменяя его влияние на системный метаболизм хозяина.

В то же время ретроспективного анализа или динамического наблюдения за составом микробиоты и метаболическими характеристиками в обозначенных или большинстве других исследований не проводилось, поэтому сложно говорить о длительности и устойчивости наблюдаемых изменений после отмены про-/синбиотического препарата. Следует учитывать, что эффективная коррекция дисбиоза и связанных с ним системных нарушений во многом зависит не только от вида, дозы и длительности приема пробиотика, но и от образа жизни, питания, наличия сопутствующих заболеваний и пр. Тем не менее клинические исследования доказывают, что пробиотические препараты могут рассматриваться в качестве эффективных и безопасных инструментов в арсенале терапевтических средств врача-эндокринолога.

Трансплантация фекальной микробиоты

ТФМ — это подход, используемый для лечения некоторых заболеваний путем реконструкции кишечной флоры, который включает трансплантацию очищенной фекальной жидкости здоровых людей в кишечник больных пациентов [60]. В пилотном исследовании у людей проводили инфузии кишечной микробиоты от худых доноров мужчинам-реципиентам с метаболическим синдромом, после чего изучали состав микробиоты реципиентов и эффекты на метаболизм глюкозы. Через шесть недель после инфузии микробиоты от худых доноров представленность кишечных микробов, продуцирующих бутират, а также чувствительность к инсулину у реципиентов увеличились, что позволило авторам исследования предположить эффективность ТФМ в качестве

Таблица 3. Характеристика некоторых ключевых видов, идентифицированных в кишечной микробиоте человека

Ключевой вид	Метаболическая роль	Примеры заболеваний, ассоциированных с дефицитом микроба	Ссылки на исследования
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Деградирует муцин	Воспалительные заболевания кишечника, ожирение, метаболические заболевания	[52]
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Деградирует сложные углеводы (арабиногалактаны)	Ассоциации с воспалительными заболеваниями кишечника	[53]
<i>Bifidobacterium longum</i>	Деградирует сложные углеводы (олигосахариды человеческого молока)	Дисбиоз, ассоциированный со множеством заболеваний	[54]
<i>Bifidobacterium pseudolongum</i>	Деградирует сложные углеводы	Дисбиоз, ассоциированный со множеством заболеваний	[55]
<i>Christensenella minuta</i>	Стимулирует повышение разнообразия экосистемы; продуцирует ацетат	Ожирение и метаболические заболевания; болезнь Крона	[56]
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Продуцирует бутират	Болезнь Крона; язвенный колит	[57]
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	Продуцирует метан из H ₂ и ацетата	Ожирение; болезнь Крона	[58]
<i>Ruminococcus bromii</i>	Деградирует крахмал; продуцирует бутират	Дисбиоз, ассоциированный со множеством заболеваний	[59]

Таблица 4. Результаты клинических исследований применения трансплантации кишечной микробиоты в качестве основной или адъювантной терапии ожирения, метаболического синдрома и/или сахарного диабета 2 типа, проводимых с 2019-го по 2024 гг.

Характеристика исследования	Результаты исследования	Ссылка на исследование
Двойное слепое исследование с участием 22 пациентов с ожирением без диагноза СД2, неалкогольного стеатогепатита или метаболического синдрома	У пациентов, получивших ТФМ, наблюдались устойчивые сдвиги в микробиомах, связанных с ожирением, в сторону микробиомов донора ($P < 0,001$). У пациентов, получавших ТФМ, отмечалось устойчивое снижение уровня таурохолевой кислоты в стуле ($P < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем; профили желчных кислот стали более близко напоминать профили донора. Не наблюдалось значительных сдвигов в ИМТ ни в одной из групп	[62]
Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, 61 пациент с ожирением и СД2	Сочетание изменения образа жизни и ТФМ привело к увеличению количества <i>Bifidobacterium</i> и <i>Lactobacillus</i> по сравнению с применением только ТФМ ($p < 0,05$). В группе наблюдения продемонстрировано снижение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности	[63]
В исследовании в общей сложности 31 пациент с впервые диагностированным СД2 был рандомизирован для лечения метформинем, ТФМ или ТФМ в сочетании с метформинем	Только ТФМ и ТФМ в сочетании с метформинем значительно улучшали клинические показатели НОМА-IR и ИМТ при СД2, помимо уровня глюкозы в крови натощак, постпрандиальной глюкозы в крови и HbA_{1c} , которые также контролировались метформинем. Донорская микробиота была эффективно колонизирована при СД2 с несколько более высоким коэффициентом колонизации при ТФМ, чем при ТФМ в сочетании с метформинем, что приводило к увеличению микробного разнообразия и изменениям в сообществе по сравнению с исходным уровнем после лечения	[64]

Примечание. СД2 — сахарный диабет 2 типа; ТФМ — трансплантация фекальной микробиоты; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела.

терапевтического подхода для лечения метаболических нарушений [61].

В исследованиях последних лет также было показано, что ТФМ от здоровых доноров больным СД2 или метаболическим синдромом способствует улучшению метаболических показателей, а именно: снижению отклонения уровня глюкозы во время глюкозотолерантного теста; сокращению гипергликемических периодов; нормализации уровня HbA_{1c} ; повышению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (табл. 4). Кроме того, анализ таксономического состава КМ реципиентов после трансплантации показал, что увеличивается представленность пробиотических представителей *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Akkermansia* и *Coriobacterium*, в то время как представленность ЛПС-продуцирующих микробов *Echerichia coli*, *Bacteroides*, *Desulfovibrio*, *Clostridium coccoides*, *Bilophila*, *Lachnospira*, *Odoribacter*, *Sutterella*, *Phascolarctobacterium*, напротив, уменьшается. Примеры клинических исследований по терапевтической эффективности ТФМ представлены в табл. 4.

Однако следует отметить, что несмотря на все положительные стороны использования ТФМ в качестве терапевтического подхода для коррекции метаболических нарушений, с этой процедурой сопряжен ряд проблем и трудностей. Одним из главных «ограничителей» является трудоемкий, дорогой скрининг перед проведением ТФМ, а именно анализ микробиоты реципиента и поиск подходящего донора. Кроме того, для проведения ТФМ есть ряд строгих противопоказаний: наличие аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований, острых осложнений СД, тяжелых желудочно-кишечных заболеваний, инфекций [65]. Следует отметить, что

в большинстве исследований эффект ТФМ был недолгосрочным, при этом во многих исследованиях ретроспективного анализа или динамического наблюдения за составом трансплантированной микробиоты и метаболическими характеристиками пациентов не проводилось вообще. Оценка метаболических показателей осуществлялась только во временных рамках исследования, то есть, как правило, спустя 4–8 недель после ТФМ. При этом выраженные положительные эффекты (улучшение метаболических показателей и коррекция дисбиоза) наблюдались в тех случаях, когда ТФМ сочеталась с изменением образа жизни, приемом гипогликемических препаратов или повторной ТФМ спустя несколько недель [63].

Тем не менее этот подход имеет все шансы на широкое внедрение в клиническую практику как вспомогательный метод лечения СД2 и сопряженных метаболических расстройств. ТФМ позволяет повысить эффективность медикаментозной терапии и облегчить состояние дисбиоза, однако длительность эффектов во многом обусловлена образом жизни и питанием пациента, что безусловно должно учитываться лечащим врачом и пациентом при выборе терапевтической стратегии.

Бариатрическое хирургическое вмешательство

За последние несколько десятилетий количество бариатрических операций во всем мире значительно возросло. Исследования показали, что бариатрическая хирургия способствует устойчивой потере веса и облегчает лечение сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, включая СД2, сердечно-сосудистые, респираторные, репродуктивные, почечные заболевания, нарушения опорно-двигательного аппарата [66]. Попу-

лярность малоинвазивной хирургии и возросшее число квалифицированных хирургов и хирургических центров, которые выполняют бариатрические операции, произвели революцию в этой области хирургии, значительно повысив безопасность бариатрического лечения [67]. В нескольких клинических исследованиях проводилось изучение эффективности бариатрического вмешательства для терапии ожирения и сопутствующего СД2 в ассоциации с изучением изменений состава КМ. Так, Dang и соавт. [68] было проведено проспективное клиническое исследование с участниками, перенесшими желудочное шунтирование по Ру (ЖШ) и рукавную гастрэктомию (РГЭ). Согласно результатам исследования, ЖШ, в отличие от РГЭ, приводило к глубоким изменениям в микробном сообществе с течением времени, которые включали снижение альфа-разнообразия, увеличение представленности *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*, снижение представленности *Firmicutes* и многочисленные изменения на уровне родов. Эти изменения были связаны с уменьшением системного воспаления и значительной потерей веса. Напротив, РГЭ не была связана с изменениями в альфа-разнообразии, а только с небольшим изменениями в представленности микробных родов: кластер родов *Firmicutes*, включая *Butyricoccus*, *Eubacterium ventriosum* и *Monoglobus*, был представлен в меньшей степени у пациентов после РГЭ, что коррелировало со снижением веса, резистентностью к инсулину и уровнем системного воспаления.

В исследовании Lee и соавт. было установлено, что при схожей потере веса и улучшении гликемии после медикаментозной терапии ожирения, регулируемого бандажирования желудка (РБЖ) или ЖШ, наибольшие изменения микробиоты кишечника произошли именно после ЖШ, с увеличением представленности потенциально полезной бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* (период наблюдения — спустя девять месяцев после оперативного вмешательства) [69]. Кроме того, разнообразие микробиоты кишечника имело тенденцию к снижению после РБЖ и повышению после ЖШ и медикаментозной терапии [69]. В проспективном исследовании Hernández-Montoliu и соавт. [70] было показано, что у пациентов с ожирением и СД2, которым проводилось ЖШ, спустя 12 месяцев после операции наблюдалось усиление инкретиновой реакции, снижение проницаемости кишечника и улучшение метаболизма, связанное со специфическим составом микробиоты: представленность видов, принадлежащих к семействам *Streptococaceae*, *Akkermansiaceae*, *Rickenellaceae*, *Sutterellaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Oscillospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Enterobacteriales* и *Fusobacteriaceae*, увеличивалась после вмешательства и положительно коррелировала с площадью под кривой для ГПП-1 и ГПП-2, но отрицательно — с уровнем глюкозы, HbA_{1c}, триглицеридами и маркерами ожирения. *Clostridium perfringens* и *Roseburia* sp. 40_7 вели себя схожим образом. Напротив, представленность некоторых видов, принадлежащих семействам *Lachnospiraceae*, *Erysipelotricaceae* и *Rumnicocaceae*, уменьшилась, а корреляции сменились на противоположные.

В одном из наиболее крупных исследований влияния бариатрического лечения на состав и функционирование КМ в когорте из 100 пациентов с исходным СД2, перенесших ЖШ и наблюдавшихся в течение 5 лет после

операции, было обнаружено, что более тяжелые случаи неразрешенного СД2 были связаны со значительным увеличением представленности класса *Bacteroidia*, включая виды *Phocaeicola dorei*, *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides caecimuris*. Оказалось, что у пациентов, у которых наблюдались значительные метаболические улучшения, не наблюдается такого обогащения *Bacteroidia*, в отличие от пациентов с тяжелым течением СД2. В рамках этого же исследования от 13 пациентов с СД2 с разной степенью тяжести провели трансплантацию фекалий мышам. Через 14 недель после трансплантации у мышей, колонизированных КМ от доноров с тяжелой формой СД2, наблюдалось нарушение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину по сравнению с реципиентами, получившими микробиоту от доноров с легкой формой СД2, при отсутствии каких-либо различий в массе тела и диете [71].

Все эти исследования еще раз подтверждают, что КМ является ключевым фактором долгосрочного улучшения метаболизма глюкозы (или его отсутствия) после бариатрического вмешательства.

Противодиабетические препараты

Во многих исследованиях было показано, что прием метформина — наиболее часто используемого противодиабетического препарата — сопряжен со значимыми изменениями в микробных сообществах кишечника. Интересно, что непереносимость метформина (то есть присутствие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта) также была ассоциирована с определенным составом микробиоты. Как было показано в исследовании Díaz-Perdigones и соавт. [72], ранняя толерантность к метформину характеризовалась более высокой распространенностью *Subdoligranulum*; в то время как *Veillonella* и *Serratia* были более представлены в группе с неудовлетворительной переносимостью метформина. Толерантная группа показала обогащение по *Megamonas* sp., *Megamonas rupellensis* и *Phascolarctobacterium* spp. В другом исследовании прием метформина был ассоциирован со значительным снижением представленности филума *Firmicutes* и соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* [73]. При этом явления абдоминальной боли и регургитации были негативно связаны с представленностью *Parabacteroides* [73].

Несколько исследований было посвящено изучению влияния совместного приема метформина и инкретиновых миметиков (лираглутида) на состав КМ. Например, в исследовании Niu и соавт. [74] было продемонстрировано, что лечение метформином (группа MET) и метформином в комбинации с лираглутидом (группа MET+LRG) приводит к значительным изменениям в микробиоте кишечника по сравнению с профилями пациентов на момент постановки диагноза СД2. Эти изменения значительно различались между группами MET и MET+LRG, что позволяет предположить, что лираглутид оказал аддитивный эффект на состав микробиоты кишечника. Более того, в другом исследовании было показано, что лечение лираглутидом значительно увеличило разнообразие и богатство кишечного бактериального сообщества, а также значительно повышало относительную представленность *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Bacilli*, тогда как лечение метформином значительно повышало

представленность *Fusobacteria* и *Actinobacteria* [75]. Инсулиноterapia и другие антидиабетические препараты также способствовали положительным сдвигам в микробных сообществах больных СД2. Так, было показано, что прием инсулина способствовал увеличению численности *Fusobacterium*, а ингибиторы α -глюкозидазы способствовали повышению представленности *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [76].

В то же время в другом клиническом исследовании было показано, что применение лираглутида или ситаглиптина (ингибитора дипептидилпептидазы-4) на протяжении 12 недель у больных СД2 и ожирением, несмотря на достигнутые положительные клинические эффекты, не повлияло на альфа- или бета-разнообразие и микробный состав КМ [77].

В шестимесячном исследовании, проводившемся на когорте китайских пациентов с впервые диагностированным СД2 и получавших монотерапию акарбозой или вилдаглиптином, было показано, что оба препарата могут вызывать схожие изменения в микробном сообществе кишечника, в частности, увеличение представленности *Bacteroides adolescentis* и снижение представленности нескольких видов, принадлежащих к типу *Bacteroidetes* (*B. caccae* и *B. finegoldii*) [78]. Как было показано исследователями, эти изменения в микробиоте могут способствовать преобразованиям пула желчных кислот хозяина и, следовательно, участвовать в модуляции метаболизма человека.

Напротив, 12-недельная терапия комбинацией дапаглифлозина (селективного ингибитора Na^+ -зависимого глюкозного транспортера SGLT2) и гликлазида (производного сульфонилмочевин) не оказала существенного влияния ни на альфа-разнообразие, ни на состав микробиома кишечника, и после лечения не было обнаружено никаких связей между составом микробиома и другими клиническими параметрами [79].

Еще одной группой препаратов, применяемых для лечения инсулинорезистентности и СД2, являются тиазолидиндионы. Однако клинических исследований их влияния на микробный состав кишечника нам найти не удалось.

Несмотря на некоторые имеющиеся противоречивые вышеизложенным результатам исследования, не выявившим значимых изменений в КМ пациентов с предиабетом или СД2 [77, 80], в целом можно говорить о модулирующем влиянии антидиабетических препаратов на состав и функционирование микробиоты.

Противоречивость результатов исследований может быть связана со значительными различиями в когортах больных (количественных, возрастных, популяционных и др.), что, в свою очередь, обуславливает различия в составе и активности КМ, а значит, и разном ответе КМ на действие препаратов. Кроме того, отсутствие эффектов противодиабетических препаратов в основном наблюдалось для лекарственных препаратов, мишенями которых были внекишечные ткани, в то время как препараты, действующие на энтероэндокринную систему (инкретины, ингибиторы ДПП-4), чаще всего обладали модулирующим действием на КМ. Таким образом, есть основания предполагать, что, по крайней мере частично, положительные метаболические эффекты таких препаратов связаны с их влиянием на состав микробного сообщества, которое

в свою очередь участвует в регуляции работы поджелудочной железы и системного метаболизма хозяина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные исследования у человека и на животных доказали значимую роль симбиотических бактерий в регуляции метаболизма, иммунной, нервной и других систем макроорганизма. Особое значение имеет кишечная микробиота, как самое разнообразное и многочисленное микробное сообщество, обладающее множеством функций, таких как участие в переваривании и абсорбции пищевых компонентов, созревании иммунной системы, регуляции гормональной секреции и др. Следует отметить, что разнообразные бактериальные метаболиты являются также сигнальными молекулами, специфично взаимодействующими с рецепторами на клетках хозяина, тем самым вовлекаясь в регуляцию работы клеток хозяина и патогенез многих заболеваний. Ожирение, метаболический синдром и СД2 — группа связанных метаболических нарушений, для которых было показано наличие существенных изменений в композиционном составе и функциональной активности кишечной микробиоты. Общей тенденцией, характерной для таких больных, является состояние дисбиоза, характеризующееся снижением биоразнообразия микробного сообщества и обеднением по пробиотическим ключевым микроорганизмам, что приводит к развитию микробно-индуцированного хронического системного воспаления и может способствовать повышению инсулинорезистентности. Таким образом, персонализированный подход к лечению пациентов с метаболическими заболеваниями с применением комбинации нескольких методов лечения с учетом особенностей микробного состава КМ, возможности ее модуляции, представляет собой новый путь для улучшения терапевтического эффекта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках гранта ИЦМУ №075-15-2022-310 от 20.04.2022.

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

Участие авторов. Заболотнева А.А. — существенный вклад в концепцию, дизайн исследования и анализ данных, написание статьи; Шатова О.П. — существенный вклад в получение и анализ данных, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Агапова Ю.А. — существенный вклад в получение и анализ данных, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Романенко А.С. — существенный вклад в получение и анализ данных, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Румянцев С.А. — существенный вклад в концепцию, дизайн исследования и анализ данных, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Шестопалов А.В. — существенный вклад в концепцию, дизайн исследования и анализ данных, внесение в рукопись 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

1. Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W, et al. The Intestinal Metabolome: An Intersection Between Microbiota and Host. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1470-1476. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.001>
2. Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK. The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0>
3. Wang J, Zhu N, Su X, et al. Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells*. 2023;12(5):793. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12050793>
4. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>
5. Cani PD, Van Hul M. Gut microbiota in overweight and obesity: crosstalk with adipose tissue. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00867-z>
6. Mancin L, Wu GD, Paoli A. Gut microbiota–bile acid–skeletal muscle axis. *Trends Microbiol*. 2023;31(3):254-269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2022.10.003>
7. Qiu P, Ishimoto T, Fu L, Zhang J, Zhang Z, Liu Y. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.733992>
8. Albhaisi SAM, Bajaj JS, Sanyal AJ. Role of gut microbiota in liver disease. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1152/AJPGI.00118.2019>
9. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-180. doi: <https://doi.org/10.1038/nature09944>
10. Takeuchi T, Kameyama K, Miyauchi E, et al. Fatty acid overproduction by gut commensal microbiota exacerbates obesity. *Cell Metab*. 2023;35(2):361-375.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.12.013>
11. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, et al. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731>
12. Amabebe E, Robert FO, Agbalah T, Orubu ESF. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr*. 2020;123(10):1127-1137. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114520000380>
13. Wang P-X, Deng X-R, Zhang C-H, Yuan H-J. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(7):808-816. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000696>
14. Zhou Z, Sun B, Yu D, Zhu C. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.834485>
15. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. April 2018;1-18. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>
16. Yadav MK, Kumari I, Singh B, Sharma KK, Tiwari SK. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8>
17. Yoo J, Kim S. Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders. *Nutrients*. 2016;8(3):173. doi: <https://doi.org/10.3390/nu8030173>
18. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Author Correction: Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):642-642. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0199-6>
19. Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020;12(4):1107. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
20. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab*. 2022;57:101351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101351>
21. Everard A, Cani PD. Gut microbiota and GLP-1. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9288-6>
22. Duan FF, Liu JH, March JC. Engineered commensal bacteria reprogram intestinal cells into glucose-responsive insulin-secreting cells for the treatment of diabetes. *Diabetes*. 2015. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0635>
23. Sergeev IN, Aljutaily T, Walton G, Huarte E. Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity. *Nutrients*. 2020;12(1):222. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010222>
24. Razmpoosh E, Javadi A, Ejtahed HS, et al. The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo controlled trial. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(1):175-182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.008>
25. Pedret A, Valls RM, Calderón-Pérez L, et al. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *Int J Obes*. 2019;43(9):1863-1868. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0220-0>
26. Ziegler MC, Garbim Junior EE, Jahnke VS, et al. Impact of probiotic supplementation in a patient with type 2 diabetes on glycemic and lipid profile. *Clin Nutr ESPEN*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.04.002>
27. Solito A, Bozzi Cionci N, Calgaro M, et al. Supplementation with *Bifidobacterium breve* BR03 and B632 strains improved insulin sensitivity in children and adolescents with obesity in a cross-over, randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2021;40(7):4585-4594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.000>
28. Kassaian N, Feizi A, Rostami S, et al. The effects of 6 mo of supplementation with probiotics and synbiotics on gut microbiota in the adults with prediabetes: A double blind randomized clinical trial. *Nutrition*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110854>
29. Mo SJ, Lee K, Hong HJ, et al. Effects of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 on Overweight and the Gut Microbiota in Humans: Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14122484>
30. Sohn M, Na GY, Chu J, et al. Efficacy and Safety of *Lactobacillus plantarum* K50 on Lipids in Koreans With Obesity: A Randomized, Double-Blind Controlled Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.790046>
31. Parastouei K, Saeidipoor S, Sepandi M, et al. Effects of synbiotic supplementation on the components of metabolic syndrome in military personnel: a double-blind randomised controlled trial. *BMJ Mil Heal*. 2022;168(5):362-367. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjilitary-2020-001459>
32. Hadi A, Sepandi M, Marx W, et al. Clinical and psychological responses to synbiotic supplementation in obese or overweight adults: A randomized clinical trial. *Complement Ther Med*. 2019;47:102216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102216>
33. Barthow C, Hood F, Crane J, et al. A randomised controlled trial of a probiotic and a prebiotic examining metabolic and mental health outcomes in adults with pre-diabetes. *BMJ Open*. 2022;12(3):e055214. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055214>
34. Narmaki E, Borazjani M, Ataie-Jafari A, et al. The combined effects of probiotics and restricted calorie diet on the anthropometric indices, eating behavior, and hormone levels of obese women with food addiction: a randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2022;25(5):963-975. doi: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1826763>
35. Cho YG, Yang YJ, Yoon YS, et al. Effect of MED-02 Containing Two Probiotic Strains, *Limosilactobacillus fermentum* MG4231 and MG4244, on Body Fat Reduction in Overweight or Obese Subjects: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2022;14(17):3583. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14173583>
36. Rezazadeh L, Gargari BP, Jafarabadi MA, Alipour B. Effects of probiotic yogurt on glycemic indexes and endothelial dysfunction markers in patients with metabolic syndrome. *Nutrition*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.12.011>
37. Ratna Sudha M, Ahire JJ, Jayanthi N, et al. Effect of multi-strain probiotic (UB0316) in weight management in overweight/obese adults: A 12-week double blind, randomised, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2019. doi: <https://doi.org/10.3920/BM2019.0052>

38. Horvath A, Leber B, Feldbacher N, et al. Effects of a multispecies synbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Eur J Nutr.* 2020;59(7):2969-2983. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02135-w>
39. Choi BSY, Brunelle L, Pilon G, et al. Lactocaseibacillus rhamnosus HA-114 improves eating behaviors and mood-related factors in adults with overweight during weight loss: a randomized controlled trial. *Nutr Neurosci.* 2023;26(7):667-679. doi: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2022.2081288>
40. Sohn M, Jung H, Lee WS, et al. Effect of Lactobacillus plantarum LMT1-48 on Body Fat in Overweight Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Metab J.* 2023;47(1):92-103. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0370>
41. Rahimi F, Pasdar Y, Kaviani M, et al. Efficacy of the Synbiotic Supplementation on the Metabolic Factors in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Int J Clin Pract.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/2967977>
42. Laue C, Papazova E, Pannenbeckers A, Schrezenmeier J. Effect of a Probiotic and a Synbiotic on Body Fat Mass, Body Weight and Traits of Metabolic Syndrome in Individuals with Abdominal Overweight: A Human, Double-Blind, Randomised, Controlled Clinical Study. *Nutrients.* 2023;15(13):3039. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15133039>
43. Nasiri G, Bastani A, Haji-Aghamohammadi AA, et al. Effects of probiotic and alpha-lipoic acid supplements, separately or in combination on the anthropometric indicators and maintenance of weight in overweight individuals. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;41:242-248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.12.007>
44. Hasain Z, Raja Ali RA, Ahmad HF, et al. The Roles of Probiotics in the Gut Microbiota Composition and Metabolic Outcomes in Asymptomatic Post-Gestational Diabetes Women: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2022;14(18):3878. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14183878>
45. Kong X-J, Liu K, Zhuang P, et al. The Effects of Limosilactobacillus reuteri LR-99 Supplementation on Body Mass Index, Social Communication, Fine Motor Function, and Gut Microbiome Composition in Individuals with Prader-Willi Syndrome: a Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2021;13(6):1508-1520. doi: <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09800-9>
46. Carlos L, Ramos M, Wagner N, et al. Probiotic supplementation attenuates binge eating and food addiction 1 year after roux-en-y gastric bypass: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo). 2022;35. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-672020210002e1659>
47. Wang H, Ma C, Li Y, et al. Probio-X Relieves Symptoms of Hyperlipidemia by Regulating Patients' Gut Microbiome, Blood Lipid Metabolism, and Lifestyle Habits. Hung YP, ed. *Microbiol Spectr.* 2023;11(3). doi: <https://doi.org/10.1128/spectrum.04440-22>
48. Chen Y, Shen X, Ma T, et al. Adjunctive Probio-X Treatment Enhances the Therapeutic Effect of a Conventional Drug in Managing Type 2 Diabetes Mellitus by Promoting Short-Chain Fatty Acid-Producing Bacteria and Bile Acid Pathways. Gilbert JA, ed. *mSystems.* 2023;8(1). doi: <https://doi.org/10.1128/msystems.01300-22>
49. Khalili L, Alipour B, Asghari Jafar-Abadi M, et al. The Effects of Lactobacillus casei on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Iran Biomed J.* 2019;23(1):68-77. doi: <https://doi.org/10.29252/ibj.23.1.68>
50. Amat-Bou M, Garcia-Ribera S, Climent E, et al. Effects of Bifidobacterium animalis Subsp. Lactis (BPL1) Supplementation in Children and Adolescents with Prader-Willi Syndrome: A Randomized Crossover Trial. *Nutrients.* 2020;12(10):3123. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12103123>
51. Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, et al. Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(4):1561-1569. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.009>
52. Cani PD, Depommier C, Derrien M, et al. Author Correction: Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(10):682-682. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00650-6>
53. Gul L, Modos D, Fonseca S, et al. Extracellular vesicles produced by the human commensal gut bacterium Bacteroides thetaiotaomicron affect host immune pathways in a cell-type specific manner that are altered in inflammatory bowel disease. *J Extracell Vesicles.* 2022;11(1). doi: <https://doi.org/10.1002/jev2.12189>
54. Yao S, Zhao Z, Wang W, Liu X. Bifidobacterium Longum: Protection against Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8030297>
55. Song Q, Zhang X, Liu W, et al. Bifidobacterium pseudolongum-generated acetate suppresses non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.005>
56. Ang W-S, Law JW-F, Letchumanan V, et al. A Keystone Gut Bacterium Christensenella minuta—A Potential Biotherapeutic Agent for Obesity and Associated Metabolic Diseases. *Foods.* 2023;12(13):2485. doi: <https://doi.org/10.3390/foods12132485>
57. Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. Faecalibacterium prausnitzii: From microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J.* 2017. doi: <https://doi.org/10.1038/ismej.2016.176>
58. Ghavami SB, Rostami E, Sephay AA, et al. Alterations of the human gut Methanobrevibacter smithii as a biomarker for inflammatory bowel diseases. *Microb Pathog.* 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.01.029>
59. Beghini F, Mclver LJ, Blanco-Míguez A, et al. Integrating taxonomic, functional, and strain-level profiling of diverse microbial communities with bioBakery 3. *Elife.* 2021;10. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.65088>
60. Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clin Chim Acta.* 2020;503:90-98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.12.010>
61. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>
62. Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, et al. Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.006>
63. Ng SC, Xu Z, Mak JWY, et al. Microbiota engraftment after faecal microbiota transplantation in obese subjects with type 2 diabetes: A 24-week, double-blind, randomized controlled trial. *Gut.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323617>
64. Wu Z, Zhang B, Chen F, et al. Fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance in type 2 diabetes: A randomized, controlled, prospective study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1089991>
65. Ooijevaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, et al. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu Rev Med.* 2019;70(1):335-351. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-111717-122956>
66. Chang S-H, Stoll CRT, Song J, et al. The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery. *JAMA Surg.* 2014;149(3):275. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3654>
67. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults. *JAMA.* 2020;324(9):879. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12567>
68. Dang JT, Mocanu V, Park H, et al. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy induce substantial and persistent changes in microbial communities and metabolic pathways. *Gut Microbes.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2050636>
69. Lee CJ, Florea L, Sears CL, et al. Changes in Gut Microbiome after Bariatric Surgery Versus Medical Weight Loss in a Pilot Randomized Trial. *Obes Surg.* 2019;29(10):3239-3245. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-019-03976-4>
70. Hernández-Montoliu L, Rodríguez-Peña M-M, Puig R, et al. A specific gut microbiota signature is associated with an enhanced GLP-1 and GLP-2 secretion and improved metabolic control in patients with type 2 diabetes after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1181744>
71. Debédat J, Le Roy T, Volland L, et al. The human gut microbiota contributes to type-2 diabetes non-resolution 5-years after Roux-en-Y gastric bypass. *Gut Microbes.* 2022 Dec 31;14(1). doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2050635>

72. Díaz-Perdigones CM, Muñoz-Garach A, Álvarez-Bermúdez MD, et al. Gut microbiota of patients with type 2 diabetes and gastrointestinal intolerance to metformin differs in composition and functionality from tolerant patients. *Biomed Pharmacother.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112448>
73. Nakajima H, Takewaki F, Hashimoto Y, et al. The Effects of Metformin on the Gut Microbiota of Patients with Type 2 Diabetes: A Two-Center, Quasi-Experimental Study. *Life.* 2020;10(9):195. doi: <https://doi.org/10.3390/life10090195>
74. Niu X, Lu P, Huang L, et al. The effect of metformin combined with liraglutide on gut microbiota of Chinese patients with type 2 diabetes. *Int Microbiol.* 2023;27(1):265-276. doi: <https://doi.org/10.1007/s10123-023-00380-y>
75. Ying X, Rongjiong Z, Kahaer M, et al. Therapeutic efficacy of liraglutide versus metformin in modulating the gut microbiota for treating type 2 diabetes mellitus complicated with nonalcoholic fatty liver disease. *Front Microbiol.* 2023;14. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1088187>
76. Zhang F, Wang M, Yang J, et al. Response of gut microbiota in type 2 diabetes to hypoglycemic agents. *Endocrine.* 2019;66(3):485-493. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02041-5>
77. Smits MM, Fluitman KS, Herrema H, et al. Liraglutide and sitagliptin have no effect on intestinal microbiota composition: A 12-week randomized placebo-controlled trial in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2021;47(5):101223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101223>
78. Zhang X, Ren H, Zhao C, et al. Metagenomic analysis reveals crosstalk between gut microbiota and glucose-lowering drugs targeting the gastrointestinal tract in Chinese patients with type 2 diabetes: a 6 month, two-arm randomised trial. *Diabetologia.* 2022;65(10):1613-1626. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05768-5>
79. van Bommel EJM, Herrema H, Davids M, et al. Effects of 12-week treatment with dapagliflozin and gliclazide on faecal microbiome: Results of a double-blind randomized trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.11.005>
80. Estrella MLY, Daniel NR, Armando EHD, et al. Effect of metformin and metformin/liraglutide on gut microbiota in patients with prediabetes. *Sci Rep.* 2024;14(1):9678. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60081-y>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Заболотнева Анастасия Александровна**, к.б.н., доцент, ст.н.с. [**Anastasia A. Zabolotneva**, PhD in Biology, Associate Professor, senior researcher]; адрес: Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova street, 117513 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5389-7833>; Scopus Author ID: 36612706700; eLibrary SPIN: 7016-4450; e-mail: a.zabolotneva@gmail.com

Шатова Ольга Петровна, к.м.н., доцент [Olga P. Shatova, PhD, Associate Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4265-1293>; eLibrary SPIN: 5670-0793; e-mail: shatova.op@gmail.com

Агапова Юлия Андреевна, студент [Julia A. Agapova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1739-5545>;

e-mail: juagape@yandex.ru

Романенко Александр Сергеевич, студент [Alexander S. Romanenko, student];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6349-6566>; e-mail: dev1ton@mail.ru

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Sergey A. Roumiantsev, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7418-0222>; eLibrary SPIN: 1433-2016; e-mail: rumyantsev.sergey@endocrincentr.ru

Шестопалов Александр Вячеславович, д.м.н., профессор [Aleksandr V. Shestopalov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1428-7706>; Scopus Author ID: 57195032259; eLibrary SPIN: 3730-9726;

e-mail: al-shest@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Заболотнева А.А., Шатова О.П., Агапова Ю.А., Романенко А.С., Румянцев С.А., Шестопалов А.В. Терапевтический успех применения различных способов модуляции кишечной микробиоты в лечении ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 598-610. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13196>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zabolotneva AA, Shatova OP, Agapova JA, Romanenko AS, Roumiantsev SA, Shestopalov AV. The therapeutic success of approaches to the gastrointestinal microbiome modulation in the treatment of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2024;27(6):598-610. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13196>

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕННЫХ МОДИФИКАЦИЙ КЛЕТОЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА



© Е.В. Абакушина^{1,2*}, И.Г. Воробьева¹, И.А. Степанова^{1,2}, С.А. Румянцев²

¹ООО «Текон Медицинские приборы», Москва

²ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

У пациентов с сахарным диабетом (СД) системные нарушения в организме могут вызывать целый ряд осложнений. Одним из основных осложнений является нарушение процессов заживления ран, что может привести к развитию диабетической язвы стопы (ДЯС) и последующей ампутации конечности. Модифицированные мезенхимальные стволовые клетки (ГМ-МСК) как средство терапии хронических ран позволяют снизить homing (хоуминг), обладают повышенным пролиферативным потенциалом, терапевтическими противоопухолевыми и поддерживающими функции поджелудочной железы свойствами. Для терапии ДЯС изучают нативные и генно-модифицированные клетки из аллогенных или аутологичных источников. В обзоре представлен мировой опыт применения стволовых клеток в терапии в доклинических и клинических исследованиях, собраны данные о предложенных технологиях терапии диабетических язв с применением ГМ-МСК: совместная трансплантация ГМ-МСК с островками поджелудочной железы, регуляция процессов миграции при помощи изменения экспрессии интегринов, блокирование сигналов эстрогена, повышенная экспрессия ряда генов, таких как *SDF-1α*, *c-JUN*, *MALAT1*, для повышения жизнеспособности и стимуляции пролиферации мезенхимальных стволовых клеток. Клетки, временно несущие терапевтические генно-инженерные конструкции, в доклинических испытаниях показывают высокую эффективность их применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабетическая язва стопы; мезенхимальные стволовые клетки; генные модификации.

THERAPY OF CHRONIC SKIN ULCERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS USING GENE MODIFICATIONS OF CELL TRANSPLANT

© Elena V. Abakushina^{1,2*}, Iva G. Vorobyova¹, Irina A. Stepanova^{1,2}, Sergey A. Roumiantsev²

¹Tecon MP LLC, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In patients with diabetes mellitus (DM), systemic disorders in the body can cause a number of complications. One of the main complications is the disruption of wound healing processes, which can lead to the development of a diabetic foot ulcer (DFU) and subsequent amputation of the limb. Modified mesenchymal stem cells (GM-MSCs) - as a means of treating chronic wounds, reduce homing, have increased proliferative potential, therapeutic antitumor and pancreas-supporting properties. Native and genetically modified cells from allogeneic or autologous sources are studied for the treatment of DFU. The review presents the world experience of using stem cells in therapy in preclinical and clinical studies, collects data on the proposed technologies for the treatment of diabetic ulcers using GM-MSCs: combined transplantation of GM-MSCs with pancreatic islets, regulation of migration processes by changing the expression of integrins, blocking estrogen signals, increased expression of a number of genes, such as *SDF-1α*, *c-JUN*, *MALAT1*, to increase the viability and stimulate the proliferation of mesenchymal stem cells. Cells temporarily carrying therapeutic genetically engineered constructs show high efficiency of their use in preclinical trials.

KEYWORDS: diabetic foot ulcer; mesenchymal stem cells; gene modifications.

ВВЕДЕНИЕ. МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ

Одним из основных осложнений сахарного диабета (СД) является нарушение регенерации ран; раны, которые не заживают в течение четырех недель, считаются хроническими и требуют дополнительного терапевтического вмешательства. Длительно незаживающие язвы стопы при диабете (ДЯС) представляют собой комплексную проблему при терапии из-за того, что существуют гипо- и гипергликемия, а также нарушения ангиогенеза и хроническая воспалительная реакция, связанная с на-

чалом СД. ДЯС наблюдаются по меньшей мере у 34% пациентов с СД [1]. Одним из ключевых аспектов лечения хронических ран, возникающих при СД, является изучение применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Клеточная терапия может способствовать как восстановлению функции поджелудочной железы, так и снижению уровня провоспалительных цитокинов. Это было продемонстрировано на моделях СД первого типа (СД1) у грызунов и показало, что введение МСК позволяет нормализовать уровень глюкозы и увеличивать выработку инсулина благодаря восстановлению островков Лангерганса поджелудочной железы. Источник МСК может быть



аутологичным или аллогенным [2]. Клетки из обоих источников исследуют для терапии как без обработки — с минимальными манипуляциями, так и модифицированные генно-инженерными методами. Это особенно важно для стволовых клеток, полученных от пациентов с СД, так как было показано, что такие клетки обладают сниженными жизнеспособностью и пролиферативным потенциалом. За последние годы создано несколько технологий генной терапии на основе транзиторной трансфекции стволовых клеток жировой ткани и показано их преимущество для лечения ДЯС (табл. 1). На данный момент эффективность показана только в доклинических испытаниях на мышинных моделях.

Лечение ДЯС дополнительно осложняется другими факторами риска, такими как невропатия и заболевания периферических артерий. Гипо- и особенно гипергликемия, которая возникает при СД, способствует образованию язв за счет прогрессирования атеросклероза, нарушения работы популяций клеток кожи и периферической невропатии [3]. Гипергликемия также нарушает белковый синтез, миграцию и пролиферацию кератиноцитов, фибробластов и поддерживает в ДЯС непрекращающийся воспалительный процесс, что может приводить к инфицированию стопы и увеличивает риск ампутации [4].

В настоящий момент для трансплантации МСК пациентам, кроме клеток костного мозга, применяется пул клеток жировой ткани МСК. Жировая ткань состоит из стромальной сосудистой фракции (SVF), которая содержит различные типы клеток и зрелых адипоцитов. До 3% выделенного из жировой ткани клеточного пула занимают МСК [5]. МСК под действием хемокинов и медиаторов воспаления мигрируют к очагу патологического процесса, ускоряя восстановление тканей. Благодаря таким свойствам МСК используются при системной красной волчанке, для восстановления хряща, функций

почек и конечностей после ишемии, при заболеваниях легких, болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD), инсульте, инфаркте, лечении онкологических заболеваний, а также при апластической или серповидно-клеточной анемии и других заболеваниях [6]. Список зарегистрированных препаратов представлен в табл. 2 [7, 8].

МСК, выделенные из жировой ткани пациентов с диабетом, обладают сниженной пролиферацией и способностью к дифференцировке в фибробласты, а также быстрым апоптозом, что приводит к уменьшению терапевтического эффекта при их применении [9]. При хронических воспалительных процессах в организме снижена возможность распознавать и убивать патогенные клетки. Также нарушение иммунной защиты кожи возникает за счет подавления синтеза антимикробных пептидов при диабете [10]. Механизм действия МСК для заживления ДЯС может быть связан как с изменением контактов между клетками в ране, так и с паракринным эффектом [4].

Показано, что МСК обладают иммуномодулирующим действием на клетки кожи мышей с СД1. Используя совместную трансплантацию МСК с островками поджелудочной железы, авторы показали, что МСК способны снижать воспаление и усиливать терапевтический эффект трансплантата островков Лангерганса [11]. В присутствии МСК увеличивается пролиферативная активность дифференцированных фибробластов, повышается экспрессия факторов заживления ран и коллагеновых волокон первого и третьего типа. Использование стволовых клеток жировой ткани приводит не только к ускоренному заживлению, но и подавлению фиброза. Фиброз вызывается чрезмерным отложением компонентов внеклеточного матрикса (ЕСМ — extracellular matrix), фибробластами и миофибробластами. Синтез и деградация матрикса регулируется активностью дермальных фибробластов, которые производят белки

Таблица 1. Препараты на основе стволовых клеток (модифицировано по статье [2]).

Название препарата	Год регистрации	Страна	Патология
Hearticellgram-AMI	2012	Корея	Острый инфаркт миокарда
Cuepistem	2012	Корея	Осложненная болезнь Крона
Cartistem	2014	Корея	Дегенеративный артрит
Prochymal/remestemcel-L	2014	Канада	«Трансплантат против хозяина»
Neuronata-R	2015	Корея	Боковой склероз спинного мозга
Temcell HS	2016	Япония	«Трансплантат против хозяина»
Stempeucel	2016	Индия	Тяжелая ишемия конечностей
Alofisel	2018	Япония и Бельгия	Осложненная болезнь Крона
Holoclar	2015	Италия	Восстановление эпителия роговицы
MPC	2010	Австралия	Заживление переломов и заживление диска
ChondroCelect	2009	Бельгия	Остеоартроз коленного сустава
Prochymal	2009	США	Сахарный диабет 1 типа
MultiStem	2012	США	Ишемический инсульт
Maci	2016	США	Костно-хрящевые повреждения
Hemacord	2011	США	Геморрагическая болезнь

Таблица 2. Клинические испытания препаратов на основе стволовых клеток различного происхождения для заживления диабетической язвы стопы [7, 8].

Год публикации	Номер клинического исследования	Диагноз и количество пациентов с ДЯС	Тип стволовых клеток	Критерии эффективности
2021	ChiCTR2200055885	СД 59 пациентов	МСК жировой ткани	Размер язвы, время закрытия, кровоток в сосудах, эластичность артериальной стенки
	NCT04689425	СД2 20 пациентов	Мононуклеарные клетки из пуповинной крови	Скорость закрытия раны, среднее время закрытия раны
2020	NCT03267784	СД2 23 пациентов	Алло-APZ2-DFU Суспензия ABCB5+ МСК	Процент уменьшения площади раневой поверхности, абсолютное уменьшение площади раны, оценка раневой инфекции, время до первого полного закрытия раны
2019	NCT03230175	СД1 и СД2 32 пациентов	Криоконсервированный аллотрансплантат пуповины (TTAX01)	Время до первого полного закрытия раны
	NCT02092870	СД1 и СД2 25 пациентов	МСК жировой ткани	Процентное изменение размера раны по сравнению с исходным уровнем через 12 недель
	NCT02844660	СД1 и СД2 130 пациентов	Аллотрансплантат пуповины человека	Доля пациентов, достигших полного закрытия раны, скорость закрытия раны
	NCT04255004	СД1 и СД2 76 пациентов	Аутологичные мононуклеарные клетки периферической крови	Вариация чрескожного измерения кислорода, время заживления, сравнение боли в покое
	NCT03865394	СД1 и СД2 46 пациентов	Аллогенные МСК жировой ткани	Процент полного закрытия раны, среднее время, необходимое для закрытия раны
2016	NCT01859117	СД 15 пациентов	МСК плацентарной ткани	Увеличение дистанции безболезненной ходьбы, улучшение перфузии ног, чрескожного давления кислорода (TcO ₂)
	NCT02619877	СД1 и СД2 59 пациентов	ALLO-ASC-DFU	Доля повторной эпителизации, время для повторной эпителизации
	NCT02394886	СД1 и СД2 5 пациентов	Аллогенные МСК жировой ткани	Количество участников с нежелательными явлениями как мера безопасности и переносимости
2015	NCT02209051	СД2 29 пациентов	Аллотрансплантат амниотической мембраны человека	Время для полного закрытия раны целевой язвы, скорость закрытия раны, частота, тяжесть и тип нежелательных явлений
	NCT02092870	СД2 25 пациентов	МСК жировой ткани	Процентное изменение размера раны по сравнению с исходным уровнем через 12 недель
2013	NCT00987363	СД1 и СД2 60 пациентов	Аутологичные МСК костного мозга	Клинически объективное улучшение конечности

Год публикации	Номер клинического исследования	Диагноз и количество пациентов с ДЯС	Тип стволовых клеток	Критерии эффективности
2012	NCT01065337	СД1 и СД2 30 пациентов	Стволовые клетки костного мозга	Частота высоких ампутаций, частота пациентов с полным заживлением язв, улучшение чрескожного парциального давления кислорода (TcPO ₂)
2010	NCT00955669	СД1 и СД2 40 пациентов	Аутологичные МСК костного мозга и моноклеарные клетки	Магнитно-резонансная ангиография
	NCT01232673	СД1 и СД2 90 пациентов	Аутологичные МСК	Высокая ампутация конечности через 120 дней, измерения перфузии тканей

ЕСМ, такие как коллаген и их ингибиторы. Показано, что экспрессия на мембране фибробластов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), расположенных по краю раневой поверхности, играет существенную роль в ускорении процесса заживления. Этот фактор воздействует на клетки эндотелия при взаимодействии с рецепторами VEGFR 1, 2 и 3 типов. Он также увеличивает экспрессию фактора роста фибробластов (bFGF), полноразмерного VEGFR 2 и фактора роста тромбоцитов (PDGF), что способствует образованию новых кровеносных сосудов и заживлению ран [12]. Технология, направленная на транзитное усиление экспрессии VEGF165 в МСК, прошла клинические испытания в России, в 2016 году [NCT02538705], однако данные по ней пока не представлены. Терапия ГМ-МСК жировой ткани может быть лучшим решением для лечения ДЯС, чем немодифицированными клетками, поскольку эндогенные МСК у пациентов с СД имеют низкую жизнеспособность и нарушенную пролиферацию [9]. При этом если введение МСК связано с повышенным риском нецелевого homing (хоуминга), то при использовании ГМ-МСК при незаживающих кожных поражениях может быть безопасной и перспективной методикой. За последние годы создано несколько технологий генной терапии на основе транзитной трансфекции стволовых клеток и показано их преимущество для лечения ДЯС (табл. 2). На данный момент эффективность показана только в доклинических испытаниях на мышинных моделях ДЯС. Источник МСК, их количество и качественные характеристики становятся важны для успеха трансплантации при измененном состоянии иммунной системы при диабете. Известно, что с увеличением возраста пациента пролиферативный потенциал мезенхимальных клеток жировой ткани не снижается [13], что делает эти клетки наиболее перспективными для использования. Выделение МСК из жировой ткани — метод с минимальным риском поражения донорского органа. Показано, что популяция МСК костного мозга у пациентов с диабетом критически уменьшается [14], поэтому МСК жировой ткани — основные кандидаты для временных генетических модификаций в целях терапии ДЯС.

К преимуществам аллогенного источника для трансплантации относят возможность выбрать донора (в том числе с оптимальным индексом массы тела (ИМТ), цитокиновым профилем и производством ангиогенных факторов и жизнеспособностью у трансплантата), возможность заранее отбирать и хранить данный материал. Недостатками данного источника клеток являются: потенциальная возможность реакции трансплантата против хозяина (РТПХ), передача латентных вирусов с материалом, необходимость тщательных и дорогостоящих исследований донорского материала.

Цитокиновый профиль, секретируемый МСК жировой ткани, может смещаться в сторону воспалительного фенотипа у пациентов с ожирением, а низкий ИМТ у доноров жировой ткани позволяет выделять клеточные фракции с оптимальной способностью к пролиферации и дифференцировке. Замораживание клеток изменяет экспрессию интерферона- γ (IFN- γ), из-за чего снижается их противовоспалительное терапевтическое действие [15]. Использование клеток, не подвергавшихся заморозке, не всегда возможно в клинической практике.

Очевидным достоинством аутологичного материала является его безопасность, аутологичная ткань для трансплантации не несет в себе многих терапевтических рисков [16]. Однако стволовые клетки могут активировать онкологические процессы из-за миграции в патологическую ткань, изменяя ее воспалительный фенотип — делая ее «невидимой» для иммунной системы и активизируя процессы ангиогенеза — за счет производимых факторов и микро-РНК. Микро-РНК влияют на фенотип стволовых клеток, контролируя профили экспрессии, пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток. Профили микро-РНК для различных типов тканей уникальны, поэтому местоположение жировой ткани, из которой выделяют клетки, влияет на эффективность трансплантации [17]. Выбор места забора донорной ткани, пол пациента, масса тела, возраст донора и контроль микро-РНК-статуса МСК жировой ткани важны для качества и количества получаемых стволовых клеток и играют ключевую роль в безопасности клеточной трансплантации.

ИММУНОМОДУЛИРОВАНИЕ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МСК

Иммуномодулирующие и поддерживающие ангиогенез свойства МСК были описаны в ряде работ [10, 11, 17]. Эти клеточные популяции лишены человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), что дает возможность тестировать для применения в клинической практике разные источники МСК жировой ткани [18]. Тестируются аутологичный (собственные клетки пациента) и аллогенный (клетки донора) источники клеток жировой ткани. Считается, что МСК являются иммунопривилегированными или иммунодефицитными из-за отсутствия или крайне низкой экспрессии генов комплексов гистосовместимости (МНС) I и II типа. Однако повторные введения донорного материала показывают значительную реакцию воспаления сустава на аллогенные МСК, но не аутологичные МСК [17]. Цитокины, в частности IFN- γ и TNF α , определяют иммунный фенотип стволовых клеток, индуцируя пролиферацию и дифференцировку МСК (рис. 1, модифицировано по статье [18]).

Экспрессия белков МНС и иммуногенность аллогенного клеточного продукта изменяется провоспалительным IFN- γ . Интерфероны, в том числе IFN- γ , взаимодействуя с каскадом белков, регулирующих работу промоторов, отвечающих за экспрессию генов МНС-II, активируют связывание транскрипционного фактора IRF9 с регуляторной последовательностью ДНК, называемой элементом регуляторного ответа интерферона (ISRE), запуская экспрессию гена [19].

Интерлейкин-6 (IL-6) и моноцитарный колониестимулирующий фактор (M-CSF), которые продуцируют МСК, играют роль в дифференцировке дендритных клеток (ДК). Высокие уровни IL-6, которые секретируют МСК, способствуют дифференцировке ДК к миелоидному фенотипу. Простагландин второго типа (PGE2) способствует созреванию ДК, блокада синтеза PGE2 в МСК может вызывать снижение активности Т-клеток. При ДЯС вырабатываются медиаторы воспаления, что приводит к привлечению Т-клеток и увеличению син-

теза факторов воспаления, таких как TNF- α , хемокинов и их рецепторов, например, CC Motif Chemokine Receptor 4 (CCR4) на поверхности клеток в язве [20]. Экспрессия воспалительных хемокинов увеличивается в ответ на активацию TNF- α или IL-1 β . В результате МСК мигрируют к месту воспаления, что осуществляется за счет градиента хемокинов SDF-1 и CX3CL, которые взаимодействуют напрямую с рецепторами CXCR4 или CX3CR1 на их мембране [21]. CXCR4 располагается на поверхности клеток только у 3,9% МСК жировой ткани, при этом большая часть его содержится внутри клеток. Рецептор CXCR4, вероятно, перемещается на поверхность после стимуляции хемокинами, что способствует миграции МСК. Повышенная экспрессия рецептора CXCR4 определяет направление миграции МСК не только к ДЯС, но и к опухолям [22], помогая ее инвазии в стро-му. Блокировка ключевых факторов миграции, например, интегрин β 1, и трансплантация непосредственно в патологический очаг, возможно, будет делать терапию более безопасной. Было показано снижение количества МСК в миокарде при блокаде интегрин β 1, клетки вводились в кровотоки. Интегрин α 4/ β 1 может создавать прикрепление стволовых клеток к местам миграции и обеспечивать взаимодействие с клетками эндотелия сосудов и клеточным матриксом через рецептор VCAM-1, который связывается с интегринами α 4 β 1, β 1, α 4 β 7 и фибронектином [23]. МСК взаимодействуют с клетками эндотелия благодаря интегринам α 4, β 1, VCAM-1, Р-селектину и секреции цитокинов. Интегрины β 1 и β 2 играют важную роль в межклеточном взаимодействии клеток и адгезии с компонентами внеклеточного матрикса [24]. Одним из решений, помогающих избежать осложнений МСК-терапии, является локальное использование этих клеток вблизи места повреждения. Поскольку для восстановления кожного покрова основная масса трансплантированных клеток не должна попадать в кровотоки, чтобы избежать нецелесообразной их миграции. Возможно, временная блокировка интегринов — перспективное средство для контроля локализации терапевтических МСК.

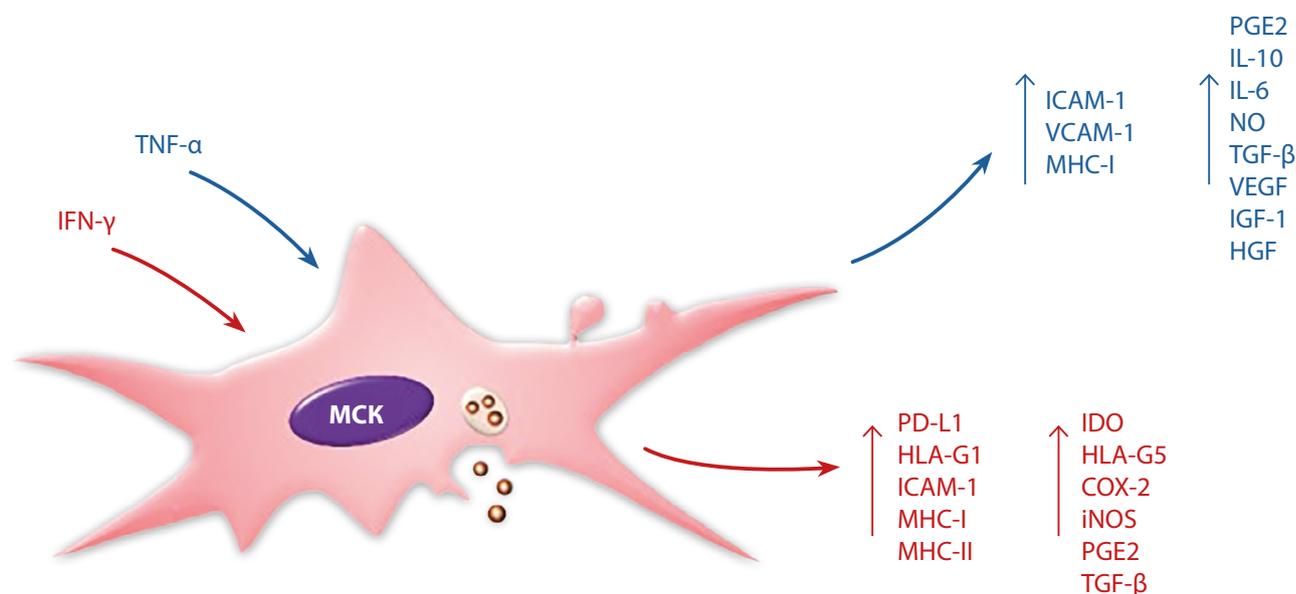


Рисунок 1. Интерферон-гамма (IFN- γ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) определяют иммунный фенотип мезенхимальных стволовых клеток.

Повышенные титры некоторых гормонов — эстрогена, прогестерона, лептина — способствуют малигнизации тканей и запуску провоспалительных реакций [25]. Так, МСК, которые были получены из подкожной жировой ткани брюшной полости пациентов с ожирением, усиливали канцерогенез после совместного культивирования с лептином. Профиль экспрессии генов стволовых клеток демонстрировал изменения, вызванные ожирением. Блокирование сигналов эстрогена с помощью лептин-нейтрализующего антитела уменьшало негативное влияние клеток жировой ткани, полученных от пациентов с ожирением, которое вызывает значительные изменения в фенотипе клеточного трансплантата, усиливая канцерогенез через эстрогензависимые пути ER+/PR+ [25]. Кроме того, стволовые клетки способны подавлять рост трансформированных клеток, останавливая клеточный цикл, также ингибируя пролиферацию и блокируя путь PI3K/AKT [26]. МСК, трансплантированные в модели мыши с гепатоцеллюлярной карциномой, раком поджелудочной железы, раком простаты и меланомы подавляли рост опухоли [27]. Учитывая эти противоречивые данные, при трансплантации необходим контроль миграции и изменения фенотипа введенных МСК на уровне цитокинов, гормонов и микро-РНК.

ГМ-МСК ТЕСТИРУЮТСЯ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Одной из первых работ, в которой использовали ГМ-МСК, было подавление ксенотрансплантата меланомы человека у мыши. Клетки с повышенной экспрессией интерферона- β (IFN- β) вводили в приживленную опухоль, что приводило к снижению скорости ее роста, а также двукратному повышению выживаемости мышей по сравнению с контрольной группой после проведения таких инъекций [28]. В мышинной модели ксенографта также продемонстрировано, что добавление низких доз цитостатика цисплатина к IFN- β -модифицированным МСК значительно усиливает эффективность противоопухолевой терапии [29].

На сегодняшний день выделен ряд генов, относящихся к опухолевым супрессорам, чьи генетические модификации исследуются для терапии ГМ-МСК. Одним из многообещающих терапевтических агентов является индуцирующий апоптоз цитокин — рецептор фактора некроза опухоли (TRAIL), который обнаружен на поверхности злокачественных клеток. В ГМ-МСК с повышенным синтезом TNF- α в сочетании с лучевым воздействием значительно возрастает уровень экспрессии TRAIL. Противоопухолевая эффективность подобных модифицированных клеток была описана для различных видов опухолей. Кроме того, показано, что модификации IFN- γ у ГМ-МСК уровень экспрессии TRAIL увеличен [30].

Для применения таких клеток необходимо проводить тестирование патологических тканей на наличие экспрессии X-сцепленного ингибитора белка апоптоза (XIAP). Некоторые опухоли могут проявлять устойчивость к высоким уровням TRAIL, что связано с увеличенной экспрессией XIAP, способного снижать активность каспаз 3 и 9. Анти-апоптотические свойства XIAP регулируются другим активатором каспазы, получаемым из митохондрий (Smac), который предотвращает физическое

взаимодействие между XIAP и каспазами, тем самым блокируя ингибирование апоптоза [31].

В качестве противоопухолевых агентов, кроме IFN- β и TRAIL, также рассматриваются интерлейкины IL-2, IL-12 и IL-21, так как они играют важную роль в регуляции воспалительных и иммунных реакций. IL-12-модифицированные ГМ-МСК способствуют снижению степени метастазирования и индуцируют апоптоз опухолевых клеток у мышей с гепатоцеллюлярной карциномой, раком легких и меланомой, активируя при этом цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки [32]. Доказано, что введение ГМ-МСК, полученных из околоплодных вод и экспрессирующих IL-2, приводило к индукции апоптоза в клетках рака яичников у мышей. Кодированный геном *PTEN* белок — фосфатаза и гомолог тензина *PTEN* (phosphatase and tensin homolog) — представляет собой один из основных опухолевых супрессоров у человека. Показано, что стволовые клетки суперэкспрессирующие белок *PTEN* могут трансформироваться в клетки глиобластомы *in vivo* [33].

Транспорт белка с помощью стволовых клеток к местам повреждения и их противоопухолевые свойства описаны для таких белков, как IFN- α , IFN- γ , CX3CL1, апоптин, PEGF и микро-РНК - miR124 и miR145. Модификация стволовых клеток для одновременной экспрессии нескольких терапевтических белков может повысить их противоопухолевый потенциал. Было показано, что TRAIL и модифицированные тимидинкиназой вируса простого герпеса (HSV-TK) МСК значительно снижают скорость роста опухоли и увеличивают выживаемость мышей со злокачественной глиобластомой [34].

РАЗРАБАТЫВАЕМЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МОДИФИКАЦИЙ АУТОЛОГИЧНЫХ МСК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЯС

Генные модификации клеток могут быть постоянные и временные. Для каждого типа модификаций критерии безопасности продукта на основе ГМ-МСК отличаются. Стабильно измененные клетки должны быть получены из моноклона, т.е. быть потомством одной модифицированной клетки, так как в таком случае, после генного анализа линии, будет известно, куда встроились инженерные конструкции и сколько их, насколько генетически стабильна линия, не становится ли клетка патогенной из-за инсерционного мутагенеза. При таком типе модификаций сохранить тонкие биохимические настройки клеток сложно, так как и быстрое проникновение рекомбинантной ДНК с повреждением клеточной стенки электропорацией, и длительные процессы культивирования, и встройки в геном будут способствовать проявлению воспалительного фенотипа клеток. Транзиторная (временная) модификация ДНК возможна при использовании генных каркасов, аденоассоциированных вирусов, фагоцитозу фрагментов ДНК/РНК. Такое изменение сохраняется в клетке несколько дней — пока рекомбинантные нуклеиновые кислоты не уничтожатся клеточными нуклеазами, при этом инженерная кассета не встраивается в геном. Не создавая стабильных изменений, следовательно, избегая инсерционного мутагенеза, такая технология основана на защитных механизмах самих иммунных клеток, не меняет их биологических свойств на постоянной основе. Элиминация чужеродного

генетического материала происходит на 3–5 сутки после поглощения.

Предложено несколько методов генетической модификации аутологичных МСК жировой ткани при лечении ДЯС на основе временной экспрессии ряда генов. Транзиторная сверхэкспрессия для восстановления терапевтического потенциала — увеличения пролиферации и жизнеспособности трансплантируемых клеток одного из генов — *SDF-1a* и *MALAT1* [36], *c-Jun* [35], *IL-7* [37], а также некоторых микро-РНК [38].

Ген *c-Jun* представляет собой основной элемент фактора транскрипции AP-1, который участвует в регуляции дифференцировки, миграции, пролиферации и апоптоза клеток, а также в звеньях воспалительных процессов и онкогенезе. Этот фактор также связан с метаболизмом EGF, что подчеркивает его важную роль в процессе заживления кожных ран. Клетки с повышенной экспрессией *c-Jun* демонстрируют более активную пролиферацию и продукцию факторов роста, что стимулирует заживление ран у крыс с диабетом по сравнению с контролем [35].

Действие гена *SDF-1a* для восстановления регенеративного потенциала МСК показало [38], что клетки конструируют с повышенной экспрессией гена *SDF-1a*, активированного этим геном. *SDF-1a* действует как хемокин, рекрутируя клетки в месте раны и стимулируя ангиогенез [38]. Этот ген улучшает жизнеспособность МСК. Показано, что скаффолд, применяемый в ране в виде генного каркаса, активированного геном *SDF-1a*, усиливает ангиогенез, что способствует ускоренному заживлению раны.

Экспрессия VEGF — избыточная экспрессия *MALAT1* — также оказывает сильное влияние на количество белка VEGF в клетке. *MALAT1* производит полноразмерную некодирующую РНК, конкурентно ингибирует miR-205, которая при отсутствии механизмов подавления связывается с 3' участком РНК гена VEGF и блокирует синтез белка. Оказалось, что трансплантация МСК, транзитивно экспрессирующих *MALAT1*, оказывает влияние не только на ускоренное заживление ран, но и стимулируют выживаемость бета-клеток поджелудочной железы у мышей [39].

Цитокин IL-7 выполняет значимую роль в процессах заживления ран, выступая в качестве фактора выживания для определенных видов клеток. В случае временного повышения экспрессии гена *IL-7* в стволовых клетках усиливается экспрессия основных ангиогенных факторов, таких как: VEGF, фактор роста гепатоцитов [HGF], рецептора VEGF 1 и 2 типов. Было экспериментально подтверждено ускоренное заживление ДЯС при такой модификации [40].

Некоторые малые РНК, например, miR-205, miR-206, miR-130a-3p, являются прямыми регуляторами трансляции белка VEGF [39]. Снижение экспрессии miR-205 увеличивает количество белка VEGF, производимого стволовыми клетками, что облегчает лечение ДЯС. Внутриклеточная модуляция этих микро-РНК в МСК способствует репарации кожи и снижает проонкогенный риск.

Процессы ангиогенеза являются мишенью для малых РНК, таких как miR-205-5p, miR-23a-3p и miR-130a-3p, которые нацелены на большинство генов, связанных с этим. VEGF может усиленно экспрессироваться благодаря транзитивно увеличенной дозе гена регуляторной РНК в стволовой клетке. Такая регуляция VEGF может

быть более безопасной, чем конститутивная сверхэкспрессия генов ангиогенеза, которая часто происходит в малигнизированных тканях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заживление ДЯС при состояниях с измененным иммунным статусом (в т.ч. из-за изменения концентрации глюкозы в крови) в сочетании с хроническим воспалительным процессом, как при СД, — длительный процесс, который может закончиться ампутацией пораженной конечности или смертью из-за сепсиса. Рецидивы воспаления, вторичные инфекции в открытой ране, заживающей в течение нескольких месяцев, делают даже небольшие повреждения серьезным испытанием для иммунной системы организма.

Новые клеточные технологии помогают контролировать заживление ран, успешно разрабатываются для терапии хронических язв, возникающих зачастую при диабете. К таким клеточным технологиям относятся: увеличение жизнеспособности стволовых клеток за счет использования генного каркаса эпидермального фактора роста или *SDF-1a*, временной повышенной экспрессии генов *Neurotrophin-3*, *c-Jun* и *IL-7*, экспрессии гена *MALAT1* для снижения активности микро-РНК-205-5p. Такое свойство трансплантируемых клеток, как миграция к местам воспаления в организме, делает их незаменимым инструментом для переноса различных терапевтических агентов к местам патологического процесса. Для того чтобы использовать такие технологии в клинической практике, они должны быть максимально безопасны. Однако показано, что терапия стволовыми клетками имеет и побочные эффекты, которые могут усугубить хронические воспалительные процессы, часто возникающие как следствие диабета. Эти технологии находятся в процессе разработки и требуют валидации и оценки клинической эффективности перед применением. Следовательно, если введение МСК сопровождается временными генными модификациями, которые способны контролировать миграцию, жизнеспособность и паракринный эффект трансплантата, то это, несомненно, сделает клеточную терапию ДЯС более эффективной и безопасной.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья подготовлена на основании результатов, полученных в ходе реализации Соглашения о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня, выполняющих исследования и разработки по приоритетам научно-технологического развития от 20 апреля 2022 года № 075-15-2022-310.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Абакушина Е.В. — разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; Воробьева И.Г. — написание статьи, подбор литературы по теме статьи; Степанова И.А. — анализ научной литературы; составление черновика рукописи; Румянцев С.А. — обработка результатов, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-2375. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
- Liu J, Ding Y, Liu Z, Liang X. Senescence in Mesenchymal Stem Cells: Functional Alterations, Molecular Mechanisms, and Rejuvenation Strategies. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:258. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00258>
- Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycemia in patients with diabetes - a systematic review. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:135. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-135>
- Skrepek GH, Mills JL Sr, Armstrong DG. A Diabetic Emergency One Million Feet Long: Disparities and Burdens of Illness among Diabetic Foot Ulcer Cases within Emergency Departments in the United States, 2006-2010. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134914. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134914>
- Shao J, Zhang W, Yang T. Using mesenchymal stem cells as a therapy for bone regeneration and repairing. *Biol Res*. 2015;48:62. doi: <https://doi.org/10.1186/s40659-015-0053-4>
- Najar M, Melki R, Khalife F, et al. Therapeutic Mesenchymal Stem/Stromal Cells: Value, Challenges and Optimization. *Front Cell Dev Biol*. 2022;9:716853. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.716853>
- ClinTrials.gov [Internet]. National Library of Medicine [cited 2024 Aug 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
- Chinese Clinical Trial Registry [Internet]. ChiCTR. [cited 2024 Aug 7]. Available from: <https://www.chictr.org.cn>.
- Otero-Viñas M, Falanga V. Mesenchymal Stem Cells in Chronic Wounds: The Spectrum from Basic to Advanced Therapy. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016;5(4):149-163. doi: <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0627>
- Rivas-Santiago B, Trujillo V, Montoya A, et al. Expression of antimicrobial peptides in diabetic foot ulcer. *J Dermatol Sci*. 2012;65(1):19-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2011.09.013>
- Rahavi H, Hashemi SM, Soleimani M, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells exert in vitro immunomodulatory and beta cell protective functions in streptozotocin-induced diabetic mice model. *J Diabetes Res*. 2015;2015:878535. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/878535>
- Sriram G, Bigliardi PL, Bigliardi-Qi M. Fibroblast heterogeneity and its implications for engineering organotypic skin models in vitro. *Eur J Cell Biol*. 2015;94(11):483-512. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2015.08.001>
- Warsinske HC, Ashley SL, Linderman JJ, et al. Identifying Mechanisms of Homeostatic Signaling in Fibroblast Differentiation. *Bull Math Biol*. 2015;77(8):1556-82. doi: <https://doi.org/10.1007/s11538-015-0096-2>
- Tang QL, Han SS, Feng J, et al. Moist exposed burn ointment promotes cutaneous excisional wound healing in rats involving VEGF and bFGF. *Mol Med Rep*. 2014;9(4):1277-82. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.1921>
- Gentile P, Casella D, Palma E, Calabrese C. Engineered Fat Graft Enhanced with Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells for Regenerative Medicine: Clinical, Histological and Instrumental Evaluation in Breast Reconstruction. *J Clin Med*. 2019;8(4):504. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8040504>
- Cassidy FC, Shortiss C, Murphy CG, et al. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Human Bone Marrow Stromal Cell Number and Phenotypic Characteristics. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2476. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21072476>
- Moll G, Alm JJ, Davies LC, et al. Do cryopreserved mesenchymal stem cells display impaired immunomodulatory and therapeutic properties? *Stem Cells*. 2014;32(9):2430-42. doi: <https://doi.org/10.1002/stem.1729>
- López-García L, Castro-Manreza ME. TNF- α and IFN- γ Participate in Improving the Immunoregulatory Capacity of Mesenchymal Stem/Stromal Cells: Importance of Cell-Cell Contact and Extracellular Vesicles. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9531. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22179531>
- Fukumoto R. Mesenchymal stem cell therapy for acute radiation syndrome. *Mil Med Res*. 2016;3:17. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-016-0086-1>
- Krampera M, Galipeau J, Shi Y, et al. MSC Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT). Immunological characterization of multipotent mesenchymal stromal cells--The International Society for Cellular Therapy (ISCT) working proposal. *Cytotherapy*. 2013;15(9):1054-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.02.010>
- Joswig AJ, Mitchell A, Cummings KJ, et al. Repeated intra-articular injection of allogeneic mesenchymal stem cells causes an adverse response compared to autologous cells in the equine model. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):42. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0503-8>
- Lourenco S, Teixeira VH, Kalber T, et al. Macrophage migration inhibitory factor-CXCR4 is the dominant chemotactic axis in human mesenchymal stem cell recruitment to tumors. *J Immunol*. 2015;194(7):3463-74. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402097>
- Carraro A, Trevellin E, Fassan M, et al. Esophageal adenocarcinoma microenvironment: Peritumoral adipose tissue effects associated with chemoresistance. *Cancer Sci*. 2017;108(12):2393-2404. doi: <https://doi.org/10.1111/cas.13415>
- Segers VF, Van Riet I, Andries LJ, et al. Mesenchymal stem cell adhesion to cardiac microvascular endothelium: activators and mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(4):H1370-7. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00523.2005>
- Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31(sup1):177-183. doi: <https://doi.org/10.3109/14756366.2016.1161620>
- Sheng H, Wang Y, Jin Y, et al. A critical role of IFN γ in priming MSC-mediated suppression of T cell proliferation through up-regulation of B7-H1. *Cell Res*. 2008;18(8):846-57. doi: <https://doi.org/10.1038/cr.2008.80>
- Barros JF, Waclawiak I, Pecli C, et al. Role of Chemokine Receptor CCR4 and Regulatory T Cells in Wound Healing of Diabetic Mice. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1161-1170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.10.039>
- Du J, Liu A, Zhu R, et al. The Different Effects of IFN- β and IFN- γ on the Tumor-Suppressive Activity of Human Amniotic Fluid-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Int*. 2019;2019:4592701. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4592701>
- Ahn JO, Lee HW, Seo KW, et al. Anti-tumor effect of adipose tissue derived-mesenchymal stem cells expressing interferon- β and treatment with cisplatin in a xenograft mouse model for canine melanoma. *PLoS One*. 2013;8(9):e74897. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074897>
- Yang X, Du J, Xu X, et al. IFN- γ -secreting-mesenchymal stem cells exert an antitumor effect in vivo via the TRAIL pathway. *J Immunol Res*. 2014;2014:318098. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/318098>
- Hörnle M, Peters N, Thayaparsingham B, et al. Caspase-3 cleaves XIAP in a positive feedback loop to sensitize melanoma cells to TRAIL-induced apoptosis. *Oncogene*. 2011;30(5):575-87. doi: <https://doi.org/10.1038/onc.2010.434>
- Yang ZS, Tang XJ, Guo XR, et al. Cancer cell-oriented migration of mesenchymal stem cells engineered with an anticancer gene (PTEN): an imaging demonstration. *Oncotargets Ther*. 2014;7:441-6. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S59227>
- Guo XR, Hu QY, Yuan YH, et al. PTEN-mRNA engineered mesenchymal stem cell-mediated cytotoxic effects on U251 glioma cells. *Oncol Lett*. 2016;11(4):2733-2740. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4297>
- Etich J, Bergmeier V, Pitzler L, Brachvogel B. Identification of a reference gene for the quantification of mRNA and miRNA expression during skin wound healing. *Connect Tissue Res*. 2017;58(2):196-207. doi: <https://doi.org/10.1080/03008207.2016.1210606>
- Yue C, Guo Z, Luo Y, et al. c-Jun Overexpression Accelerates Wound Healing in Diabetic Rats by Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Int*. 2020;2020:7430968. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/7430968>
- Laiva AL, O'Brien FJ, Keogh MB. SDF-1 α Gene-Activated Collagen Scaffold Restores Pro-Angiogenic Wound Healing Features in Human Diabetic Adipose-Derived Stem Cells. *Biomedicines*. 2021;9(2):160. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020160>
- Sun X, Luo L, Li J. LncRNA MALAT1 facilitates BM-MSCs differentiation into endothelial cells via targeting miR-206/VEGFA axis. *Cell Cycle*. 2020;19(22):3018-3028. doi: <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1829799>

38. Zhu J, Luo Y, Zhao Y, et al. circEHP1 promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis of bladder cancer via miR-130a-3p/TGFβR1/VEGF-D signaling. *Mol Ther*. 2021;29(5):1838-1852. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymthe.2021.01.031>
39. Li X, Song Y, Liu F, et al. Long Non-Coding RNA MALAT1 Promotes Proliferation, Angiogenesis, and Immunosuppressive Properties of Mesenchymal Stem Cells by Inducing VEGF and IDO. *J. Cell. Biochem*. 2017;118(9):2780-2791. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.25927>
40. Khalid RS, Khan I, Zaidi MB, et al. IL-7 overexpression enhances therapeutic potential of rat bone marrow mesenchymal stem cells for diabetic wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 2019;27(3):235-248. doi: <https://doi.org/10.1111/wrr.12706>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Абакушина Елена Вячеславовна**, д.м.н. [**Elena V. Abakushina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanov street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-3221>; ResearcherID: O-6947-2014; Scopus Author ID: 15844847700; eLibrary SPIN: 7015-3946; e-mail: abakushina@mail.ru

Воробьева Ива Глебовна, к.б.н., ст.н.с. [Iva G. Vorobyova, PhD in Biology, senior researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3068-3351>; eLibrary SPIN: 3362-1307; e-mail: vorobieva@tecon.ru

Степанова Ирина Анатольевна, к.б.н., н.с. [Irina A. Stepanova, PhD in Biology, researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1316-398X>; ResearcherID: U-5075-2018; Scopus Author ID: 56086276200; eLibrary SPIN: 1354-6913; e-mail: IrinkaStepanova@yandex.ru

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор [Sergey A. Roumiantsev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7418-0222>; ResearcherID: L-1428-2018; Scopus Author ID: 6506470384; eLibrary SPIN: 1433-2016; e-mail: s_roumiantsev@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Абакушина Е.В., Воробьева И.Г., Степанова И.А., Румянцев С.А. Терапия хронических трофических язв у больных сахарным диабетом с применением генных модификаций клеточного трансплантата // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 611-619. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13215>

TO CITE THIS ARTICLE:

Abakushina EV, Vorobyova IG, Stepanova IA, Roumiantsev SA. Therapy of chronic skin ulcers in patients with diabetes mellitus using gene modifications of cell transplant. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):611-619. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13215>

НОВАЯ ЭРА КАРДИОНЕФРОПРОТЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: КАК ИСПОЛЬЗОВАТЬ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ФИНЕРЕНОН



© Ю.Ш. Халимов¹, Е.А. Полякова^{1*}, Ю.А. Шутова²

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

²АО «БАЙЕР», Санкт-Петербург

Основной задачей современного здравоохранения является повышение продолжительности и качества жизни пациентов, особенно с социально значимыми заболеваниями, такими как сахарный диабет 2 типа (СД2) и его осложнения. Хроническая болезнь почек (ХБП) — одно из наиболее частых осложнений СД2, которым страдают свыше 160 млн человек и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых (СС) осложнений, терминальной стадии почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа или трансплантации почек. Эффективное управление кардиоренальными рисками и осложнениями СД2 с помощью назначения пациентам блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дополнилось в 2023 г. новым селективным нестероидным антагонистом минералокортикоидных рецепторов — финереноном. Этот единственный в своем классе препарат позволяет значительно улучшить управляемость процессами воспаления, фиброза в почках и ремоделирования миокарда. В данной публикации представлены эффекты финеренона в отношении темпов ежегодного снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации как основного показателя функции почек, а также предложены практические рекомендации по обеспечению безопасной инициации тройной кардионефропротективной терапии ХБП при СД2 в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; хроническая болезнь почек; расчетная скорость клубочковой фильтрации; наклон кривой рСКФ; финеренон.

A NEW ERA OF CARDIAC NEPHROPROTECTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: THE ROLE OF FINERENONE

© Iurii S. Khalimov¹, Ekaterina A. Polyakova^{1*}, Yulia A. Shutova²

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

²JSC Bayer, Saint Petersburg, Russia

The main factor in modern healthcare is to increase the length and quality of life of patients, especially with socially significant diseases, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its dangerous complication — chronic kidney disease (CKD), associated with a high rate of cardiovascular diseases (CVD), end-stage renal disease and mortality. Effective management of cardiorenal risks in addition with blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system and sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors was replenished in 2023 with a new non-steroidal selective mineralocorticoid receptor antagonist — Finerenone. This unique and one-of-a-kind drug improves the control of cellular processes, fibrosis in the kidneys and myocardial remodeling. This review presents the main studies on the mechanism of action of Finerenone, assessment of its effectiveness and safety, and its effect on the risk of developing cardiorenal risk in patients with T2DM. Finerenone is one-of-a-kind drug who has no alternatives to improve a control of cellular processes, a fibrosis in the kidneys and a myocardial remodeling. In this review we presented Finerenone effects on an eGFR slope as a main kidney function feature, and proposed practice points on safe initiation of the three cardiorenal «pillars» in patients with T2DM in accordance with the current clinical guidelines.

KEYWORDS: diabetes mellitus; chronic kidney disease; eGFR slope; finerenone.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) — это одно из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2), сопровождающееся признаками повреждения структуры и функции почек, определяемых в клини-

ческой практике как снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² и/или появление альбуминурии, сохраняющиеся при повторных исследованиях в течение 3 месяцев и более [1].

Распространенность ХБП очень высока и сопоставима с частотой встречаемости СД2 и гипертонической



болезни (ГБ) [2]. Лидирующими причинами ХБП являются вторичные поражения почек при сердечно-сосудистых заболеваниях (артериальной гипертензии и системном атеросклерозе) и СД2 [2]. Распространенность нефропатии подобного генеза в популяции достаточно высока и продолжает стремительно увеличиваться из-за роста числа пациентов, страдающих СД2, ожирением, ГБ, а также вследствие повышения среднего возраста населения, диеты с повышенным содержанием простых углеводов и насыщенных жиров, а также гиподинамии [3, 4].

Высокая встречаемость ХБП, ассоциированной с СД2, обусловлена несколькими ведущими причинами. Во-первых, на фоне увеличения продолжительности жизни этих больных за счет повышения частоты назначения статинов и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), также и летальность от инфаркта миокарда и инсульта снизилась, что повысило вероятность дожития до развития значимого поражения почек [4]. Во-вторых, несмотря на значительные успехи в борьбе с СД2, ГБ и атеросклерозом, контроль этих состояний не является полным, поскольку не предупреждает развития ХБП [5]. Так, в последние годы значительно большая доля больных с СД2 и ГБ доживает до терминальной стадии ХБП, но на этом «успехи» заканчиваются. Поздние стадии ХБП сопровождаются необходимостью проведения того или иного варианта заместительной почечной терапии, а риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) возрастает у таких пациентов в десятки раз по сравнению с лицами без поражения почек [3, 5].

Риск ССО резко возрастает уже с первой стадии ХБП, поэтому на всех стадиях ХБП необходимо проводить как нефропротективное лечение, так и кардиопротективные мероприятия [1, 5].

Диабетическая нефропатия является проблемой для врачей смежных специальностей: эндокринологов, кардиологов, нефрологов и врачей общей практики. За счет высокой распространенности коморбидной патологии течение диабетической нефропатии могут усугублять артериальная гипертензия, ожирение и атеросклероз почечных артерий.

ТЕМПЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП ИНДИВИДУАЛЬНЫ И МОГУТ ОПРЕДЕЛЯТЬСЯ ГЕНЕТИЧЕСКИ, ЧТО ОБУСЛОВЛИВАЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДХОДА

Понятным клиницисту показателем, отражающим состояние почечной функции, является уровень расчетной СКФ (рСКФ). Согласно современной 5-стадийной классификации ХБП, в соответствии с действующими национальными клиническими рекомендациями Ассоциации нефрологов РФ и рекомендациями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), персистирующее в течение 3 месяцев снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², и у пациента с СД2 даже в отсутствие альбуминурии, свидетельствует о нарушении функции почек и требует постановки диагноза ХБП [6, 7]. Данная классификация основана на данных, полученных в общей популяции, и не учитывает возраст и индивидуальные характеристики пациента, в то время как пороговое значение рСКФ, ассоциированное с риском смерти, отличается для молодых и более пожилых паци-

ентов. рСКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² имеет отрицательное прогностическое значение для пациентов младше 40 лет, в то же время рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² при отсутствии белка в моче у пациентов старше 65 лет может быть снижением почечной функции, ассоциированным с процессами старения [8].

Человек с рождения имеет фиксированное количество нефронов, которое определяет индивидуальный резерв его почечной функции и продолжительность жизни почек, так как ежегодно до 0,7–1 мл/мин/1,73 м² происходят потери фильтрующего объема почек под воздействием различных факторов среды и образа жизни [9]. Повышенная нагрузка объемом потребляемой жидкости, высокая солевая нагрузка, высокобелковое питание, беременность, прием препаратов, оказывающих нефротоксическое действие (например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)), и т.д. также способствуют снижению функции почек. При сохранении адекватного уровня нагрузки на единицу нефрона у человека с достаточным почечным резервом (т.е. количеством функциональных нефронов) почки могут адаптироваться, выдерживая даже значительные нагрузки без развития ХБП. Примечательно, при возраст-ассоциированном нефросклерозе у относительно здоровых людей снижение рСКФ не осложнено такими признаками повреждения почек, как альбуминурия, поскольку метаболическая нагрузка у этих пациентов уменьшается соразмерно функции их почек [10].

Однако у пациентов с СД2, ГБ и ожирением повышенная нагрузка на почки приобретает хронический характер, что ведет к неминуемой гибели нефронов. Оставшиеся нефроны берут на себя дополнительную нагрузку для поддержания почечного гомеостаза и обеспечения необходимого уровня фильтрации [9]. Вследствие хронического воздействия на почечные клубочки и канальцы гемодинамических, метаболических, воспалительных и профибротических факторов, нефроны переходят в состояние гиперфильтрации (функциональной перегрузки), которое и отличает ХБП от физиологического снижения почечной функции. Повышенное внутривенное давление приводит к адаптивным изменениям со стороны эпителиальных и мезангиальных клеток клубочка и канальца (развивается гипертрофия), однако адаптивные возможности подоцитов сильно ограничены, что ведет к необратимым структурным изменениям нефрона и утрате сначала клеток (фокальный гломерулосклероз), а потом и всего нефрона как функциональной единицы [10].

Темпы прогрессирования ХБП у пациента с СД2 индивидуальны и могут варьировать, достигая 6–10 мл/год (рис. 1) [11].

Поскольку точно спрогнозировать темпы снижения функции почек у конкретного пациента с СД2 невозможно, принципиально важное значение имеет ранняя диагностика и своевременно назначенная терапия, направленная на замедление этого необратимого процесса [10].

Таким образом, важной клинической задачей ведения пациента с СД2 является назначение препаратов с нефропротективным потенциалом для ранней профилактики поражения почек и предупреждения развития или прогрессирования ХБП, если все же предупредить развитие этого осложнения не удалось.

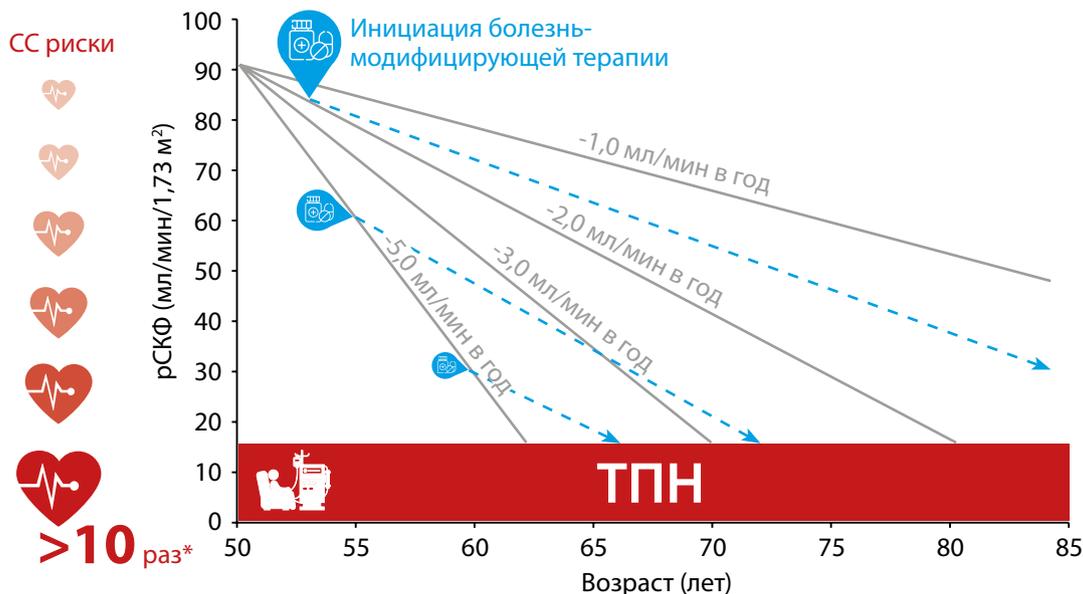


Рисунок 1. Возможные траектории прогрессирования хронической болезни почек.

Примечание. *По сравнению с пациентами с рСКФ 90–104 мл/мин и альбуминурией <10 мг/г. Адаптировано из Wilmer WA с соавт. [11]. ТПН — терминальная почечная недостаточность; СС риски — сердечно-сосудистые риски; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

«ОКНО ВОЗМОЖНОСТЕЙ» ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

В случае наличия у пациента начальных стадий протеинурии прогрессирование ХБП в некоторых случаях характеризуется сверхфизиологичным повышением рСКФ до >130–140 мл/мин/1,73 м² (при расчете по формуле СКД-EPI) в ответ на возросшую нагрузку [12]. Несмотря на то, что гиперфльтрация является первым признаком ХБП, в клинической практике она, наоборот, может маскировать начальные этапы нефропатии. К примеру, при уровне рСКФ 120 мл/мин/1,73 м² в разные периоды времени у одного и того же пациента могут функционировать 100% нефронов или же оставшиеся перегруженные 50% (рис. 2) [12].

К моменту верификации ХБП на основании критерия рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² у пациента уже может быть утеряно до 50% функционирующих нефронов [13]. Несовершенства дискретной оценки рСКФ подчеркивают необходимость динамического наблюдения для своевременного контроля темпов прогрессирования ХБП. Кроме того, наряду с рСКФ требуется оценка дополнительных маркеров снижения функции почек таких как альбуминурия [6, 7].

Альбуминурия является важным диагностическим и прогностическим маркером в отношении кардиоренальных исходов у пациентов с ХБП и СД2, оказывая прямое повреждающее действие на нефроны. Выраженность альбуминурии характеризует темпы прогрессирования нарушения функции почек до терминальной почечной недостаточности (ТПН), а также стойко ассоциирована

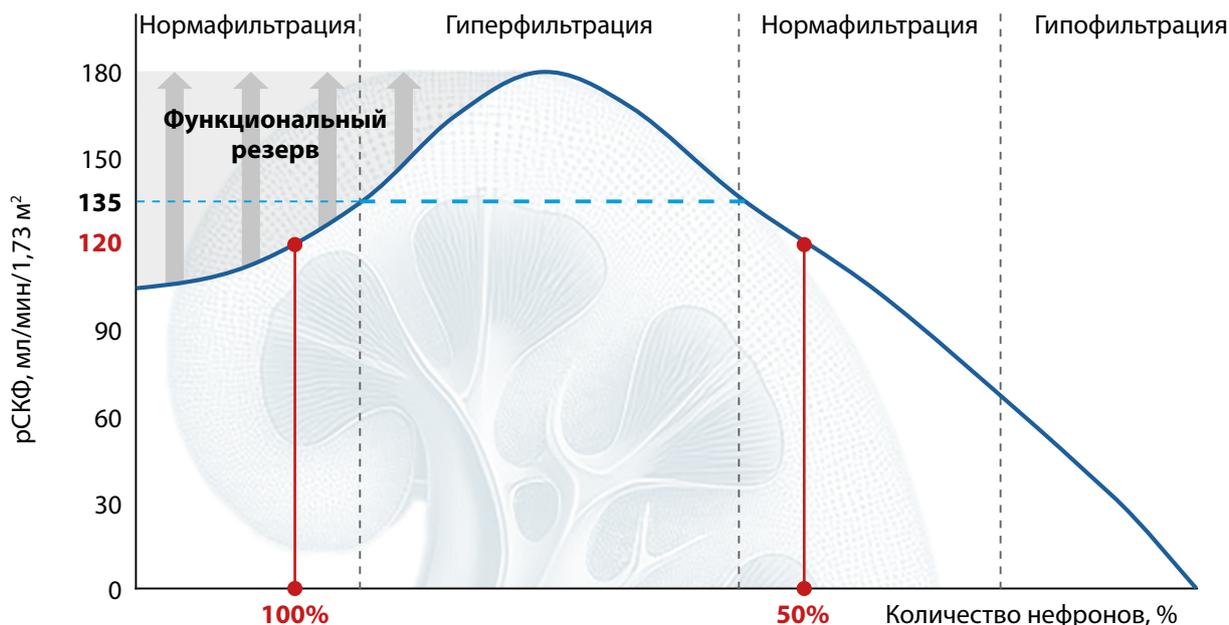


Рисунок 2. Почечная функция в зависимости от количества оставшихся функциональных нефронов. Адаптировано из Tonnejck L и соавт. [12].

Примечание. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

с кратно возрастающим риском ССО. Поэтому рутинное измерение альбуминурии всем пациентам с СД2, включая пациентов с уже диагностированной ХБП, позволяет не только оценить прогноз в отношении кардиоренальных рисков, но также может служить критерием для оценки нефропротективного эффекта терапии [7, 13, 15].

ТЕМПЫ СНИЖЕНИЯ рСКФ КАК ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ПОЧЕЧНЫХ РИСКОВ

Значимость оценки таких клинико-лабораторных параметров, как HbA_{1c} , АД, холестерин ЛПНП и неЛПВП, в управлении рисками осложнений у пациента с СД2 очевидна. Более точный подход к управлению микро- и макрососудистыми рисками у пациента с СД2 может включать оценку темпов снижения рСКФ: динамику наклона кривой рСКФ [16].

Метаанализ 15 исследований выявил ассоциацию темпов снижения рСКФ у пациентов с СД2 с развитием различных осложнений. Пациенты с более выраженным снижением рСКФ в течение года характеризовались более высоким риском смерти от всех причин, СС событиями, прогрессированием до ТПН, микрососудистыми осложнениями (не включая ТПН) в 2,31 раза (95%ДИ 1,70–3,15), в 1,73 раза (95%ДИ 1,43–2,08), в 1,54 раза (95%ДИ 1,45–1,64), в 2,07 раза (95%ДИ 1,57–2,73) соответственно. Суммарно риск любых осложнений у пациентов с более выраженным ежегодным снижением рСКФ был выше в 1,82 раза (95%ДИ 1,72–1,92) по сравнению с пациентами с более пологим наклоном снижения рСКФ. При этом по мере увеличения темпов ежегодного снижения рСКФ возрастали риски СС и почечных событий [16].

Клинические рекомендации KDIGO определяют быстрые темпы прогрессирования ХБП как снижение рСКФ на 5 и более мл/мин/1,73 м² в год [17]. В то же время в ряде исследований была выявлена взаимосвязь менее выраженного снижения рСКФ с неблагоприятным прогнозом, составляющая 3 мл/мин/1,73 м² в год [18, 19].

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ежегодное снижение рСКФ значимо влияет на прогноз у пациентов с СД2 и по предсказательной ценности неблагоприятных исходов может быть сопоставим с HbA_{1c} [16]. Таким образом, оценка рСКФ в динамике может способствовать лучшей управляемости СС и почечными рисками у каждого конкретного пациента.

ТЕМПЫ СНИЖЕНИЯ рСКФ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Одной из основных целей нефропротективной терапии является замедление темпов снижения функции почек, а общепринятой суррогатной конечной точкой в РКИ по оценке эффективности новых методов лечения ХБП является отклонение рСКФ от исходного значения на 57%, что соответствует удвоению сывороточного креатинина и характеризует выраженное нарушение функции почек. Вместе с тем высокая потребность пациентов в новых эффективных методах лечения требует поиска альтернативных критериев [20]. В 2012 г. рабочая группа NKF-FDA утвердила в качестве такого порогового критерия снижение рСКФ на 40% от исходного значения на основании накопленных данных. Однако примене-

ние последней суррогатной конечной точки ограничено у пациентов на ранних стадиях ХБП, а также при оценке эффективности терапии препаратами с потенциальным гемодинамическим эффектом. Оказывая влияние на внутрипочечную гемодинамику, такие нефропротективные препараты, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II (иАПФ/БРА), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и единственный в своем классе нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов (нсМКР) препарат финеренон снижают внутрипочечное давление, снимая избыточную нагрузку с нефронов, что может сопровождаться снижением общей рСКФ почек в ранний период после инициации терапии. Несмотря на то, что в долгосрочной перспективе назначение таких препаратов сопровождалось замедлением темпов снижения рСКФ, ранний эффект в виде снижения рСКФ всего на <1,25 мл/мин/1,73 м² в первые три месяца может занижать реальный эффект терапии. Поэтому в исследованиях финеренона FIGARO, FIDELIO, FIDELITY оценивались оба этих параметра: снижение рСКФ на 40 и 57%, что позволило продемонстрировать значимый нефропротективный эффект финеренона и предоставить пациентам с ХБП и СД2 новую возможность для замедления необратимого процесса утраты функциональной почечной ткани [21, 22, 23].

Позднее, в 2018 г. рабочая группа NKF в коллаборации с FDA и ЕМА утвердили новую суррогатную точку, применимую для оценки эффективности нефропротективной терапии у пациентов на ранних стадиях ХБП [20]. Особенную важность представляет данный факт в связи с тем, что у пациента с СД2 на ранних стадиях ХБП (С1-2) значимо возрастают СС риски, в то время как почечная функция не достигнет ТПН еще несколько лет. Такие пациенты часто погибают от ССО, не дожив до заместительной почечной терапии, при этом уровень диагностики ХБП у них остается на очень низком уровне. Для более точной и своевременной оценки рисков у пациентов на ранних стадиях ХБП важно учитывать не только и не столько риск развития ТПН, сколько оценить риски прогрессирования ХБП и учесть возрастающие СС риски [6]. Трудность заключается в том, что общепринятые формулы расчета абсолютного риска, разработанные для пациентов с ХБП С3-5, являются недостаточно точными и не рекомендованы для расчета рисков у пациентов с более ранними стадиями заболевания. В то же время на ранних стадиях возможно значительное снижение рСКФ в течение 2–5 лет без достижения терминальной почечной недостаточности. Так, у гипотетического пациента 50 лет с СД2, рСКФ 80 мл/мин/1,73 м² и соотношением А/Кр 10 мг/г риск развития ТПН в течение 5 лет составляет всего 0,23%, в то время как риск прогрессирования ХБП в течение 3 лет может быть более 10%. В этой связи наблюдение за темпами ежегодного снижения рСКФ может обеспечить более раннее выявление пациентов высокого риска с возможностью коррекции этих рисков у пациента [24].

Эффект фармакологических препаратов в отношении наклона кривой рСКФ отражает их влияние на почечный прогноз и позволяет оценить эффект у пациентов даже на ранних стадиях заболевания почек. По данным метаанализа 47 рандомизированных клинических исследований замедление темпов снижения

рСКФ в течение 3 лет на фоне терапии на каждые 0,75 мл/мин/1,73 м² в год ассоциировалось со снижением риска развития почечных событий на 27% [25]. Исследования реальной клинической практики показали, что уменьшение наклона кривой рСКФ в течение 2 лет на фоне терапии на 0,75 мл/мин/1,73 м² в год способствует снижению риска развития ТПН на ~30% в более долгосрочной перспективе [26].

Таким образом, изменение наклона кривой рСКФ является клинически подкрепленной валидированной суррогатной конечной точкой и может использоваться в РКИ III фазы для оценки нефропротективного эффекта новых методов терапии наряду с выраженным снижением рСКФ на 57% от исходного значения: разница в уменьшении наклона кривой рСКФ на 0,5–1,0 мл/мин/1,73 м² в год является порогом, необходимым для демонстрации большего нефропротективного эффекта препарата и его влияния на клинические исходы [20]. Для препаратов, инициация терапии которыми ассоциирована со снижением рСКФ в краткосрочном периоде, анализ общего наклона кривой рСКФ является непоказательным. В этом случае следует оценивать хронический наклон кривой рСКФ, исключая первые три месяца после назначения терапии, когда препараты нормализуют внутриклубочковое давление [21, 22]. Независимо от способа оценки эффективности терапии, практический интерес представляет сохранение каждого миллилитра фильтрационной способности почек, поскольку это снижает почечные риски и отдаляет прогрессирование ХБП до терминальной стадии.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП НА ФОНЕ СД2

Современные стандарты лечения ХБП при СД2 предполагают многофакторное воздействие на разные пути прогрессирования заболевания (гемодинамические, метаболические, воспалительные и профибротические факторы) и подразумевают необходимость назначения всех 3 составляющих базовой кардионефропротективной терапии, включая иАПФ/БРА, иНГЛТ-2 и единственный в своем классе нСАМКР — финеренон. Каждый из трех классов препаратов независимо от других способствует замедлению темпов снижения рСКФ, отдаляет наступление ТПН и снижает риск ССО, что подтверждено результатами крупных многоцентровых исследований [27].

Финеренон является первым представителем нСАМКР, показанным для лечения взрослых пациентов с ХБП и альбуминурией на фоне СД2 с целью кардионефропротекции. Финеренон был зарегистрирован в РФ в 2023 г. и доступен для назначения пациентам [28]. Селективный нСАМКР финеренон был изучен в 2-х комплементарных РКИ 3 фазы (FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD), а также в их объединенном анализе FIDELITY, доказав свое влияние на прогноз в дополнение к стандартной терапии максимально переносимыми дозами иАПФ/БРА в широкой популяции среди 13 026 пациентов с СД2 и разными стадиями ХБП (С1-4). В течение 3 лет финеренон значительно снижал риск развития комбинированной почечной конечной точки (развитие ТПН,

устойчивое снижение рСКФ на 57%, смерть от почечных причин) на 23% (ОР=0,77, 95%ДИ 0,67-0,88) независимо от исходных значений рСКФ и соотношения А/Кр [29, 30]. Уникальность финеренона заключается в его способности таргетно воздействовать на процессы воспаления и фиброза, блокируя гиперактивацию минералокортикоидных рецепторов в почках и сердце, что получило подтверждение на уровне доклинических исследований, а также в анализе лабораторных данных исследования FIGARO-DKD, продемонстрировавших значимое снижение концентрации маркеров воспаления и фиброза на фоне терапии финереноном [31]. Кроме того, распределение препарата в тканях почек и сердца, равное 1:1 и короткий период полувыведения (2–3 часа) в значительной степени обеспечили финеренону благоприятный профиль безопасности в отношении риска развития гиперкалиемии [32]. Общая частота случаев повышения уровня калия в крови была выше в группе пациентов, получающих финеренон по сравнению с плацебо, однако частота случаев клинически значимой гиперкалиемии в группе финеренона была невысокой. Случаев гиперкалиемии, приведшей к смерти, за 3 года наблюдения среди 13 тысяч пациентов зарегистрировано не было [30]. Эти и другие клинические отличия финеренона от стероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов (сАМКР) определили его текущую позицию в клинических рекомендациях (доказательность уровня А) по лечению ХБП у пациентов с СД2, а эксперты ADA подчеркнули, что результаты терапии финереноном не могут быть экстраполированы на другие препараты, поскольку сАМКР и нСАМКР являются разными классами [33].

Финеренон, как и иАПФ/БРА или иНГЛТ-2, способен снижать внутриклубочковое давление, а его назначение может сопровождаться снижением рСКФ в раннем периоде за счет снижения нагрузки на нефроны [34]. В общей популяции FIDELITY финеренон, начиная с 4-го месяца терапии и до ее окончания, замедлял темпы ежегодного снижения рСКФ по сравнению с плацебо (–2,5 мл/мин/1,73 м² в группе финеренона по сравнению с –3,7 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо соответственно; $p < 0,0001$) (рис. 3). Анализ подгрупп выявил, что способность финеренона уменьшать наклон кривой рСКФ не зависела от исходного значения рСКФ [30].

Важно отметить, что финеренон и иНГЛТ-2 имеют потенциал усиливать эффекты друг друга в отношении замедления темпов ежегодного снижения рСКФ. Вместе с тем Rossing P. и соавт. показали, что эффекты финеренона не зависели от исходной терапии иНГЛТ-2. В то же время выраженность нефропротективного эффекта была наибольшей в группе пациентов, одновременно получавших финеренон и иНГЛТ-2, что может говорить о синергии этих двух классов в отношении замедления темпов снижения функции почек (рис. 4) [35].

Таким образом, комплексный подход к кардионефропротективной терапии ХБП при СД2, включающий единовременное использование иАПФ/БРА, иНГЛТ-2 и финеренона, обладает наибольшим потенциалом в целях сохранения функции почек. Пациенты, получающие все три компонента кардионефропротективной терапии единовременно, могут иметь более высокие шансы на замедление прогрессирования ХБП.

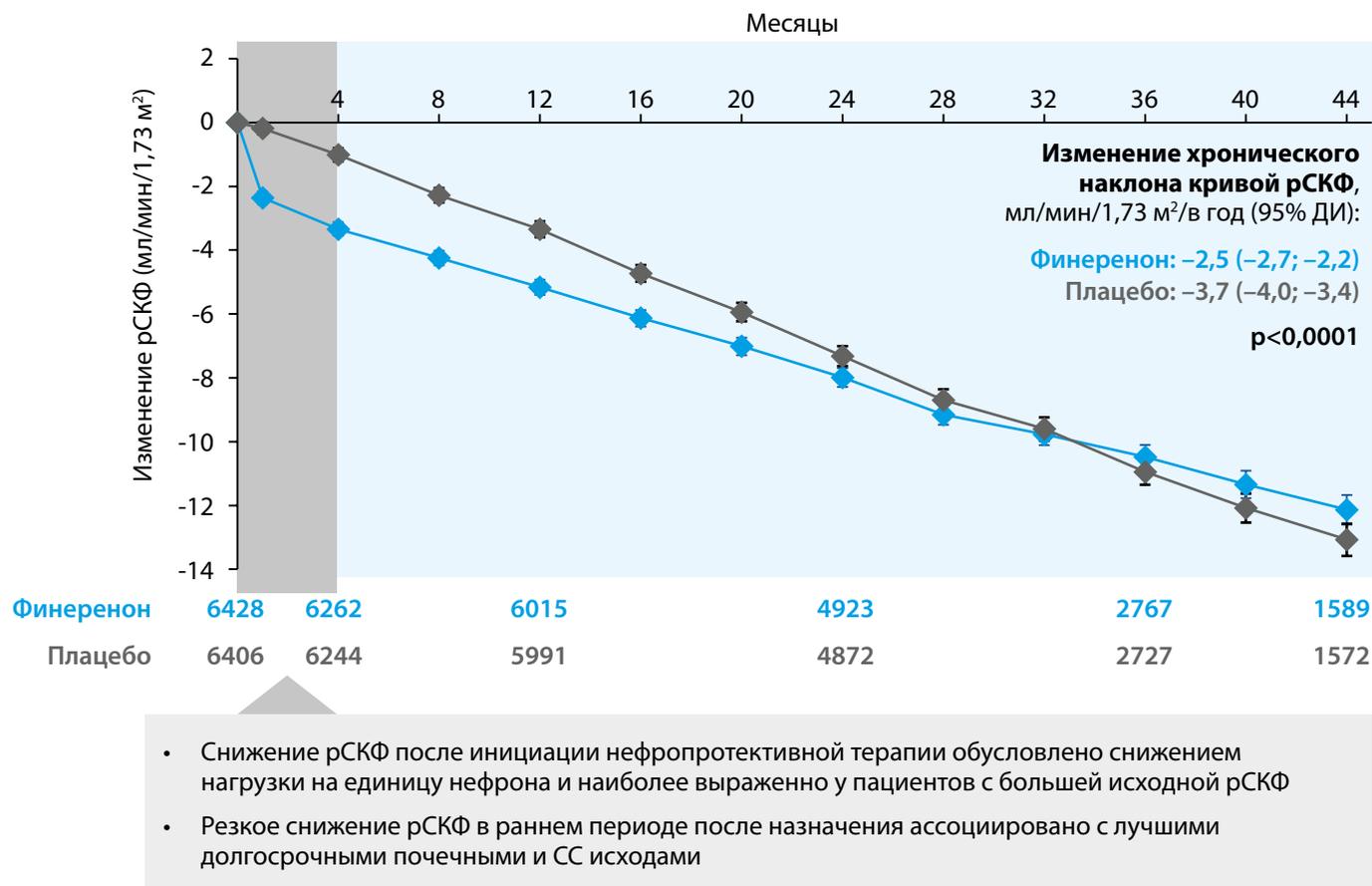


Рисунок 3. Долгосрочные эффекты терапии финеренонем в отношении замедления темпов снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации. Адаптировано из Bakris GL с соавт. [30].

Примечание. СС исходы — сердечно-сосудистые исходы; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ДИ — доверительный интервал.

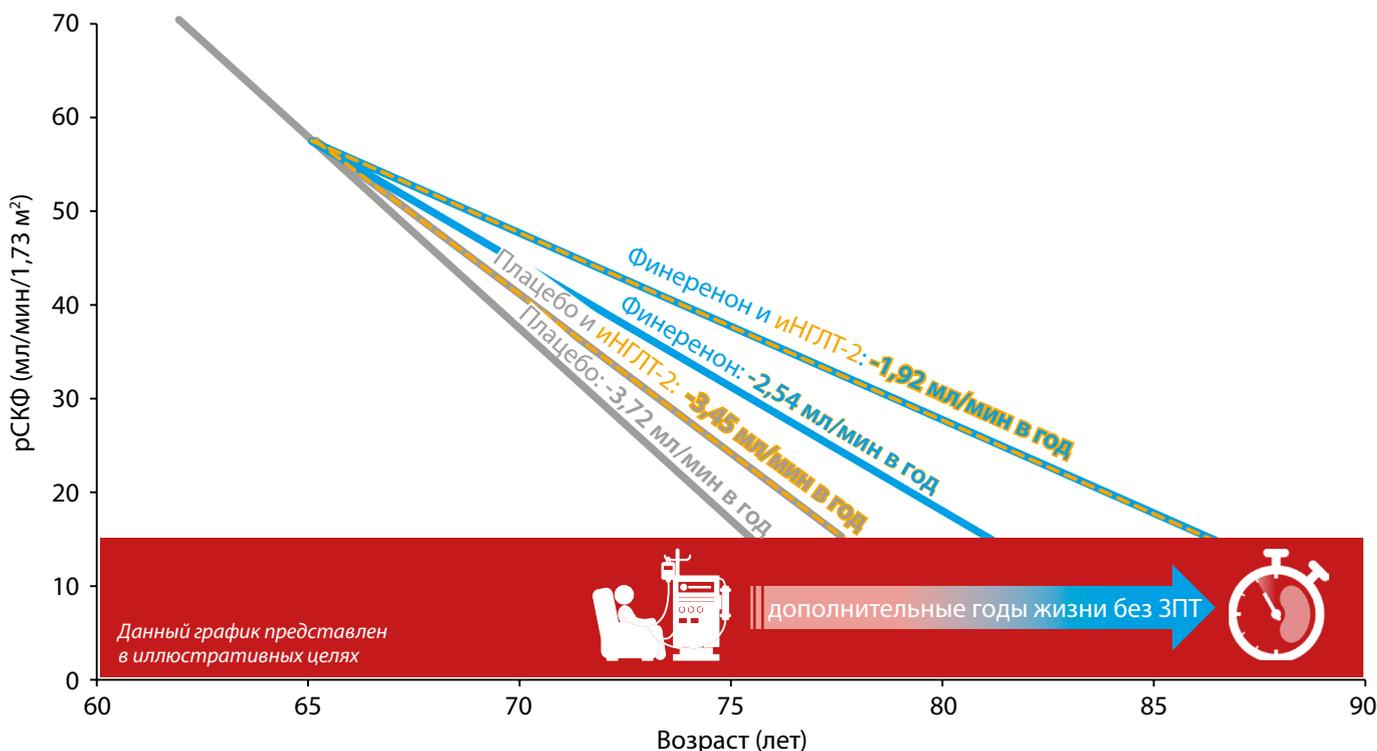


Рисунок 4. Возможный потенциал комбинированной терапии финеренонем и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа в отношении замедления темпов снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации. Представленный график основан на экстраполяции темпов снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации, наблюдавшихся в течение 3 лет у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа из подгруппы FIDELITY [35].

Примечание. иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ЗПТ — заместительная почечная терапия; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

В ранний период после инициации терапии нефропротективными препаратами, включая иАПФ, БРА, иНГЛТ-2, нСАМКР (финеренон), возможно снижение рСКФ/повышение сывороточного креатинина на 10–30%. Выраженность инициального изменения рСКФ может варьировать в зависимости от объема жидкости, употребляемой пациентом, исходных цифр АД, сопутствующей терапии диуретиками, бета-блокаторами и др. [34].

Некоторое снижение рСКФ после назначения нефропротективной терапии может вызвать серьезные опасения о безопасности и целесообразности дальнейшей терапии как со стороны врача, так и пациента, снижая комплаентность к проводимому лечению. Нередки ситуации, когда врач одновременно прекращает терапию нефропротективными препаратами и диуретиками в связи с повышением уровня сывороточного креатинина в первый месяц после начала терапии. Однако важно помнить, что нефропротективные препараты оказывают благоприятное влияние на отдаленный прогноз независимо от инициального изменения рСКФ. Cherney и соавт. опубликовали анализ, согласно которому инициальное снижение рСКФ на фоне терапии иНГЛТ-2 наоборот ассоциировалось с улучшением почечной функции в отдаленном периоде [34, 36]. Pozo Garcia и соавт. показали, что эффективность в отношении клинически значимых СС и почечных событий, а также профиль безопасности финеренона не зависели от степени инициального снижения рСКФ. Кроме того, инициальное снижение рСКФ на фоне терапии финереноном, которое, как описано выше, может быть ассоциировано с уменьшением гиперfiltrации и уменьшением избыточной нагрузки на нефроны, также ассоциировалось с лучшими исходами [37]. Важно помнить, что в случаях повышения уровня креатинина в крови на 30% и более врач должен исключить у пациента состояние гиповолемии, стеноз почечных артерий и сопутствующую терапию НПВС [34].

Во избежание резкого снижения рСКФ после назначения нефропротективной терапии рекомендуется начинать терапию каждым из трех компонентов с некоторым интервалом по времени, составляющим не менее недели, с целью оптимизации их влияния на внутриклубочковое давление. Также существует мнение, что перед назначением финеренона и иНГЛТ-2 следует временно прекратить терапию диуретиками с возможностью ее возобновления спустя неделю [38].

блочное давление. Также существует мнение, что перед назначением финеренона и иНГЛТ-2 следует временно прекратить терапию диуретиками с возможностью ее возобновления спустя неделю [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБП — одно из наиболее частых осложнений СД2, являющаяся вместе с тем независимым фактором риска ССО. ХБП при СД2 страдают более 160 млн человек, что приводит к развитию терминальной стадии почечной недостаточности с необходимостью проведения гемодиализа или трансплантации почек.

В настоящее время в арсенале врача для лечения больных ХБП на фоне СД2 есть три «независимых» группы кардионефропротективных препаратов: иАПФ/БРА, иНГЛТ-2 и нСАМКР (финеренон), которые должны быть назначены совместно в рамках многофакторной стратегии и не являются альтернативой друг другу. В соответствии с результатами недавних рандомизированных клинических исследований, у пациентов с ХБП и СД2 терапия финереноном обеспечивает снижение риска прогрессии ХБП и СС событий, в сравнении с плацебо. На сегодняшний день единственный в своем классе препарат финеренон имеет доказанный кардионефропротективный эффект у пациентов с СД2 и ХБП, что делает его безальтернативным для контроля патологического пути гиперактивации минералокортикоидных рецепторов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер». Компания «Байер» поддерживала техническую редакцию статьи, Ю.А. Шутова является сотрудником АО «Байер».

Участие авторов. Халимов Ю.Ш. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация данных, написание текста, окончательное утверждение для публикации рукописи; Полякова Е.А. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Шутова Ю.А. — сбор, анализ и интерпретация данных, коррекция текста.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(2):102344. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102344>
- Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *Eur Heart J.* 2023;44(23):2066–2077. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac395>
- Hahr AJ, Molitch ME. Management of Diabetes Mellitus in Patients With CKD: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis.* 2022;79(5):728–736. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.023>
- Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.) // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 404–417. [Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in patients with diabetes in Russian Federation according to the Federal diabetes register (2010–2022). *Diabetes mellitus.* 2023;26(5):404–417. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM13090>
- Трубицына Н.П., Зайцева Н.В., Северина А.С., Шамхалова М.Ш. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: новые мишени лекарственного воздействия. // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 492–498. [Trubitsyna NP, Zaitseva NV, Severina AS, Shamkhalova MS. Chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: new targets of medicine action. *Diabetes mellitus.* 2022;25(5):492–498. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM12944>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117–S314. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>

7. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021;25(5):10-82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). Nephrology (Saint-Petersburg). 2021;25(5):10-82. (In Russ.)]
8. Alfano G, Perrone R, Fontana F, et al. Rethinking Chronic Kidney Disease in the Aging Population. *Life (Basel)*. 2022;12(11):1724. doi: <https://doi.org/10.3390/life12111724>
9. Mueller TF, Luyckx VA. Potential utility of renal functional reserve testing in clinical nephrology. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2024;33(1):130-135. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000930>
10. Luyckx VA, Rule AD, Tuttle KR, et al. Nephron overload as a therapeutic target to maximize kidney lifespan. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(3):171-183. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00510-7>
11. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, et al. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(12):3217-32. doi: <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000100145.27188.33>
12. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1023-1039. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060666>
13. Ruilope LM, Ortiz A, Lucia A, et al. Prevention of cardiorenal damage: importance of albuminuria. *Eur Heart J*. 2023;44(13):1112-1123. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac683>
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №15. — 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(15):1-148. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
15. American Diabetes Association. Chronic Kidney Disease and Risk Management. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl. 1):S219-S230. doi: <https://doi.org/10.2337/dc24-S011>
16. Sartore G, Ragazzi E, Depplieri E, Lapolla A. Is eGFR Slope a Novel Predictor of Chronic Complications of Type 2 Diabetes Mellitus? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2024;2024:8859678. doi: <https://doi.org/10.1155/2024/8859678>
17. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
18. Cabrera CS, Lee AS, Olsson M, et al. Impact of CKD Progression on Cardiovascular Disease Risk in a Contemporary UK Cohort of Individuals With Diabetes. *Kidney Int Reports*. 2020;5(10):1651-1660. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.07.029>
19. Oshima M, Jun M, Ohkuma T, et al. The relationship between eGFR slope and subsequent risk of vascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE-ON study. *Diabetologia*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4948-4>
20. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):84-104. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.06.009>
21. Holtkamp F, Gudmundsdottir H, Maciulaitis R, et al. Change in Albuminuria and Estimated GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Perspective From European Regulators. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):6-8. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.019>
22. Thompson A, Smith K, Lawrence J. Change in Estimated GFR and Albuminuria as End Points in Clinical Trials: A Viewpoint From the FDA. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(1):4-5. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.08.007>
23. Levey AS, Inker LA, Matsushita K, et al. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(6):821-35. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.07.030>
24. Grams ME, Brunskill NJ, Ballew SH, et al. Development and validation of prediction models of adverse kidney outcomes in the population with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(9):2055-2063. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-0698>
25. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Sep;30(9):1735-1745. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019010007>
26. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. Evaluating Glomerular Filtration Rate Slope as a Surrogate End Point for ESKD in Clinical Trials: An Individual Participant Meta-Analysis of Observational Data. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(9):1746-1755. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019010008>
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (11-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №52. — С. 1-231. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus*. 2023;26(S2):1-231. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
28. Общая характеристика лекарственного препарата. Bayer Pharmaceuticals Россия. Available at: <https://pharma.bayer.ru/files/Firialta.pdf>
29. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-484. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
30. Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2023;103(1):196-206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.040>
31. González-Juanatey JR, Górriz JL, Ortiz A, et al. Cardiorenal benefits of finerenone: protecting kidney and heart. *Ann Med*. 2023;55(1):502-513. doi: <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2171110>
32. Kintscher U, Bakris GL, Kolkhof P. Novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. *Br J Pharmacol*. 2022;179(13):3220-3234. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.15747>
33. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. On behalf of the American Diabetes Association. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S5-S9. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-Srev>
34. Bakris GL, Weir MR. Initial Drops in Glomerular Filtration Rate with Certain Drug Classes Retard Kidney Disease Progression. *Am J Nephrol*. 2022;53(7):513-515. doi: <https://doi.org/10.1159/000524890>
35. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care*. 2022;45(12):2991-2998. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-0294>
36. Cherney DZI, Cosentino F, Dagogo-Jack S, et al. VERTIS CV Investigators. Initial eGFR Changes with Ertugliflozin and Associations with Clinical Parameters: Analyses from the VERTIS CV Trial. *Am J Nephrol*. 2022;53(7):516-525. doi: <https://doi.org/10.1159/000524889>
37. Pozo Garcia L, Thomas SS, Rajesh H, Navaneethan SD. Progress in the management of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;31(5):456-463. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000811>
38. Blazek O, Bakris GL. The evolution of «pillars of therapy» to reduce heart failure risk and slow diabetic kidney disease progression. *Am Heart J Plus*. 2022;19:100187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100187>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Полякова Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Polyakova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 [address: 6-8 L. Tolstoy street, 197022 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3231-6152>; eLibrary SPIN: 3880-4457; e-mail: polyakova_ea@yahoo.com

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор [Iurii S. Khalimov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; eLibrary SPIN: 7315-6746; e-mail: yushkha@gmail.com
Шутова Юлия Александровна [Yulia A. Shutova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1817-0255>;
e-mail: yulia_gladkaya.w@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Халимов Ю.Ш., Полякова Е.А., Шутова Ю.А. Новая эра кардионефропротекции у больных с сахарным диабетом 2 типа: как использовать возможности терапии препаратом финеренон // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 620-628. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13222>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khalimov IS, Polyakova EA, Shutova YA. A new era of cardiac nephroprotection in patients with type 2 diabetes mellitus: the role of Finerenone. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):620-628. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13222>

СЛОВА БЛАГОДАРНОСТИ НАШИМ РЕЦЕНЗЕНТАМ: ВАШ ТРУД ВИДЕН В КАЖДОЙ СТАТЬЕ



© Редакция журнала «Сахарный диабет»

Редакция журнала «Сахарный диабет» выражает искреннюю благодарность нашим рецензентам за их неоценимую помощь в работе над статьями, представленными на страницах журнала. Рецензенты – это невидимые герои научного сообщества. Ваша компетентность, внимание к деталям и профессионализм являются основой качества и авторитета нашего издания, а также поддерживают высокий стандарт исследований в эндокринологии.

Подводя итоги 2024 года,
мы особенно хотим отметить наиболее активных рецензентов:

ФИО	Число прорецензированных рукописей
Климонтов В.В.	6
Галстян Г.Р.	5
Малиевский О.А.	5
Старостина Е.Г.	5
Алимова И.Л.	4
Бирюкова Е.В.	4
Бурумкулова Ф.Ф.	4
Дзгоева Ф.Х.	4
Догадин С.А.	4
Стафеев Ю.С.	4
Тиселько А.В.	4
Титович Е.В.	4
Токмакова А.Ю.	4
Трубицына Н.П.	4
Шестакова Е.А.	4

**Спасибо за ваше время, энергию и ответственность.
Ваш вклад помогает сделать исследования доступными и полезными для медицинского сообщества,
пациентов и широкой общественности.
Благодарим наших рецензентов за сотрудничество и надеемся на дальнейшее плодотворное
взаимодействие!**

ОШИБКИ: АДАПТАЦИЯ ШКАЛЫ THE DIABETES DISTRESS SCALE (ШКАЛА ДИСТРЕССА ПРИ ДИАБЕТЕ) НА РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЫБОРКЕ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА (Сахарный диабет. — 2024. — Т. 27. — №5. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13150>)



© Н.В. Лиходей^{1*}, В.Е. Епишин¹, М.Ф. Калашникова¹, А.М. Каурова¹, М.В. Тулупова¹, Ю.П. Сыч¹, И.Б. Бондарева²

¹Сеченовский Университет, Москва

²Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва

Ошибка в статье «Адаптация шкалы The Diabetes Distress Scale (Шкала дистресса при диабете) на русскоязычной выборке пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа» авторского коллектива в составе Лиходей Н.В., Епишин В.Е., Калашникова М.Ф., Каурова А.М., Тулупова М.В., Сыч Ю.П., Бондарева И.Б., опубликованной в журнале Сахарный диабет. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 429-440. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13150>.

В статье была допущена ошибка. В итоговом тексте статьи на рис. 1 и в табл. 4 порядок вопросов не соответствует той версии опросника, которая использовалась при сборе данных. Это связано с тем, что изначально в работе использовались две англоязычных версии опросника, различающиеся порядком вопросов 1 и 2.

Правильный порядок вопросов в опроснике Шкала дистресса при диабете:

Вопрос 1: Ощущение, что диабет отнимает у меня слишком много умственной и физической энергии каждый день.

Вопрос 2: Ощущение, что мой врач недостаточно знает о сахарном диабете и его лечении.

Редакция сожалеет о допущенной ошибке. Исходная версия статьи была заменена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Diabetes Distress Scale (DDS); «Шкала дистресса при диабете»; диабетический дистресс; сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет 2 типа.*

CORRIGENDUM: ADAPTATION OF THE DIABETES DISTRESS SCALE ON A RUSSIAN-SPEAKING SAMPLE OF PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS (Diabetes mellitus. – 2024. – Т. 27. – №5. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13150>)

© Natalia V. Likhodey^{1*}, Vitalii E. Epishin¹, Marina F. Kalashnikova¹, Aleksandra M. Kaurova¹, Margarita V. Tulupova¹, Yulia P. Sych¹, Irina B. Bondareva²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

A corrigendum on «Adaptation of The Diabetes Distress Scale on a Russian-speaking sample of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus» authored by Natalia V. Likhodey, Vitalii E. Epishin, Marina F. Kalashnikova, Aleksandra M. Kaurova, Margarita V. Tulupova, Yulia P. Sych, Irina B. Bondareva (2024). *Diabetes Mellitus*. 27(5). doi: <https://doi.org/10.14341/DM13150>.

An error was made in the article. In the final version of the article, the order of questions in Figure 1 and Table 4 does not correspond to the version of the questionnaire used during data collection. This discrepancy occurred because two English versions of the questionnaire, differing in the order of questions 1 and 2, were initially used in the study.

The correct order of questions in The Diabetes Distress Scale is as follows:

Question 1: Feeling that diabetes taking up too much of my mental and physical energy every day.

Question 2: Feeling that my doctor doesn't know enough about diabetes and diabetes care

The editorial board regrets this error. The original version of the article has been replaced.

KEYWORDS: *Diabetes Distress Scale (DDS); diabetic distress; type 1 diabetes; type 2 diabetes.*

ШКАЛА ДИСТРЕССА ПРИ ДИАБЕТЕ

Инструкция: Жизнь с диабетом порой может быть сложной. С диабетом может быть связано много сложностей и неприятностей, и они могут значительно различаться по степени выраженности. Проблемы могут варьировать от небольших неприятностей до серьезных жизненных трудностей. Ниже перечислены 17 потенциальных проблемных областей, с которыми могут столкнуться люди с диабетом. Подумайте, в какой степени каждый из 17 пунктов мог Вас огорчать или беспокоить в течение прошлого месяца, и обведите кружком соответствующую цифру.

Пожалуйста, обратите внимание, что мы просим указать степень того, насколько Вас беспокоит проблема, а НЕ просто, есть ли она у Вас или нет. **Если Вы чувствуете, что какой-то из пунктов Вас не беспокоит или не является проблемой, обведите в кружок цифру «1».** **Если он Вас очень беспокоит, обведите в кружок цифру «6».**

	Не проблема	Небольшая проблема	Умеренная проблема	Относительно серьезная проблема	Серьезная проблема	Очень серьезная проблема
1. Ощущение, что диабет отнимает у меня слишком много умственной и физической энергии каждый день.	1	2	3	4	5	6
2. Ощущение, что мой врач недостаточно знает о сахарном диабете и его лечении.	1	2	3	4	5	6
3. Не чувствую уверенности в своей способности справляться с диабетом изо дня в день.	1	2	3	4	5	6
4. Чувство злости, страха и/или подавленности при мысли о жизни с диабетом.	1	2	3	4	5	6
5. Чувство, что мой врач не дает мне достаточно четких рекомендаций о том, как лечить диабет.	1	2	3	4	5	6
6. Чувство, что я недостаточно часто проверяю уровень сахара в крови.	1	2	3	4	5	6
7. Чувство, что у меня будут серьезные отдаленные осложнения диабета, что бы я ни делал.	1	2	3	4	5	6
8. Чувство, что я часто не справляюсь с повседневным лечением диабета (прием назначенных лекарств, контроль уровня сахара в крови, физическая активность, правильное питание при диабете).	1	2	3	4	5	6
9. Ощущение, что друзья или семья недостаточно поддерживают меня в моих действиях по уходу за собой (например, планируя дела, противоречащие моему расписанию, побуждая меня есть «неправильную» пищу).	1	2	3	4	5	6
10. Ощущение, что диабет контролирует мою жизнь.	1	2	3	4	5	6
11. Чувство, что мой врач недостаточно серьезно относится к моим опасениям.	1	2	3	4	5	6
12. Ощущаю, что я недостаточно строго придерживаюсь рекомендованного питания.	1	2	3	4	5	6
13. Чувство, что друзья или семья не понимают, как может быть сложно жить с диабетом.	1	2	3	4	5	6
14. Чувство бремени из-за необходимости жить с диабетом.	1	2	3	4	5	6
15. Ощущение, что у меня нет врача, которого я могу достаточно регулярно посещать по поводу моего диабета.	1	2	3	4	5	6
16. Не чувствую мотивации продолжать самостоятельно контролировать диабет.	1	2	3	4	5	6
17. Ощущение, что друзья или семья не оказывают мне эмоциональной поддержки, которой бы мне хотелось.	1	2	3	4	5	6

Рисунок 1. Шкала дистресса при диабете.

Таблица 4. Изменение внутренней согласованности

Субшкала	Альфа Кронбаха	Пункт	Изменение альфа Кронбаха при удалении пункта по субшкале/ по шкале
Эмоциональное бремя	0,864	1. Ощущение, что диабет отнимает у меня слишком много умственной и физической энергии каждый день	0,869/0,946
		4. Чувство злости, страха и/или подавленности при мысли о жизни с диабетом	0,813/0,944
		7. Чувство, что у меня будут серьезные отдаленные осложнения диабета, что бы я ни делал	0,841/0,945
		10. Ощущение, что диабет контролирует мою жизнь	0,839/0,946
		14. Чувство бремени из-за необходимости жить с диабетом	0,814/0,945
Дистресс, связанный с врачом	0,836	2. Ощущение, что мой врач недостаточно знает о сахарном диабете и его лечении	0,882/0,947
		5. Чувство, что мой врач не дает мне достаточно четких рекомендаций о том, как лечить диабет	0,726/0,944
		11. Чувство, что мой врач недостаточно серьезно относится к моим опасениям	0,731/0,944
		15. Ощущение, что у меня нет врача, которого я могу достаточно регулярно посещать по поводу моего диабета	0,803/0,947
Дистресс, связанный с режимом	0,869	3. Не чувствую уверенности в своей способности справиться с диабетом изо дня в день	0,841/0,944
		6. Чувство, что я недостаточно часто проверяю уровень сахара в крови	0,848/0,945
		8. Чувство, что я часто не справляюсь с повседневным лечением диабета (прием назначенных лекарств, контроль уровня сахара в крови, физическая активность, правильное питание при диабете)	0,819/0,944
		12. Ощущаю, что я недостаточно строго придерживаюсь рекомендованного питания	0,844/0,946
		16. Не чувствую мотивации продолжать самостоятельно контролировать диабет	0,851/0,945
Дистресс, связанный с межличностными отношениями	0,874	9. Ощущение, что друзья или семья недостаточно поддерживают меня в моих действиях по уходу за собой (например, планируя дела, противоречащие моему расписанию, побуждая меня есть «неправильную» пищу)	0,818/0,945
		13. Чувство, что друзья или семья не понимают, как может быть сложно жить с диабетом	0,864/0,946
		17. Ощущение, что друзья или семья не оказывают мне эмоциональной поддержки, которой бы мне хотелось	0,782/0,946

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Лиходей Наталья Вячеславовна [Natalia V. Likhodey, MD]; адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [address: 8-2 Trubetskaya str., 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-0746>; Scopus Author ID: 56901480400; eLibrary SPIN: 4022-9955; e-mail: nettle_l@yahoo.com

Епишин Виталий Евгеньевич, к.п.н. [Vitalii E. Epishin, PhD in Psychology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3332-826X>; WOS Researcher ID: AAO-5061-2021; Scopus Author ID: 57218626899; eLibrary SPIN: 6427-3166; e-mail: v.e.epishin@gmail.com

Калашникова Марина Федоровна, д.м.н., профессор [Marina F. Kalashnikova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1282-2576>; Scopus Author ID: 55512208400; eLibrary: SPIN: 3777-4087;
e-mail: marina_kalash@mail.ru

Каурова Александра Михайловна [Aleksandra M. Kaurova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1973-9361>;
e-mail: alkwa@yandex.ru

Тулупова Маргарита Вадимовна [Margarita V. Tulupova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3832-2386>;
e-mail: margeri.tulupova@yandex.ru

Сыч Юлия Петровна, к.м.н., доцент [Yulia P. Sych, MD, PhD, Associated Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7000-0095>; Scopus Author ID: 57219462677; eLibrary SPIN: 3406-0978;
e-mail: juliasytch@mail.ru

Бондарева Ирина Борисовна, д.б.н., профессор [Irina B. Bondareva, PhD in Biology, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-8931>; eLibrary SPIN: 1631-3470; e-mail: i_bondareva@yahoo.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Лиходей Н.В., Епишин В.Е., Калашникова М.Ф., Каурова А.М., Тулупова М.В., Сыч Ю.П., Бондарева И.Б. Ошибки: Адаптация шкалы The Diabetes Distress Scale (Шкала дистресса при диабете) на русскоязычной выборке пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа (Сахарный диабет. — 2024. — Т. 27. — №5. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13150>) // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №6. — С. 630-633. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13269>

TO CITE THIS ARTICLE:

Likhodey NV, Epishin VE, Kalashnikova MF, Kaurova AM, Tulupova MV, Sych YP, Bondareva IB. Corrigendum: Adaptation of The Diabetes Distress Scale on a Russian-speaking sample of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus (Diabetes mellitus. 2024;27(5). doi: <https://doi.org/10.14341/DM13150>). *Diabetes Mellitus*. 2024;27(6):630-633. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13269>