

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 28
выпуск 3 (2025)

научно-практический
медицинский журнал



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии
им. академика И.И. Дедова» 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	DOAJ
Web of Sciences (Emergence Sources Citation Index, Russian Science Citation Index)	BAK (Высшая аттестационная комиссия)
Ulrich's Periodicals Directory	EBSCO ResearchBib
Google Scholar	

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

Сахарный диабет

Том 28, №3**Май-Июнь****2025**

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Рекомендован ВАК

(приравнен к изданиям категории K1)
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 26.06.2025 г.
Подписано в печать 26.07.2025 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

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

ПОДПИСКА:

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

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	2.40*
	SJR 2023	0.251
	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>

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

Diabetes Mellitus

Vol. 28 Issue 3 May-June 2025

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

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

SCIENCE EDITOR

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

MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

AMETOV A.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
ANTSIFEROV M.B., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
AVOGARO A., MD, PhD, Professor (Padova, Italy)
BARANOV A.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)
BARDIMOVA T.P., MD, PhD, Professor (Irkutsk, Russia)
BATTELINO T., MD, PhD (Ljubljana, Slovenia)
BERSTEIN L.M., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)
BONDAR I.A., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)
DEMIDOVA T.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
DOGADIN S.A., MD, PhD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)
GALSTYAN G.R., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
GUSEV E.I., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)
KARPOV R.S., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Tomsk, Russia)
KARPOV Yu.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
KHALIMOV Yu.Sh., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)
KLIMONTOV V.V., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)
KURAEVA T.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Hadera, Israel)
LIPATOV D.V., MD, PhD (Moscow, Russia)
MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)
MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
MOKHORT T.V., MD, PhD, Professor (Minsk, Belarus)
NELAEVA A.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)
NOSIKOV V.V., Doctor in Biology, Professor (Moscow, Russia)
PALTSEV M.A., MD, PhD, Member of RAS* (Moscow, Russia)
PETERKOVA V.A., MD, PhD, Prof., Member of RAS* (Moscow, Russia)
PETUNINA N.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
RASA I., MD, Lecturer (Riga, Latvia)
STAROSTINA E.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)
VALEEVA F.V., MD, PhD, Professor (Kazan, Russia)
VOROBYEV S.V., MD, PhD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)
ZALEVSKAYA A.G., MD, PhD, Associate Professor (Saint-Petersburg, Russia)

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
М.Л. Сафронова, А.Х. Гапурова, А.В. Морозкина, М.Ю. Донников, Н.С. Кавушевская, Т.А. Синюкова, Н.А. Юсупова, Л.В. Коваленко		Safronova M.L., Gapurova A.K., Morozkina A.V., Donnikov M.Y., Kavushevskaya N.S., Sinyukova T.A., Yusupova N.A., Kovalenko L.V.
СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA II И РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ХАНТЫ-МАНСЬСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА — ЮГРЫ	204	COMPARISON OF THE FREQUENCY OF POLYMORPHISMS OF CLASS HLA II GENES AND THE RISK OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN THE INDIGENOUS AND ALIEN POPULATION OF THE KHANTY-MANSIYSK AUTONOMOUS OKRUG — YUGRA
Р.И. Малиевская, Д.Ш. Авзалетдинова, О.А. Малиевский, Ю.Г. Насретдинова, А.З. Булгакова, П.С. Гусева, А.Д. Насыртдинова, А.М. Абсаямова, Т.В. Моругова		Malievskaya R.I., Avzaletdinova D.S., Malievskiy O.A., Nasretdinova I.G., Bulgakova A.Z., Guseva P.S., Nasyrtdinova A.D., Absalyamova A.M., Morugova T.V.
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ОСНОВЕ РАСЧЕТНОЙ СКОРОСТИ УТИЛИЗАЦИИ ГЛЮКОЗЫ СРЕДИ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ЕЕ РОЛЬ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ	214	PREVALENCE OF INSULIN RESISTANCE BASED ON THE ESTIMATED RATE OF GLUCOSE UTILIZATION AMONG ADULT PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES AND ITS ROLE IN PREDICTING DIABETIC COMPLICATIONS
В.В. Чичкова, М.А. Шаповалова, М.А. Чичкова, М.Б. Анциферов		Chichkova V.V., Shapovalova M.A., Chichkova M.A., Antsiferov M.B.
ПРИМЕНЕНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ОБУЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	223	APPLICATION OF TELEMEDICINE TECHNOLOGIES IN THERAPEUTIC EDUCATION OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
ОБЗОРЫ		REVIEWS
М.В. Шестакова, В.А. Петеркова, Г.Р. Галстян, Л.И. Ибрагимова, В.В. Климонтов, Д.Н. Лаптев, И.П. Малая, Е.А. Шестакова		Shestakova M.V., Peterkova V.A., Galstyan G.R., Ibragimova L.I., Klimontov V.V., Laptev D.N., Malaya I.P., Shestakova E.A.
ИЛЛЮЗИЯ ТОЧНОСТИ: КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СИСТЕМ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ	231	THE ILLUSION OF ACCURACY: A CRITICAL ANALYSIS OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEMS QUALITY ASSESSMENT METHODS
Т.С. Паневин, А.А. Неупокоева, Т.В. Коротаева		Panevin T.S., Neupokoeva A.A., Korotaeva T.V.
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ	240	DIABETES MELLITUS AND PSORIATIC ARTHRITIS
Г.Ш. Аржиматова, Е.В. Булава, М.В. Гусаков, И.В. Дмитриев		Arzhimatova G.S., Bulava E.V., Gusakov M.V., Dmitriev I.V.
ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И РАЗВИТИЯ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	249	FACTORS FOR DIABETIC RETINOPATHY PROGRESSION AND MACULAR EDEMA DEVELOPMENT AFTER PANCREAS TRANSPLANTATION
Я.А. Мартусевич, О.С. Кобякова, В.В. Люцко		Martusevich I.A., Kobyakova O.S., Liutsko V.V.
КЛЮЧЕВЫЕ ЭТАПЫ ВНЕДРЕНИЯ И АДАПТАЦИИ ЦИФРОВОЙ ИНФРАСТРУКТУРЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ	259	KEY STAGES OF IMPLEMENTATION AND ADAPTATION OF DIGITAL INFRASTRUCTURE FOR MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY IN THE TOMSK REGION
А.И. Корбут, В.В. Климонтов		Korbut A.I., Klimontov V.V.
ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: ТРЕНДЫ В РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ, ИСХОДЫ	265	CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES: TRENDS IN PREVALENCE, CLINICAL PHENOTYPES AND OUTCOMES
Е.Г. Старостина, Т.С. Котова		Starostina E.G., Kotova T.S.
ПСИХООРГАНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА: ОСЛОЖНЕНИЕ ДИАБЕТА ИЛИ СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ? ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	274	PSYCHOORGANIC SYNDROME IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS: A CONCOMITANT DISEASE OR A COMPLICATION OF DIABETES? (REVIEW)
А.Ю. Бабенко, Г.Г. Засыпкин		Babenko A.Y., Zasyppkin G.G.
ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФИНЕРЕНОНА У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОРЕНОМЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	284	THE ORGANOPROTECTIVE EFFECTS OF FINERENONE IN PATIENTS WITH CARDIORENAL METABOLIC SYNDROME
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS
А.С. Аметов, М.М. Тавобилов, А.А. Карпов, Е.И. Закурдаев, Е.Ю. Пашкова, Д.М. Анциферова		Ametov A.S., Tavobilov M.M., Karpov A.A., Zakurdaev E.I., Pashkova E.Y., Antsiferova D.M.
КЛИНИЧЕСКИЙ ПАРАДОКС: ИНСУЛИНОМА У ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА	295	CLINICAL PARADOX: INSULINOMA IN A PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS
Н.В. Фролкова, Е.Р. Радкевич, Е.О. Кокшарова, Ф.Ф. Бурумкулова, П.А. Васильев, И.Р. Минниахметов, И.А. Еремина, М.В. Шестакова		Frolkova N.V., Radkevich E.R., Koksharova E.O., Burumkulova F.F., Vasiliev P.A., Minniakhmetov I.R., Eremina I.A., Shestakova M.V.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПАЦИЕНТКИ С СОЧЕТАНИЕМ ДВУХ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СЕМЕЙНОЙ ПАРЦИАЛЬНОЙ ЛИПОДИСТРОФИИ 4 ТИПА И HNF1A-MODY НА ФОНЕ ЛЕПТИН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	305	A CLINICAL CASE OF PREGNANCY OF A PATIENT WITH A COMBINATION OF TWO ORPHAN DISEASES: FAMILIAL PARTIAL LIPODYSTROPHY TYPE 4 AND HNF1A-MODY ON THE BACKGROUND OF THERAPY WITH RECOMBINANT HUMAN METHIONYL LEPTIN

СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA II И РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У КОРЕННОГО И ПРИШЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА — ЮГРЫ



© М.Л. Сафронова*, А.Х. Гапунова, А.В. Морозкина, М.Ю. Донников, Н.С. Кавушевская, Т.А. Синюкова, Н.А. Юсупова, Л.В. Коваленко

Сургутский государственный университет, Сургут

ОБОСНОВАНИЕ. В ХМАО-Югре с каждым годом наблюдается рост числа случаев сахарного диабета 1 типа (СД1) среди жителей округа. Сохранение коренных малочисленных народов является важной демографической проблемой, требующей комплексного подхода. Проведение HLA-типирования позволяет выявлять генетические маркеры предрасположенности к СД1 на ранних этапах развития заболевания и обеспечивать его профилактику.

ЦЕЛЬ. Выявление частоты носительства полиморфных аллелей и гаплотипов в локусах генов *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* и *HLA-DRB1* системы HLA II класса в выборках коренной популяции хантов и пришлого населения, постоянно проживающих на территории ХМАО-Югры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено HLA-типирование низкого разрешения у 60 представителей коренной народности ханты, 54 условно здоровых человек пришлого населения и 45 пациентов с СД1 (пришлого населения), постоянно проживающих на территории ХМАО-Югры.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведенный анализ частот встречаемости аллелей HLA II класса в когорте ханты выявил статистически значимые различия в аллелях *DQA1*01:02/03*; *DQB1*02*; **03:02*; **05:02/04*; **06:01*; **06:02-8*; *DRB1*03*; **04*; **12*; **13*; **15*; **16* в сравнении с когортой условно здорового пришлого населения. Аналогичное сравнение частот аллелей *DQA1*, *DQB1*, *DRB1*, гаплотипов и их комбинаций между представителями пришлого населения, условно здоровыми и больными СД1, выявило значимые различия по локусам *DQA1*01:02/03*; **03:01*; *DQB1*06:02-8*; *DRB1*07*, характерные для европеоидов. При сравнении частот гаплотипов у хантов с когортой условно здорового пришлого населения отмечена статистически значимая низкая частота встречаемости гаплотипов, ассоциированных с высоким и умеренным риском развития СД1 (*DR4~DQ8*, *DR3~DQ2*), и высокая частота «защитных» гаплотипов *DQ6~DR15*, *DQ6~DR13*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В когорте хантов частота встречаемости трех предрасполагающих к развитию СД1 гаплотипов снижена, а двух защитных гаплотипов повышена, в сравнении с когортой условно здорового пришлого населения. Это определяет значимую роль генетических факторов в наблюдаемой низкой предрасположенности к развитию СД1 в популяции хантов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: HLA-генотипирование; ханты; сахарный диабет 1 типа.

COMPARISON OF THE FREQUENCY OF POLYMORPHISMS OF CLASS HLA II GENES AND THE RISK OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN THE INDIGENOUS AND ALIEN POPULATION OF THE KHANTY-MANSIYSK AUTONOMOUS OKRUG — YUGRA

© Maria L. Safronova*, Albina K. Gapurova, Anna V. Morozkina, Maxim Y. Donnikov, Natalya S. Kavushevskaya, Tatiana A. Sinyukova, Naina A. Yusupova, Lyudmila V. Kovalenko

Surgut State University, Surgut, Russia

BACKGROUND: In KhMAO-Yugra, every year there is an increase in the number of cases of type 1 diabetes mellitus (DM1) among residents of the district. The preservation of small indigenous peoples is an important demographic problem that requires an integrated approach. HLA-typing makes it possible to identify genetic markers of predisposition to type 1 diabetes mellitus (DM1) in the early stages of the disease and to ensure its prevention.

AIM: Identification of the frequency of carriage of polymorphic alleles and haplotypes in the loci of the *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* and *HLA-DRB1* genes of the HLA class II system in samples of the indigenous khanty population and the alien population permanently residing in the territory of KhMAO-Yugra.

MATERIALS AND METHODS. Low-resolution HLA typing was performed in 60 representatives of the khanty indigenous people, 54 conditionally healthy people of the alien population and 45 patients with type 1 diabetes mellitus (alien population) permanently residing in the territory of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug.

RESULTS: The analysis of the frequency of occurrence of class II HLA alleles in the khanty cohort revealed statistically significant differences in the alleles *DQA1*01:02/03*; *DQB1*02*; **03:02*; **05:02/04*; **06:01*; **06:02-8*; *DRB1*03*; **04*; **12*; **13*; **15*; **16* in comparison with the cohort of the conditionally healthy alien population. A similar comparison of the frequencies of *DQA1*, *DQB1*, *DRB1* alleles, haplotypes and their combinations between representatives of the alien population of conditionally healthy and patients with DM1 revealed significant differences in loci *DQA1*01:02/03*; **03:01*; *DQB1*06:02-8*; *DRB1*07*,



characteristic of Caucasians. When comparing the frequencies of haplotypes in Hunts with a cohort of conditionally healthy newcomers, a statistically significant low frequency of haplotypes associated with a high and moderate risk of developing DM1 (DR4~DQ8, DR3~DQ2) and a high frequency of «protective» haplotypes DQ6~DR15, DQ6~DR13 were noted.

CONCLUSION: In the khanty cohort, the frequency of occurrence of three haplotypes predisposing to the development of DM1 was reduced, and two protective haplotypes were increased, in comparison with the cohort of a conditionally healthy alien population. This determines the significant role of genetic factors in the observed low predisposition to the development of type 1 diabetes in the khanty population.

KEYWORDS: HLA-genotyping; khanty; type 1 diabetes.

ОБОСНОВАНИЕ

Ханты — коренная малочисленная финно-угорская народность, проживающая на севере Западной Сибири, в основном в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре (ХМАО-Югре). Согласно последней переписи населения (2020 г.), на территории ХМАО-Югры их численность — 19 568 человек, что составляет 1,14% от общего количества проживающих в округе [1]. Сохранение коренных малочисленных народов, как одна из важнейших демографических проблем, требует комплексного подхода. Одним из эффективных направлений является разработка методов персонализированной медицины, основанных на понимании молекулярно-генетических основ этиологии и патогенеза заболеваний [2]. Выявление генетических маркеров предрасположенности к различным заболеваниям является одним из наиболее быстро развивающихся направлений медицинской науки [3]. Известно, что развитие сахарного диабета 1 типа (СД1) имеет генетическую предрасположенность [4], и повышенные частоты предрасполагающих аллелей в конкретной популяции являются важным условием при оценке генетических рисков развития заболевания [5, 6, 7]. Гены системы HLA вносят наибольший вклад в развитие СД1 [8, 9].

В генофонде популяции хантов преобладает «западносибирская» гаплогруппа. Основу генофонда составляют компоненты коренных жителей Европы, Урала и Западной Сибири. Таким образом, в антропологическом плане ханты занимают промежуточное положение между европеоидной и монголоидной расой, поэтому ряд авторов выделяют их в отдельную уральскую расу [10, 11]. В литературе приводятся данные о низкой распространенности СД1 среди представителей монголоидной расы, в отличие от европеоидной [12]. Распределение рисков и защитных HLA-аллелей и гаплотипов в разных этнических группах также имеет выраженные особенности [13]. Северные народности характеризуются низкой заболеваемостью СД1: например, в популяции ненцев случаи развития данного заболевания не зарегистрированы [10].

Согласно Базе данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации [14], общая численность пациентов с СД1, состоящих на диспансерном учете, на 1 января 2024 г. составила 290 700 человек (194,2 на 100 тыс. нас.). На 01.01.2024 г. в ХМАО-Югре с СД1 насчитывается 3 184 человека (183,3 на 100 тыс. чел. нас.), что на 112 случаев больше, чем в 2023 г. — 3 072 больных (181,1 на 100 тыс. чел. нас.) [14, 15]. Необходимо отметить невозможность оценки истинной заболеваемости СД1 типа по национальному признаку по причине отсутствия категории «националь-

ность» в Базе данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации. По личным сообщениям эндокринологов, курирующих окружной регистр в ХМАО-Югре, данные по заболеваемости СД1 среди малых коренных народностей также отсутствуют.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — выявление частоты носительства аллелей и гаплотипов в популяции коренного (хантов) и пришлого населения ХМАО-Югры в локусах *DQA1*, *DQB1*, *DRB1* генов системы HLA II класса и анализ генетического риска развития СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Сбор биоматериала и клинических данных проводился на базе МБУЗ Федоровская городская больница (ФГБ) филиала в д. Русскинская Сургутского района и на базе БУ Сургутской окружной клинической больницы (СОКБ). Генетическое исследование и анализ данных были проведены на базе лаборатории Научно-образовательного центра медицинского института Сургутского государственного университета (НОЦ МИ СурГУ).

Время исследования. Сбор данных и биоматериала осуществлялся с апреля по июнь 2023 г. в СОКБ, а также в сентябре 2023 г. в ФГБ. Генетические исследования и анализ данных проводился на базе НОЦ МИ СурГУ с августа 2023 по февраль 2024 г.

Исследуемые популяции

В исследование были включены три когорты: первую составили представители народности ханты — 60 человек (21 мужского и 39 женского пола); вторая когорта — условно здоровые представители пришлого населения — 54 человека (25 мужского и 29 женского пола); в третью вошли представители пришлого населения с подтвержденным диагнозом «Сахарный диабет 1 типа» — 45 человек (23 мужского и 22 женского пола), получающие заместительную инсулинотерапию. Этнический состав второй и третьей когорт смешанный: русские — 85%, татары — 10%, дагестанцы — 3%, азербайджанцы — 2%. Возрастной состав: группа 1 — 47,8 (от 39 до 65) года, группа 2 — 50,7 (от 42 до 66) года, группа 3 — 49,4 (от 40 до 68) года.

Критерии включения: первая группа — взрослые ханты (сплошная выборка из компактно проживающего коренного населения в д. Русскинские); вторая группа — лица без хронических заболеваний и без СД1 из категории пришлого населения; третья группа — из категории

пришлого населения с подтвержденным диагнозом «СД1»; наличие письменного информированного добровольного согласия (ИДС) для участия в исследовании.

Критерии исключения: наличие активного аутоиммунного/инфекционного/онкологического заболевания.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В исследование включались лица, соответствовавшие критериям включения и не имевшие критериев исключения. Объекты исследования подбирали путем сплошного включения в исследование на базах учреждения ФГБ и СОКБ.

Дизайн исследования

Одноцентровое ретроспективное трехвыборочное нерандомизированное исследование.

Методы

Перед включением пациентов в исследование всеми участниками было подписано ИДС на сбор, хранение и исследование образцов крови и ее компонентов в лаборатории «Биобанк Югры», одобренное локальным этическим комитетом СурГУ. Сбор венозной крови и обработку образцов осуществляли с использованием стандартных операционных процедур (СОП), разработанных сотрудниками лаборатории и валидированных на основе рекомендаций Национального руководства по биобанкированию [16]. Транспортировка и аликвотирование крови осуществлялись в течение 2 ч. с соблюдением температурного режима (+4 °C) и последующим размещением на длительное хранение при -80 °C в лаборатории «Биобанк Югры» (СурГУ). Выделение геномной ДНК из образцов цельной крови проводили с использованием набора реагентов «Проба-рапид-генетика» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Генотипирование биологического материала проведено по трем локусам HLA II класса (*DQA1*, *DQB1* и *DRB1*) методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов на амплификаторе «ДТпрайм 5» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Анализ результатов проведен с помощью оригинального программного обеспечения RealTime_PCR v7.9.

Статистический анализ

Относительную частоту встречаемости аллелей и гаплотипов рассчитывали с помощью пакетов программ Microsoft Excel (MS Office). Относительный риск (RR) вычисляли по формуле:

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

где *a* — количество больных, имеющих данный генотип; *b* — количество больных, не имеющих данного генотипа; *c* — количество здоровых лиц с данным генотипом; *d* — количество здоровых лиц, не имеющих данного генотипа [17]. Значимость отличий оценивали по критерию χ^2 , при $p \leq 0,05$ [7].

Этическая экспертиза

Информационное согласие одобрено локальным этическим комитетом СурГУ (Протокол № 04 от 12.04.2023 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящем исследовании был проведен анализ частот аллелей генов HLA II класса в трех когортах, представляющих две группы пришлового населения (условно здоровые и с диагностированным СД1) и группу народности ханты (табл. 1).

При анализе выявленных частот аллелей в когорте хантов установлено, что в локусе *DQA1* распространены аллели *01:02 и *01:03, их частота составила 0,250 и 0,225 соответственно, что статистически значимо чаще, чем в когорте условно здорового пришлового населения ($\chi^2=6,30$, при $p=0,013$ и $\chi^2=4,49$, при $p=0,035$ соответственно). Сопоставляя эти же аллели в группе больных СД1, отмечена их низкая частота ($\chi^2=12,46$, при $p=0,001$ и $\chi^2=4,23$, при $p=0,040$ соответственно) и высокая частота аллеля *03:01 ($\chi^2=4,02$, при $p=0,045$) по сравнению с условно здоровым пришловым населением. Также в группе больных СД1 для аллеля *03:01 отмечено наибольшее значение $RR=1,60$. Редкими с относительной частотой не более 0,100 у хантов оказались аллели *DQA1**01:01, *03:01, *04:01; аллель *HLA-DQA1**06:01 не был выявлен.

При исследовании распределения аллелей локуса *DQB1* в популяции хантов наиболее частыми аллелями определены *02 (частота 0,125), *03:01 (0,142) и *06:02-8 (0,467). Относительная частота встречаемости остальных аллелей в когорте хантов варьировала в диапазоне 0,008–0,050 (табл. 1). В когорте хантов не были обнаружены аллели *HLA-DQB1**03:04, *03:05, *05, *06:01.

В когорте условно здорового пришлового населения статистически значимо чаще встречаются аллели *DQB1**02 (0,278, $p=0,004$), *03:02 (0,139, $p=0,026$), *06:02-8 (0,139, $p=0,010$). Сравнение аллелей в группах условно здорового и больного СД1 пришлового населения показало наибольшие значения относительного риска для аллелей *DQB1**03:03 ($RR=2,80$), *05:01 ($RR=1,53$), *03:04 ($RR=2,40$), *05:03 ($RR=1,20$). Значимо реже у больных СД1 встречался аллель *DQB1**06:02-8 ($\chi^2=4,23$, $p=0,040$), чем у здорового пришлового населения.

В группе хантов выявлена статистически значимая низкая частота встречаемости аллелей *DRB1**03, *04, *16 в сравнении с условно здоровым пришловым населением ($\chi^2=7,38$, при $p=0,007$; $\chi^2=9,78$, при $p=0,002$, $\chi^2=5,56$, при $p=0,019$), тогда как аллели *DRB1**12, *13, *15 встречались достоверно чаще ($\chi^2=5,15$ при $p=0,024$; $\chi^2=17,95$ при $p=0,001$; $\chi^2=6,84$ при $p=0,009$). Достоверное увеличение частоты встречаемости протективного аллеля *DRB1**07 ($\chi^2=4,11$, при $p=0,043$) обнаружено у здорового пришлового населения в сравнении с больными СД1. В группе хантов не был обнаружен аллель *DRB1**10, в группе пациентов с СД1 не выявлен *DRB1**12.

На основании анализа литературных данных, в таблице 2 были суммированы сведения о гаплотипах, ассоциированных с риском развития СД 1 типа [10, 18–22]. Сокращенные наименования гаплотипов используются далее по тексту для удобства интерпретации.

При анализе частот гаплотипов (табл. 3) когорты хантов отличалась от условно здоровых представителей пришлового населения низкими показателями частоты встречаемости предрасполагающих к СД1 гаплотипов: H1 ($\chi^2=6,33$ при $p=0,001$), H2 ($\chi^2=7,38$ при $p=0,007$).

Таблица 1. Частоты встречаемости аллелей локусов *HLA-DQA1*, *DQB1*, *DRB1* и относительный риск в исследуемых группах

Локус	Аллель	Группа 1 (ханты, n=60)	Группа 2 (здоровые пришлые, n=54)	Группа 3 (СД1 пришлые, n=45)	$\chi^2_{(1-2)}$	$P_{(1-2)}$	$\chi^2_{(2-3)}$	$P_{(2-3)}$	RR ₍₂₋₃₎
DQA1	*01:01	0,100	0,139	0,222	0,96	0,328	1,65	0,199	1,44
	*01:02	0,250	0,130	0,033	6,30	0,013	12,46	0,001	0,28
	*01:03	0,225	0,139	0,056	4,49	0,035	4,23	0,040	0,40
	*02:01	0,133	0,176	0,100	0,60	0,438	3,07	0,080	0,53
	*03:01	0,100	0,194	0,289	3,37	0,067	4,02	0,045	1,60
	*04:01	0,025	0,037	0,011	0,29	0,593	1,38	0,241	0,30
	*05:01	0,167	0,185	0,278	0,00	0,984	1,22	0,269	1,34
	*06:01	0	0	0,011	–	–	1,21	0,271	0
DQB1	*02	0,125	0,278	0,244	8,72	0,004	2,64	0,105	0,69
	*03:01	0,142	0,111	0,122	0,62	0,430	0,00..	0,964	0,98
	*03:02	0,050	0,139	0,167	4,98	0,026	0,01	0,934	1,03
	*03:03	0,083	0,028	0,089	2,69	0,101	2,70	0,101	2,80
	*03:04	0	0,009	0,022	1,12	0,290	0,56	0,454	2,40
	*03:05	0	0	0	–	–	–	–	0
	*04:01/02	0,025	0,037	0,033	0,29	0,693	0,02	0,887	0,90
	*05	0	0	0,011	–	–	1,21	0,271	0
	*05:01	0,050	0,102	0,167	2,41	0,121	1,50	0,221	1,53
	*05:02/04	0,008	0,083	0,033	7,99	0,005	2,30	0,130	0,40
	*05:03	0,050	0,028	0,033	0,77	0,382	0,05	0,818	1,20
	*06:01	0	0,046	0,022	5,81	0,016	0,87	0,353	0,48
	*06:02-8	0,467	0,139	0,056	33,52	0,010	4,23	0,040	0,40
DRB1	*01	0,050	0,083	0,156	1,11	0,294	2,12	0,146	1,73
	*03	0,025	0,111	0,189	7,38	0,007	3,36	0,067	1,60
	*04	0,042	0,176	0,244	9,78	0,002	3,12	0,078	1,55
	*07	0,133	0,176	0,089	0,60	0,438	4,11	0,043	0,47
	*08	0,025	0,037	0,022	0,29	0,593	0,38	0,539	0,60
	*09	0,058	0,019	0,033	1,73	0,189	0,45	0,503	1,80
	*10	0	0,028	0,011	3,42	0,065	0,70	0,402	0,40
	*11	0,042	0,074	0,067	2,00	0,157	0,04	0,834	0,90
	*12	0,067	0,009	0	5,15	0,024	0,84	0,359	0
	*13	0,275	0,083	0,089	17,95	0,001	0,02	0,884	1,07
	*14	0,050	0,037	0,056	0,24	0,626	0,41	0,524	1,50
	*15	0,225	0,102	0,033	6,84	0,009	3,80	0,052	0,33
	*16	0,008	0,065	0,011	5,56	0,019	3,81	0,051	0,17

Примечание. СД1 — сахарный диабет 1 типа; n — количество исследованных образцов биоматериала; RR — относительный риск; χ^2 — критерий хи-квадрат; p — уровень значимости; жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

Таблица 2. Риск сахарного диабета 1 типа, ассоциированный с аллелями DR и DQ (адаптировано из [10, 18–22])

Риск развития СД1	Гаплотип	Сокращенное наименование
Высокий (high)	DQA1*03:01 ~ DQB1*03:02 ~ DRB1*04 (DQ4~DQ8)	H1
	DQA1*05:01 ~ DQB1*02:(01) ~ DRB1*03 (DR3~DQ2)	H2
	DQA1*03:01 ~ DQB1*03:04 ~ DRB1*04	H3
	DQA1*03:01 ~ DQB1*04:01/02 ~ DRB1*04	H4
Умеренный (moderate)	DQA1*04:01 ~ DQB1*04:02 ~ DRB1*08	M1
	DQA1*04:01 ~ DQB1*04:01/02 ~ DRB1*08	M2
	DQA1*01:01 ~ DQB1*05:01 ~ DRB1*01	M2a
	DQA1*03:01 ~ DQB1*03:03 ~ DRB1*09	M3
	DQA1*01:02 ~ DQB1*05:02/04 ~ DRB1*16 (DR5~DQ16)	M4
Протективный эффект (protection)	DQA1*02:01 ~ DQB1*02:01 ~ DRB1*07; DQA1*02:01 ~ DQB1*02 ~ DRB1*07	P1
	DQA1*05:01 ~ DQB1*03:01 ~ DRB1*11	P2
	DQA1*01:02 ~ DQB1*06:02-8 ~ DRB1*15 (DR6~DQ15)	P3
	DQA1*01:01 ~ DQB1*05:03 ~ DRB1*14	P4
	DQA1*02:01 ~ DQB1*03:03 ~ DRB1*07	P5
	DQA1*01:02 ~ DQB1*06:02-8 ~ DRB1*13	P6
	DQA1*01:03 ~ DQB1*06:02-8 ~ DRB1*13 (DR6~DQ13)	P7
	DQA1*05:01 ~ DQB1*03:01 ~ DRB1*13	P8

Таблица 3. Частота встречаемости предрасполагающих и «защитных» HLA-гаплотипов в исследуемых группах

Гаплотипы, ассоциированные с СД		Группа 1 (ханты, n=60), %	Группа 2 (здоровые пришлые, n=54), %	Группа 3 (СД1 пришлые, n=45), %	$\chi^2_{(1-2)}$	$P_{(1-2)}$	$\chi^2_{(2-3)}$	$P_{(2-3)}$	$RR_{(2-3)}$
Высокий риск	H1	4	14	17	6,33	0,012	0,65	0,421	1,29
	H2	3	11	19	7,38	0,007	2,15	0,143	1,60
	H3	0	1	1	-	-	0,02	0,897	1,20
	H4	0	0	2	-	-	2,45	0,118	-
Умеренный риск	M1	0	0	0	-	-	-	1,000	-
	M2	3	4	1	0,29	0,593	1,38	0,241	0,30
	M2a	5	6	16	0,25	0,62	3,86	0,050	2,23
	M3	6	1	3	3,27	0,071	1,47	0,226	3,60
	M4	1	6	1	5,56	0,019	3,81	0,051	0,17
Защита	P1	10	16	4	1,42	0,234	6,55	0,011	0,30
	P2	4	6	6	1,29	0,256	0,08	0,779	0,86
	P3	23	5	1	16,67	0,001	2,14	0,144	0,24
	P4	5	3	3	0,77	0,38	0,05	0,818	1,20
	P5	3	2	4	0,11	0,736	1,16	0,282	2,40
	P6	2	1	1	0,24	0,622	0,02	0,897	1,20
	P7	23	7	3	12,17	0,001	1,65	0,199	0,45
	P8	3	0	3	3,73	0,054	3,71	0,055	-

Примечание. СД1 — сахарный диабет 1 типа; RR — относительный риск; χ^2 — критерий хи-квадрат; p — уровень значимости; жирным шрифтом выделены значимые отличия.

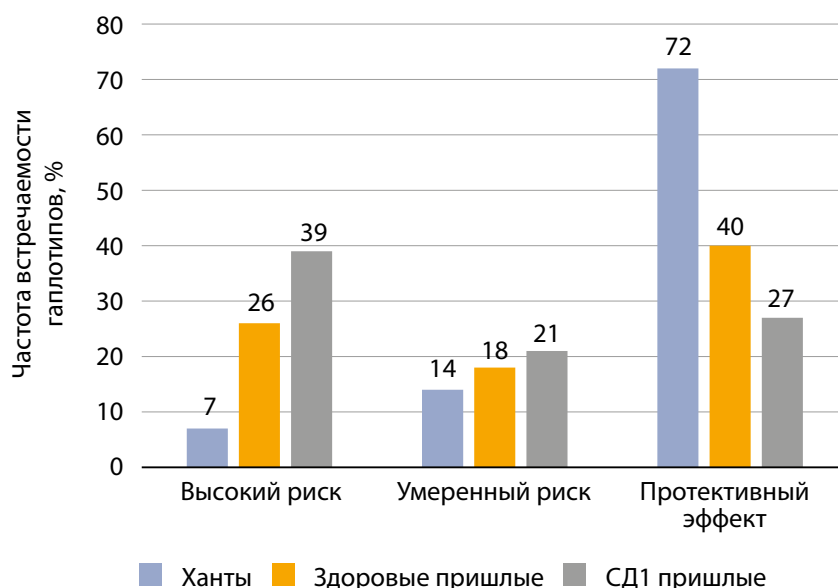


Рисунок 1. Распределение частот встречаемости (%) групп HLA-гаплотипов, ассоциированных с сахарным диабетом 1 типа.

Из серии гаплотипов умеренного риска развития СД1 у хантов статистически достоверно ниже встречался гаплотип M4 в сравнении с условно здоровым пришлое населением ($\chi^2=5,56$ при $p=0,019$). Высокая частота гаплотипа M2a (умеренного риска) отмечена в группе больных СД1 по сравнению со здоровым пришлое населением, и сопровождалась высокими показателями $RR=2,23$.

Частоты «защитных» гаплотипов P3, P7 в когорте хантов статистически выше ($\chi^2=16,67$ при $p=0,001$; $\chi^2=12,17$ при $p=0,001$) в сравнении с условно здоровым пришлое населением. У условно здоровых представителей пришлое населения в четыре раза чаще, чем у больных СД1, встречался гаплотип P1 ($\chi^2=6,55$ при $p=0,011$) (табл. 3).

В популяции хантов выявлено снижение частоты встречаемости предрасполагающих гаплотипов (7% выборки) и увеличение частоты «защитных» (72% выборки) (рис. 1). В группах условно здорового пришлое населения и больных СД1 на долю «защитных» гаплотипов при-

шлое 40 и 27% случаев соответственно (рис. 1). Частота встречаемости гаплотипов с высоким риском развития СД1 в группе здоровых представителей пришлое населения составил 26%, у больных СД1 — 39%. Частота гаплотипов умеренного риска развития заболевания у здорового пришлое населения составила 18%, у пациентов с СД1 этот показатель выше (21%), преимущественно за счет наличия гаплотипа M2a (16% случаев).

При анализе распространенности HLA-генотипов у хантов установлено, что диплотипы, состоящие из двух предрасполагающих гаплотипов (DD=HH/HM/MM), встречались лишь в 5% случаев (в 3,4 раза ниже, чем у представителей условно здорового пришлое населения без СД1), тогда как сочетание протективных гаплотипов (PP) встречалось в 52% случаев, что примерно в 2 раза выше в сравнении с пришлое населением (рис. 2). Диплотипы DP, сочетающие предрасполагающий и «защитный» гаплотипы, в когорте условно здорового пришлое населения отличались от других

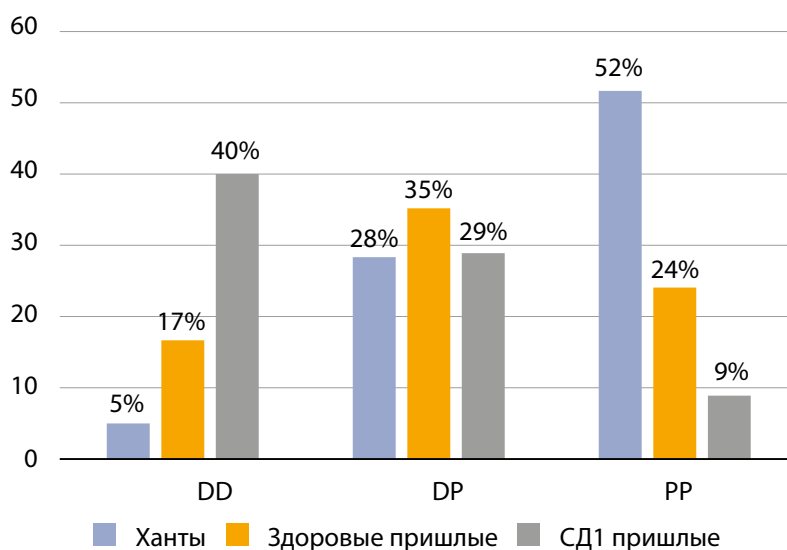


Рисунок 2. Распределение генотипов по локусам DRB1-DQA1-DQB1 в исследуемых группах.

Примечание. DD — диплотипы, состоящие из предрасполагающих (H или M) гаплотипов (D — disease), DP — диплотипы, сочетающие предрасполагающий (D) и защитный (P — protection) гаплотипы, PP — диплотипы с защитными гаплотипами

исследуемых групп в незначительной степени: 28% (ханты), 35% (здоровое пришлое население), 29% (больные СД1). Для популяции хантов характерно сочетание «защитных» гаплотипов с гаплотипами умеренного риска развития СД1 в 71% случаев. У здорового пришлого населения и больных СД1 «защитные» гаплотипы комбинировались с гаплотипами высокого риска развития СД1 (85 и 53% соответственно) из общего числа случаев с DR-диплотипами. Диплотипы с двумя «защитными» гаплотипами (PP) в группах условно здоровых и больных СД1 представителей пришлого населения встречались в 24 и 9% случаев соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Учитывая критерии включения и исключения, используемые в настоящем исследовании, можно считать, что выборка является репрезентативной в отношении представителей народности ханты и пришлого населения («условно здоровые» и пациенты с СД1).

Сопоставление с другими публикациями

Вклад аллелей системы HLA в генетическую предрасположенность к СД1 различается между разными популяциями и этническими группами из-за различий в частотах и функциональных особенностей гаплотипов, формируемых полиморфными аллелями *DQA1*, *DQB1*, *DRB1* [23].

По результатам данного исследования в популяции хантов выявлены наиболее распространенные HLA-аллели *DQA1**01:02, *01:03, *DQB1**06:02-8, *DRB1**07, *13, *15 (табл. 1). У условно здоровых представителей пришлого населения и больных СД1 выявлен частый аллель *DQA1**03:01 с положительной ассоциацией с заболеванием по значению $RR=1,60$ (табл. 1). Похожие данные [6] получены для популяции этнических башкир, у которых *DQA1**03:01 имел высокие показатели распространенности и наибольшее значение относительного риска. В качестве протективных аллелей авторы выделили *DQA1**01:02, *02:01. В настоящем исследовании носительство аллелей *DQA1**01:02, *01:03 в группе условно здорового пришлого населения встречается значимо чаще, чем в группе пришлого населения с СД1, и значимо реже, чем в группе хантов (табл. 1). По литературным данным, эти аллели входят в состав гаплотипов с протективным эффектом (табл. 2).

Для локуса *DQB1* в качестве возможных протективных отмечены *06:02-8, *03:01, в качестве предрасполагающего — *DQB1**03:02 [6]. В группе хантов статистически значимо чаще, чем у здоровых представителей пришлого населения, встречался протективный для европейцев [24] аллель *06:02-8 (табл. 1).

У хантов определено статистически значимое увеличение частоты встречаемости аллелей *DRB1**12 (0,067), *13 (0,275), *15 (0,225), причем аллели *DRB1**13, *15 считаются протективными в отношении риска развития СД1 у лиц европейского происхождения [25].

Аллели *DRB1**03, *04 у башкир ассоциированы с высоким риском развития СД1 [6]. Для русской популяции данные аллели считаются маркерами предрасположенности к СД1 [18, 26]. В бурятской популяции, которая относится

к монголоидным и характеризуется низкой распространенностью СД1, высокая частота в группе больных СД1 выявлена для рискованных аллелей *DQA1**03:01, *DQB1**03:02 и, напротив, сниженная частота отмечена для протективных аллелей *DQA1**01:02, *DQB1**06:02-8, *DRB1**15 [7].

В целом, в группе хантов не были выявлены шесть локусов HLA II класса: *DQA1**06:01, *DQB1**03:04, *03:05, *05, *06:01, *DRB1**10; в группе условно здорового пришлого населения отсутствовали аллели *DQA1**06:01, *DQB1**03:05, *05; в группе пришлого населения с СД1 отсутствуют аллели *DQB1**03:05, *DRB1**12, что может послужить предметом дальнейшего изучения.

Многие исследователи оценивают частоту встречаемости не отдельных аллелей, а гаплотипов [10, 21]. В настоящем исследовании для выборки из популяции хантов отмечена значимо более низкая частота встречаемости гаплотипов, ассоциированных с высоким и умеренным риском развития СД1: H1 (DR4~DQ8), H2 (DR3~DQ2) и M4 (DQ5~DR16) (табл. 3). Интересно, что гаплотип M4 до недавнего времени считался нейтральным, и только при значительном увеличении выборки перешел в предрасполагающие [27]. Также в исследуемой группе хантов значимо чаще встречались два «защитных» гаплотипа P3 (DQ6~DR15) и P7 (DQ6~DR13) (табл. 3). Это отмечается и у других северных народностей: например, у ненцев выявлена более низкая встречаемость предрасполагающих гаплотипов (H2, M2a) и более высокая частота встречаемости «защитных» гаплотипов (P2, P6, P7) [10].

Распределение частот встречаемости гаплотипов показало, что у хантов наряду со снижением частоты встречаемости предрасполагающих к СД1 гаплотипов (5%) часто наблюдалась комбинация из двух защитных гаплотипов (более 50% расшифрованных диплотипов). В то же время подобные диплотипы (PP) были выявлены только в 24% случаев из группы условно здоровых пришлых, и в 9% из группы больных СД1, а диплотипы с двумя предрасполагающими гаплотипами (DD) выявлены в 17% в группе условно здоровых пришлых, и в 40% из группы больных СД1.

Таким образом, коренные северные народности (ханты) по всей видимости, не имеют схожей с европеоидами генетической предрасположенности к СД1 (из-за отсутствия задокументированных в ХМАО-Югре случаев СД1 среди коренного населения), результаты настоящего исследования позволяют выдвинуть гипотезу о наличии генетической «защиты» хантов от СД1. Об этом свидетельствует выявленная высокая частота встречаемости как протективных аллелей (*DQA1**01:02, *01:03; *DQB1**06:02-8; *DRB1**07, *13, *15), так и протективных гаплотипов (DQ6~DR15, DQ6~DR13) и диплотипов (PP).

Несмотря на это, в ХМАО-Югре сохраняется высокий уровень заболевания СД1, который продолжает увеличиваться, т.к. доля хантов составляет лишь 1,14% от общего количества проживающих на территории округа.

Клиническая значимость результатов

Полученные результаты могут быть использованы для определения протективных или рискованных биомаркеров, ассоциированных с развитием СД1, у жителей ХМАО-Югры, что позволит прогнозировать развитие заболевания у людей с наследственной предрасположенностью.

Ограничения исследования

К числу ограничений следует отнести отсутствие информации в Базе данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации по распространенности СД1 среди малых коренных народностей (в том числе ханты), а также сложность в сборе крупной выборки (>100 образцов) биологического материала представителей народности ханты, что связано с особенностями их постоянного проживания на удаленных угодьях и эпизодическим посещением амбулаторных учреждений в период диспансеризации.

Направления дальнейших исследований

Для дальнейшего исследования биомаркеров, predisполагающих и протективных по отношению к СД1, необходимо проведение исследования с большей выборкой людей в исследуемых популяциях хантов. Полученные результаты можно считать предварительными, несмотря на достоверность выявленных различий. Добавление категории национальности в окружной регистр пациентов с СД1 позволит более точно оценить степень распространенности заболевания и оценить роль системы HLA среди малых народностей России. Планируется проведение расширенного генетического исследования с масштабированием объема выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авторами проанализирована частота HLA-гаплотипов и их связь с развитием СД1 в трех группах населения, различных по этническому составу и наличию СД1, постоянно проживающих на территории ХМАО-Югры. В популяции хантов частота встречаемости трех predisполагающих гаплотипов снижена, а двух протективных гаплотипов повышена, в сравнении с условно здоровыми пришлыми индивидами. Результаты исследования также согласуются с известными представлениями о более высокой частоте встречаемости рисков для развития СД1 гаплотипов и сниженной частоте протективных

гаплотипов для пациентов с СД1, относящихся к пришлому населению ХМАО-Югры преимущественно европейского происхождения.

Полученные данные подчеркивают важную роль генетических факторов в низкой подверженности СД1 в популяции хантов. Понимание молекулярно-генетических и эпидемиологических особенностей СД1 у различных народов, населяющих Россию является неотъемлемой частью для разработки новых подходов успешной диагностики и терапии заболевания. При этом необходимо учитывать, что на развитие СД1 оказывают влияние не только генетические факторы, но и окружающая среда, в том числе питание и традиционный уклад жизни коренных народностей Севера.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Сафронова М.Л. — экспериментальная работа, обзор публикаций на тему статьи, обработка и анализ полученных данных, написание текста; Гапунова А.Х. — экспериментальная работа, обработка полученных данных; Морозкина А.В. — экспериментальная работа, обработка и анализ материалов, написание текста; Донников М.Ю. — концепция и дизайн исследования, редактирование, финальное утверждение рукописи; Кавушевская Н.С. — вклад в сбор и обработку биоматериала, Синюкова Т.А. — вклад в получение генетических данных; Юсупова Н.А. — вклад в сборе образцов биоматериала; Коваленко Л.В. — концепция и дизайн исследования. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Прохоровой Анастасии Алексеевне, врачу-терапевту врачебной амбулатории ФГБ в д. Русскинская, за помощь в отборе пациентов и организации сбора биоматериала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Итоги Всероссийской переписи населения - 2020. Том 5. Национальный состав и владение языками [доступ от 25.03.2024]. Доступ по ссылке: https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom5_Natsionalnyj_sostav_i_vladienie_yazykami
2. Асеев М.В., Баранов В.С., Баранова Е.В., и др. *Эволюция предиктивной медицины*. — Санкт-Петербург: ООО «Эко-Вектор»; 2021. [Aseev MV, Baranov VS, Baranova EV, et al. *The evolution of predictive medicine*. — Saint Petersburg: Eco-Vector LLC; 2021. (In Russ.)]
3. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(7):377-390. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>
4. Robertson CC, Rich SS. Genetics of type 1 diabetes. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;50:7-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.01.006>
5. Minniakhmetov I, Yalaev B, Khusainova R, et al. Genetic and Epigenetic Aspects of Type 1 Diabetes Mellitus: Modern View on the Problem. *Biomedicines*. 2024;12(2):399. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020399>
6. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Маслова О.В., и др. Риск развития сахарного диабета 1 типа в популяции башкир (по данным HLA-генотипирования) // *Сахарный диабет*. — 2006. — Т. 9. — № 2. — С. 2-6. [Suntsov YI, Dedov II, Maslova OV, et.al., Risk of developing type 1 diabetes mellitus in the Bashkir population (according to HLA genotyping data). *Diabetes mellitus*. 2006;9(2):2-6. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6111>
7. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Иванова О.Н. и др. Полиморфизм генов HLA класса II и CTLA4 здоровых бурят и больных сахарным диабетом 1 типа в Бурятской Республике. // *Сахарный диабет*. — 2006. — Т.9. — №1 — С. 2-8. [Dedov II, Kolesnikova LI, Ivanova ON, et. al., Polymorphism of HLA class II and CTLA4 genes in healthy Buryats and patients with type 1 diabetes mellitus in the Buryat Republic. *Diabetes mellitus*. 2006;9(1):2-8. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5373>
8. Shapiro MR, Thirawatnanond P, Peters L, et al. De-coding genetic risk variants in type 1 diabetes. *Immunol Cell Biol*. 2021;99(5):496-508. doi: <https://doi.org/10.1111/imcb.12438>
9. Абрамов Д.Д., Дедов И.И., Хаитов Р.М. и др. Сравнение вклада системы HLA и других генов иммунного ответа в формирование генетической предрасположенности к развитию сахарного диабета 1-го типа. // *Иммунология*. — 2012. — Т.33 — №1 — С. 4-6. [Abramov DD, Dedov II, Khaïtov RM, et.al., Comparison of the contribution of the HLA system and other immune response genes to the development of genetic predisposition to type 1 diabetes mellitus. *Immunology*. 2012;33(1):4-6. (In Russ.)]

10. Кураева Т.Л., Зубов Л.А., Титович Е.В. и др. HLA-гаплотипы и риск развития сахарного диабета 1 типа в популяции коренного населения Ненецкого автономного округа. // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т.20 — №1 — С. 51-58. [Kuraeva TL, Zubov LA, Titovich EV, et.al., HLA-haplotypes and the risk of developing diabetes of type 1 diabetes in the native population of the Nenets Autonomous district. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):51-58. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM7954>
11. Генофонд обских угров в контексте народонаселения Северной Евразии: геногеография ветвей гаплогруппы N Y-хромосомы / А.Т. Агджоян, Г.Ю. Пономарев, А.Д. Сальникова, и др. // Культурное наследие народов Западной Сибири: угры: сборник материалов IX Всероссийского симпозиума, посвященного 200-летию Сибирской реформы М.М. Сперанского и 250 летию со дня рождения реформатора, Тобольск, 08–09 декабря 2022 года / Тобольский педагогический институт им. Д.И. Менделеева (филиал) ТюмГУ. — Киров: Межрегиональный центр инновационных технологий в образовании, 2023. — С. 31-36. [Genofond obskikh ugrov v kontekste narodonaseleniya Severnoi Evrazii: genogeografiya vetvei gaplogruppy N Y-khromosomy / A.T. Agdzhoian, G. Yu. Ponomarev, A.D. Sal'nikova, i dr. // Kul'turnoe nasledie narodov Zapadnoi Sibiri: ugry: sbornik materialov IX Vserossiiskogo simpoziuma, posvyashchennogo 200-letiyu Sibirskoi reformy M.M. Speranskogo i 250 letiyu so dnya rozhdeniya reformatora, Tobol'sk, 08–09 dekabrya 2022 goda / Tobol'skii pedagogicheskii institut im. D.I. Mendeleeva (filial) TyumGU. — Kirov: Mezhtseional'nyi tsentr innovatsionnykh tekhnologii v obrazovanii, 2023. — P. 31-36. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.52376/978-5-907623-68-2_031
12. Ikegami H, Kawabata Y, Noso S, et al. Genetics of type 1 diabetes in Asian and Caucasian populations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77 Suppl 1:S116-121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.01.044>
13. Ikegami H, Fujisawa T, Kawabata Y, et al. Genetics of type 1 diabetes: similarities and differences between Asian and Caucasian populations. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1079:51-59. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1375.008>
14. sd.diaregistry.ru [интернет]. Федеральный Регистр сахарного диабета РФ [доступ от 15.04.2024]. Доступ по ссылке: <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content>
15. 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>
16. Анисимов С.В., Ахмеров Т.М., Балановский О.П., и др. Биобанкирование. Национальное руководство. / Под ред. Мешкова А.Н., Глотова А.С., Анисимова С.В. — М: ООО «Издательство Триумф»; 2022. [Anisimov SV, Akhmerov TM, Balanovsky OP, et.al., Biobankirovanie. Nationalnoe rukovodstvo. Ed by Meshkova A.N., Glotova A.S., Anisimova S.V. Moscow: Triumph; 2022. (In Russ.)]
17. Tenny S, Hoffman MR. Relative Risk. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 27, 2023
18. Зилов А.В., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., и др. Генотипы HLA класса в русской популяции при инсулинзависимом сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 1998. — Т. 1. — № 1. — С. 31-33. [Zilov AV, Alekseev LP, Boldyreva MN, et.al. HLA class genotypes in the Russian population with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 1998;1(1):31-33. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6213>
19. Cerna M. Epigenetic Regulation in Etiology of Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):36. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21010036>
20. de Azevedo JCV, de Medeiros Fernandes TAA, Cavalcante GA, et al. Biology and Natural History of Type 1 Diabetes Mellitus. *Curr Pediatr Rev*. 2023;19(3):253-275. doi: <https://doi.org/10.2174/1573396318666220409001955>
21. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Иванова О.Н., и др. Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных: проспективное 16-летнее наблюдение // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — № 3. — С. 83-89. [Titovich EV, Kuraeva TL, Ivanova ON, et.al. The Prediction of Type 1 Diabetes in discordant and concordant families: 16 years of follow-up. Focus on the future. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):83-89. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014383-89>
22. Gootjes C, Zwaginga JJ, Roep BO, Nikolic T. Functional Impact of Risk Gene Variants on the Autoimmune Responses in Type 1 Diabetes. *Front Immunol*. 2022;13:886736. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.886736>
23. Noble JA. Fifty years of HLA-associated type 1 diabetes risk: history, current knowledge, and future directions. *Front Immunol*. 2024;15:1457213. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1457213>
24. Simmons KM, Mitchell AM, Alkanani AA, et al. Failed Genetic Protection: Type 1 Diabetes in the Presence of HLA-DQB1*06:02. *Diabetes*. 2020;69(8):1763-1769. doi: <https://doi.org/10.2337/db20-0038>
25. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:248. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00248>
26. Нелаева А.А. Генетические маркеры сахарного диабета I типа в популяции ханты / А.А. Нелаева, Р.Б. Коноплин, Е.В. Конопина // *Медицинская наука и образование Урала*. — 2007. — Т. 8. — № 5(49). — С. 50-51
27. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., и др. HLA-гаплотипы, аутоантитела к бета-клеткам: роль в прогнозировании сахарного диабета 1 типа (результаты 11-летнего наблюдения). // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — № 4. — С. 12-17. [Titovich EV, Kuraeva TL, Prokof'ev SA, et.al. HLA-haplotypes, anti- beta-cell antibodies: their role in prognostication of type 1 diabetes mellitus (results of 11-year observation). *Diabetes mellitus*. 2010;13(4):12-17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6051>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сафронова Мария Леонидовна**, магистрант [Maria L. Safronova, Master's student]; адрес: Россия, 628412, г. Сургут, пр-т Ленина, д. 1 [address: 1 Lenina avenue, 628412 Surgut, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0020-8620>; eLibrary SPIN: 9095-1718; e-mail: safronova_ml@surgu.ru

Гапунова Альбина Халимбековна, магистрант [Albina Kh. Gapurova, Master's student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9123-4000>; eLibrary SPIN: 4820-8614; e-mail: gapurova_akh@surgu.ru

Морозкина Анна Владимировна, к.б.н. [Anna V. Morozkina, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0547-4959>; WoS ResearcherID: KII-6582-2024; Scopus Author ID: 56150143300; eLibrary SPIN: 6687-1231; e-mail: morozkina_av@surgu.ru

Донников Максим Юрьевич, к.м.н. [Maxim Yu. Donnikov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0120-4163>; eLibrary SPIN-code: 9273-3121; e-mail: donnikov@gmail.com

Кавушевская Наталья Сергеевна, к.б.н. [Natalya S. Kavushevskaya, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9356-2349>; eLibrary SPIN: 6412-0727; e-mail: kavushevskaya_ns@surgu.ru

Синюкова Татьяна Александровна [Tatiana A. Sinyukova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6079-8841>; WoS ResearcherID: HTN-6278-2023; eLibrary SPIN: 1654-1561; e-mail: proles@bk.ru

Юсупова Наина Алимхановна, аспирант [Naina A. Yusupova, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1864-988X>; eLibrary SPIN-code: 4304-0070; e-mail: yusupova.naina08@mail.ru

Коваленко Людмила Васильевна, д.м.н., профессор [Lyudmila V. Kovalenko, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>; eLibrary SPIN-code: 7543-8016; e-mail: kovalenko_lv@surgu.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Сафронова М.Л., Гапурова А.Х., Морозкина А.В., Донников М.Ю., Кавушевская Н.С., Синюкова Т.А., Юсупова Н.А., Коваленко Л.В. Сравнение частот полиморфизмов генов системы HLA II и риск развития сахарного диабета 1 типа у коренного и пришлого населения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 204-213. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13197>

TO CITE THIS ARTICLE:

Safronova ML, Gapurova AK, Morozkina AV, Donnikov MY, Kavushevskaya NS, Sinyukova TA, Yusupova NA, Kovalenko LV. Comparison of the frequency of polymorphisms of class HLA II genes and the risk of type 1 diabetes mellitus in the indigenous and alien population of the Khanty-Mansiysk autonomous okrug — Yugra. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):204-213. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13197>

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ОСНОВЕ РАСЧЕТНОЙ СКОРОСТИ УТИЛИЗАЦИИ ГЛЮКОЗЫ СРЕДИ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ЕЕ РОЛЬ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ



© Р.И. Малиевская^{1*}, Д.Ш. Авзалетдинова¹, О.А. Малиевский¹, Ю.Г. Насретдинова², А.З. Булгакова², П.С. Гусева³, А.Д. Насыртдинова³, А.М. Абсаямова¹, Т.В. Моругова¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

²Городская клиническая больница №21, Уфа

³Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова, Уфа

ОБОСНОВАНИЕ. Значимость определения инсулинорезистентности (ИР) у лиц с сахарным диабетом 1 типа (СД1) определяется тем, что она ускоряет переход от первой стадии развития СД1 ко второй и третьей, а также является фактором риска развития хронических осложнений диабета. Отсутствие единого критерия определения метаболически-значимой инсулинорезистентности у пациентов с СД1 обосновывает необходимость изучения данной проблемы.

ЦЕЛЬ. Исследовать распространенность инсулинорезистентности у лиц с СД1 старше 18 лет и длительностью заболевания более 1 года на основании расчетной скорости утилизации глюкозы (eGDR) и определить ассоциацию между значением eGDR < 8,77 мг/кг/мин и распространенностью хронических осложнений СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследован 201 пациент с СД1 старше 18 лет, длительностью СД1 более 1 года. Среди них мужчин — 95 (47%), женщин — 106 (53%). Медиана возраста составила 30,0 [28,1; 33,0] лет, медиана длительности СД1 — 13 [12; 15] лет. eGDR оценивалась по уравнению Williams K. и соавт. (2000 г.). Лицами с метаболически-значимой ИР считались пациенты при значении eGDR < 8,77 мл/кг/мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Значение eGDR < 8,77 мл/кг/мин (группа 1) наблюдалось у 113 (56,2%) пациентов. Дозы продленного инсулина, как в абсолютных единицах, так и на килограмм веса, были значимо выше при eGDR < 8,77 мл/кг/мин ($p=0,007$ и $p=0,037$ соответственно). Курение, уровень триглицеридов и возраст пациентов были факторами риска развития ИР. Низкая чувствительность к инсулину была независимым фактором риска развития диабетической нефропатии и атеросклероза сосудов нижних конечностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Достаточно высокая распространенность ИР среди пациентов с СД1, риск развития диабетической нефропатии и атеросклероза артерий нижних конечностей у этих лиц обосновывает необходимость выявления данного состояния в клинической практике с целью улучшения течения СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; расчетная скорость утилизации глюкозы; осложнения сахарного диабета 1 типа; взрослые..

PREVALENCE OF INSULIN RESISTANCE BASED ON THE ESTIMATED RATE OF GLUCOSE UTILIZATION AMONG ADULT PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES AND ITS ROLE IN PREDICTING DIABETIC COMPLICATIONS

© Ramsiya I. Malievskaya^{1*}, Diana S. Avzaletdinova¹, Oleg A. Malievskiy¹, Iuliia G. Nasretdinova², Alfiya Z. Bulgakova², Polina S. Guseva³, Aliya D. Nasyrtdinova³, Aliya M. Absalyamova¹, Tatyana V. Morugova¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²City Clinical Hospital № 21, Ufa, Russia

³G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia

BACKGROUND: The significance of determining insulin resistance (IR) in people with type 1 diabetes mellitus (T1DM) is determined by the acceleration of the transition from the first stage of development of T1DM to the second and third, and is also a risk factor for the development of chronic complications of diabetes. The lack of a unified criterion for determining metabolically significant insulin resistance in patients with T1DM determines the need to study this problem.

AIM: To study the incidence of insulin resistance in individuals with T1DM over 18 years of age and disease duration of more than 1 year based on the estimated rate of glucose utilization and to determine the association between the eGDR value < 8.77 mg/kg/min and the incidence of chronic complications of diabetes.



MATERIALS AND METHODS: 201 patients with T1DM over 18 years of age and T1DM duration of more than 1 year were examined. Among them, 95 (47%) were men, 106 (53%) were women. Median age was 30.0 [28.1; 33.0] years, median duration of T1DM — 13 [12; 15] years. The estimated rate of glucose utilization was estimated using the equation of Williams K. et al. (2000). Patients with an eGDR value <8.77 ml/kg/min were considered to have metabolically significant IR.

RESULTS: The value of eGDR <8.77 ml/kg/min (group 1) was observed in 113 (56.2%) patients. The doses of prolonged insulin both in absolute units and per kilogram of weight were significantly higher with eGDR <8.77 ml/kg/min ($p=0.007$ and $p=0.037$, respectively). Smoking, triglyceride levels, and patient age were risk factors for IR. Low insulin sensitivity was an independent risk factor for diabetic nephropathy and vascular atherosclerosis of lower extremity.

CONCLUSION: The fairly high prevalence of IR among patients with type 1 diabetes, the risk of developing diabetic nephropathy and atherosclerosis of the arteries of the lower extremities in these individuals, justifies the need to identify this condition in clinical practice in order to improve the course of type 1 diabetes.

KEYWORDS: *diabetes mellitus type 1; estimated rate of glucose utilization; complications of type 1 diabetes; adults.*

ОБОСНОВАНИЕ

В течение последних десятилетий в клинической картине одного и того же пациента все чаще встречаются признаки сахарного диабета как 1, так и 2 типов (СД1 и СД2) [1]. Еще в 1991 г. было выявлено, что у пациентов с СД1 с отягощенным семейным анамнезом по СД2 чаще отмечался избыточный вес и редко достигались нормальные уровни гликемии даже при более высоких дозах инсулина. Авторы предположили, что это может указывать на наличие пониженной чувствительности к инсулину. Этому состоянию был предложен термин «двойной диабет» [2].

Но задолго до этого определения DeFronzo R. и соавт. (1982 г.) в своем исследовании при помощи гиперинсулинемического эугликемического клэмпа отметили, что утилизация глюкозы у пациентов с СД1 была ниже, чем в контрольной группе лиц без диабета. К тому же, по данным Семеновой Ю. и соавт. (2024 г.) расчетная скорость утилизации глюкозы (eGDR) являлась положительным предиктором времени в целевом диапазоне и отрицательным предиктором времени выше и ниже целевого диапазона по данным непрерывного мониторинга глюкозы у мужчин и женщин с СД1 [3]. Это в определенной степени объясняет разнородность пациентов с СД1 по течению заболевания и скорости развития осложнений и определяет важность поиска группы пациентов с клинически значимым снижением чувствительности к инсулину. Однако инсулинорезистентность (ИР) влияет не только на течение уже диагностированного клинического диабета.

В исследовании Petrelli A. и соавт. (2024 г.) у родственников пациентов с СД1 в возрасте как до 18 лет, так и старше, переходы от 1 стадии развития СД1 к стадиям 2 и 3 были связаны с более высоким индексом инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и более низким индексом Мацуда [4].

Значимость выявления ИР среди пациентов с СД1 также определяется высоким риском развития микро- и макрососудистых осложнений, а также смертности [5–7]. В шведской когорте, включавшей более 17 000 лиц с СД1, показано, что у лиц с $eGDR < 8$ мг/кг/мин был высокий показатель смертности, в отличие от пациентов с более высокой чувствительностью к инсулину, у которых уровень смертности соответствовал популяционным значениям [8].

Одним из факторов, определяющих формирование ИР при СД1, является ожирение. Показано, что у пациентов с СД1 снижение eGDR ассоциировано с избыточной массой тела и ожирением, что может свидетельствовать о наличии у них сниженной чувствительности к инсулину [3]. В кросс-секционном исследовании Pathak V. и соавт. (2022 г.), включавшем подростков и взрослых с СД1, также показано, что лица со сниженной расчетной скоростью утилизации глюкозы имели более высокий индекс массы тела (ИМТ). К другим факторам, снижающим чувствительность к инсулину, относят возраст, длительность диабета, семейный анамнез по СД2, низкую физическую активность, курение [9–11].

Наиболее простым и очевидным способом оценки ИР являются критерии метаболического синдрома (МС). Однако они исходно разрабатывались не для пациентов с СД1. Включение в критерии МС наличия СД1 может приводить к гипердиагностике МС, так как не каждый пациент с СД1 имеет клинически значимое снижение чувствительности к инсулину [12]. Широкий разброс распространенности МС среди пациентов с СД1, обусловленный различным набором используемых критериев, не позволяет однозначно диагностировать МС в данной группе пациентов [12–14].

Гиперинсулинемический эугликемический клэмп является золотым стандартом в оценке чувствительности к инсулину. Однако сложность его выполнения делает невозможность применения данного метода в практической деятельности врача. В 2000 г. Williams K. и соавт. (2000 г.) впервые на основании клэмпа составили уравнение, позволяющее вычислить eGDR при помощи широко используемых в клинической практике параметров: $24,31 - 12,22 (WHR) - 3,29 (HTN) - 0,57 (HbA_{1c})$, где WHR — отношение окружности талии к окружности бедер, HTN — артериальная гипертензия в анамнезе (0=нет, 1=да), уровень HbA_{1c} в % [15].

Проводимые в дальнейшем исследования были направлены на определение значения eGDR, соответствующей ИР. Один из критериев ИР был предложен Chillarón J.J. и соавт. (2009 г.), где уровень eGDR менее 8,77 мг/кг/мин показал 100% чувствительность и 85,2% специфичность для диагностики МС [16]. Данное исследование проведено на пациентах с СД1 европеоидной расы в возрасте старше 18 лет.

В нашем исследовании проведена оценка распространенности ИР по критерию Chillarón J.J. и ее ассоциация с развитием хронических микрососудистых осложнений, а также атеросклерозом артерий нижних конечностей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать распространенность ИР у лиц с СД1 старше 18 лет и длительностью заболевания более 1 года на основании eGDR и определить ассоциацию между значением $eGDR < 8,77$ мг/кг/мин и хроническими осложнениями СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось в Республике Башкортостан с июня 2024 по ноябрь 2024 г. Обследование проводилось на базе эндокринологических отделений ГБУЗ РКБ имени Г.Г. Куватова и ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфа Министерства здравоохранения Республики Башкортостан.

Исследуемая популяция

Всего обследован 201 пациент с СД1 в возрасте старше 18 лет. Среди них мужчин — 95 (47%), женщин — 106 (53%). Медиана возраста составила 30 [28,1; 33,0] лет, медиана длительности СД1 — 13 [12; 15] лет, медиана ИМТ — 23,0 [19,7; 28,4] кг/м². При этом количество пациентов с нормальным и пониженным ИМТ составило 144 (71,6%), с избыточной массой тела — 48 (23,9%) человек и с ожирением — 9 (4,5%), все они имели 1 степень ожирения. Артериальную гипертензию имели 47 (23,4%) пациента, из них 25 (53,2%) пациента получали регулярную адекватную антигипертензивную терапию. На помповой инсулинотерапии находилось 42 (20,9%) человека, на режиме множественных подкожных инъекций инсулина — 159 (79,1%) пациентов.

Критерии включения:

Критерий 1 — СД1, критерий 2 — возраст пациентов: старше 18 лет, критерий 3 — длительность СД1 более 1 года, критерий 3 — подписанное информированное согласие пациента.

Критерии исключения:

критерий 1 — наличие других, в том числе эндокринных заболеваний, влияющих на углеводный обмен, в частности, тиреотоксикоза, феохромоцитомы, эндогенного и экзогенного гиперкортицизма, критерий 2 — наличие моногенных форм СД и ИР, 3 критерий — прием метформина, гипогликемических препаратов, критерий 4 — острые заболевания, критерий 5 — острые осложнения диабета (кетоз и кетоацидоз, гипогликемия), критерий 6 — беременность и лактация, критерий 7 — проведение гемодиализа и терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП), критерий 8 — отказ пациента от участия в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В исследование включались пациенты с СД1, госпитализированные в эндокринологические стационары в плановом порядке.

Дизайн исследования

Данное исследование является многоцентровым, observational одновыборочным неконтролируемым неинтервенционным одномоментным кросс-секционным.

Методы

eGDR оценивалась по уравнению Williams K. и соавт. (2000 г.), разработанному и валидированному с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмпа в подгруппе участников с СД1 в Питтсбургском эпидемиологическом исследовании осложнений диабета EDC (Epidemiology of Diabetes Complications) 24,31 – 12,22 (WHR) – 3,29 (HTN) – 0,57 (HbA_{1c}), где WHR — отношение окружности талии к окружности бедер, HTN — артериальная гипертензия в анамнезе (0=нет, 1=да), уровень HbA_{1c} в % [15]. ИР оценивалась по критерию Chillarón J.J. и соавт. (2009 г.). Инсулинорезистентными считались лица, имевшие $eGDR < 8,77$ мг/мл/мин [16].

Состояния, указанные в критериях исключения 1–7, прямо или опосредованно влияют на течение СД и чувствительность к инсулину.

Всем пациентам проведено антропометрическое исследование с измерением роста, массы тела, ИМТ, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), артериального давления (АД). Окружность талии измерялась на середине расстояния между нижним краем 12-го ребра и вершиной гребня подвздошной кости, ОБ — вокруг бедер на уровне максимально выступающей точки ягодич с точностью до 0,1 см. Оценка ИМТ проводилась согласно критериям ВОЗ (1997 г.), где нормальным считается ИМТ 18,5–24,9 кг/м², избыточная масса тела соответствует 25–29,9 кг/м², ожирение диагностируется при $ИМТ \geq 30$ кг/м². Определение уровня АД проводилось дважды с интервалом 5 минут в состоянии покоя в положении сидя.

В ходе биохимического анализа венозной крови были исследованы следующие показатели: креатинин с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (pCKФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) с помощью онлайн-калькулятора (<http://www.dr-denisov.ru/publ/46-1-0-310>); уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) определялся на биохимическом анализаторе «Olimpus» фирмы «Abbott» (Германия) наборами Beckman Coulter методом точечной фотометрии; уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови — оптимизированным энзиматическим кинетическим методом на анализаторе «Olympus» серии AU (Германия). Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) исследован при помощи катионообменной хроматографии низкого давления на анализаторе Glycomat DS5TM фирмы Drew Scientific (Великобритания). Оценка альбуминурии в разовой порции мочи проводилась согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (2023 г.), где значение альбумина менее 20 мг/л — А1; от 20 до 200 мг/л — А2; более 200 мг/л — А3.

Диагностика диабетической дистальной нейропатии проводилась путем оценки жалоб, вибрационной и тактильной чувствительности, а также по результатам

Таблица 1. Характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия инсулинорезистентности

Показатель	Группа 1 (eGDR<8,77мг/кг/мин) (n=113)	Группа 2 (eGDR≥8,77мг/кг/мин) (n=88)	*p
Возраст, годы	34 [21,0; 50,2]	27,5 [18,9; 40,1]	<0,001
Длительность СД1, годы	15,0 [5,0; 28,0]	12,0 [3,0; 27,1]	0,042
ИМТ, кг/м ²	23,6 [19,7; 29,0]	21,5 [18,3; 27,1]	0,002
ОТ, см	83,5 [71,0; 96,0]	75,0 [68,0; 90,1]	0,000
сАД, мм рт.ст.	120,0 [105,0; 140,0]	111,5 [100,0; 125,0]	<0,001
дАД, мм рт.ст.	80 [62,0; 90,0]	70,0 [60,0; 80,0]	<0,001
МАУ, мг/л	17,1 [1,9; 572,5]	5,7 [0,0; 41,0]	<0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	94 [56,8; 126,6]	96,0 [77,9; 127,2]	0,256
ОХ, ммоль/л	5,1 [3,7; 6,9]	4,6 [3,6; 5,9]	0,004
ЛПВП, ммоль/л	1,41 [1,1; 1,9]	1,4 [1,1; 1,9]	0,835
ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,1; 4,5]	2,7 [1,8; 3,9]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,1 [0,7; 2,1]	0,9 [0,5; 1,6]	0,001

Примечание. eGDR — расчетная скорость утилизации глюкозы; СД1 — сахарный диабет 1 типа; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; сАД — систолическое артериальное давление; дАД — диастолическое артериальное давление; МАУ — микроальбуминурия; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ОХ — общий холестерин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды. *p — критерий статистической значимости различий.

электронейромиографии. Атеросклеротические изменения артерий нижних конечностей выявлялись в ходе ультразвукового дуплексного сканирования. Всем пациентам проведено исследование глазного дна.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 19. Нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Количественные данные при отсутствии нормального распределения представлены в виде медианы (Me) и процентильного диапазона (5–95%), а статистическая значимость различий между ними — по критерию χ^2 .

При наличии нормального распределения рассчитывались среднее арифметическая (M) и стандартное отклонение (SD). Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных частот (%). Различия между группами с учетом характера распределения оценивали с использованием U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для выявления факторов риска рассчитывались отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ 95%). Для выявления ассоциаций различных ковариантов с ИР и хроническими осложнениями СД1 был проведен многофакторный анализ.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось в соответствии с положениями Конституции Российской Федерации и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями человека». Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол №6 от 24.06.2024 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включен 201 пациент с СД1. eGDR менее 8,77 мг/кг/мин отмечалась у 113 (56,2%) пациентов, в том числе у мужчин — у 61 (64,2%) человека, у женщин — у 52 (49,1%). Различия между мужчинами и женщинами оказались статистически значимыми ($p < 0,031$). Для оценки особенностей течения диабета в зависимости от уровня eGDR пациенты разделены на 2 группы: первую группу составили пациенты с уровнем eGDR < 8,77 мг/кг/мин, а вторую — с eGDR ≥ 8,77 мг/кг/мин. Характеристика обеих групп представлена в таблице 1.

Медиана возраста и длительности СД1 у пациентов первой группы была выше, чем у лиц второй группы. У пациентов первой группы ОТ и ИМТ были значимо больше по сравнению с пациентами второй группы (табл. 1). Однако различия в распространенности ожирения/избыточной массы тела в этих группах оказались статистически незначимыми (соответственно 38 (33,6%) и 19 (21,6%) пациентов, $\chi^2 = 2,961$, $p = 0,085$). Между двумя группами выявлено статистически значимое различие в уровне микроальбуминурии (МАУ), но не в значении рСКФ (табл. 1). Значения САД и ДАД были более высокими в первой группе пациентов. Отмечалась значимая разница в уровнях ОХ, ЛПНП, ТГ, но не ЛПВП между двумя группами (табл. 1).

В первой группе пациентов медиана уровня HbA_{1c} составила 10,4 [8,2; 13,1]%, тогда как во второй — 8,1 [6,5; 10,3]% ($p < 0,001$). Далее мы оценили особенности доз инсулина между обеими группами (табл. 2).

Отмечена более низкая чувствительность к инсулину у пациентов первой группы (табл. 2). Дозы продленного инсулина как в абсолютных единицах, так и на килограмм веса, были значимо выше в первой группе (табл. 2). Не отмечено различия в углеводных коэффициентах между двумя группами.

Таблица 2. Дозы инсулина в зависимости от уровня расчетной скорости утилизации глюкозы

Показатель M±SD	Группа 1 (eGDR<8,77 мг/кг/мин) (n=113)	Группа 2 (eGDR≥8,77 мг/кг/мин) (n= 88)	p
Доза длительного инсулина, Ед.	23,8±8,6	19,8±6,9	0,007
Доза длительного инсулина, Ед./кг	0,4±0,1	0,31±0,1	0,037
Углеводный коэффициент: на завтрак	1,5±0,5	1,6±0,4	0,086
Обед	1,3±0,4	1,3±0,4	0,704
Ужин	1,2±0,4	1,2±0,4	0,988
Коэффициент чувствительности к инсулину	2,0±0,6	2,4±0,6	0,001

Примечание. eGDR — расчетная скорость утилизации глюкозы. *p — критерий статистической значимости различий.

Нами проведена оценка значимости ряда анамнестических факторов в снижении eGDR путем расчета отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ 95%) (табл. 3).

Показано, что отягощенная наследственность по СД2, курение, режим множественных подкожных инъекций инсулина являются факторами риска сниженной eGDR, тогда как наследственная отягощенность по избыточной массе тела и низкая физическая активность не влияли на данный показатель. Помповая инсулиноterapia была протективным фактором (табл. 3).

В дальнейшем для оценки вклада различных факторов в формирование ИР был использован метод многофакторной регрессии. Проведена оценка значимости следующих факторов: возраст, ИМТ, ОТ, курение, наследственность по СД2, уровни ЛПНП, холестерина, ТГ и МАУ, низкая физическая активность, режим множественных инъекций инсулина ($R^2=0,313$, $p<0,001$). С ИР значимо были ассоциированы курение ($\beta=0,2378$, $p=0,002$), уровень ТГ ($\beta=0,009512$, $p=0,009$) и возраст пациентов ($\beta=0,009346$, $p=0,007$). Кроме того, в многофакторной модели ($R^2=0,385$, $p<0,001$) возраст пациентов был ассоциирован с длительностью СД1 ($\beta=0,368$, $p<0,001$), с ИМТ ($\beta=0,606$, $p=0,011$) и уровнем рСКФ ($\beta=-0,106$, $p=0,005$).

Нами проведена оценка распространенности осложнений СД1 в зависимости от уровня eGDR (табл. 4).

Показано, что в группе пациентов со сниженным уровнем eGDR (группа 1) значимо чаще отмечались диабетическая нейропатия, нефропатия, атеросклероз сосудов нижних конечностей. Расчет ОШ показал, что сниженный уровень eGDR является фактором риска развития данных осложнений. Распространенность ретинопатии не зависела от уровня eGDR (табл. 4).

При проведении одномерного логистического регрессионного анализа факторов, ассоциированных с каждым из микрососудистых осложнений, исследован ряд параметров, которые в последующем были включены в многофакторный регрессионный анализ (при $p<0,05$). Для нефропатии такими параметрами были HbA_{1c}, eGDR, наличие артериальной гипертензии (АГ), соотношение ОТ/ОБ, длительность СД1, уровни ЛПНП, ТГ и холестерина, а также атеросклероз ($R^2=0,1705$, $p<0,001$); для ретинопатии — eGDR, возраст, наличие АГ, ИМТ, соотношение ОТ/ОБ, длительность СД1, уровни ЛПНП и холестерина, МАУ, а также атеросклероз ($R^2=0,5687$, $p<0,001$); в многофакторную модель ассоциации с нейропатией были включены eGDR, возраст, наличие АГ, длительность СД1, ИМТ, уровни ЛПНП и холестерина ($R^2=0,4282$, $p<0,001$). Значимая ассоциация

Таблица 3. Факторы риска сниженной расчетной скорости утилизации глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Показатель n, %	Группа 1 (eGDR<8,77 мг/кг/мин) (n=113)	Группа 2 (eGDR≥8,77 мг/кг/мин) (n=88)	χ^2 , *p	**ОШ [ДИ 95%]
Наследственность (у родителей) по ожирению/избыточной массе тела	57 (50,4)	38 (43,2)	$\chi^2=4,735$, $p=0,094$	1,340 [0,737; 2,404]
Наследственность по СД2	46 (40,7)	23 (26,1)	$\chi^2=4,036$, $p=0,044$	1,940 [1,015; 3,724]
Курение	41 (36,3)	12 (13,6)	$\chi^2=11,920$, $p=0,001$	3,606 [1,670; 7,912]
Низкая физическая активность	62 (54,9)	49 (55,7)	$\chi^2=0,028$, $p=0,986$	0,968 [0,532; 1,762]
Помповая инсулиноterapia	17 (15,0)	25 (28,4)	$\chi^2=4,76$, $p=0,030$	0,446 [0,223; 0,893]
Режим множественных подкожных инъекций инсулина	96 (85,0)	63 (71,6)	$\chi^2=4,568$, $p=0,033$	2,241 [1,120; 4,482]

Примечание. СД2 — сахарный диабет 2 типа; n — количество; eGDR — расчетная скорость утилизации глюкозы; **ОШ [ДИ 95%] — отношение шансов с его 95% доверительным интервалом; *p — критерий статистической значимости различий.

Таблица 4. Распространенность осложнений в зависимости от расчетной скорости утилизации глюкозы

Показатель n, %	Группа 1 (eGDR<8,77 мг/кг/мин) (n=113)	Группа 2 (eGDR≥8,77 мг/кг/мин) (n= 88)	χ^2 , *р	**ОШ [ДИ 95%]
Диабетическая ретинопатия	80 (70,8)	52 (59,1)	$\chi^2=2,511$, p=0,113	1,679 [0,895; 3,152]
Диабетическая нейропатия	91 (80,5)	57 (64,8)	$\chi^2=5,542$, p=0,019	2,250 [1,134; 4,482]
Диабетическая нефропатия	54 (47,8)	15 (17,0)	$\chi^2=19,399$ p<0,001	4,455 [2,1834; 9,192]
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	25 (22,1)	7 (8,0)	$\chi^2=6,399$, p=0,0122	3,287 [1,265; 8,875]

Примечание. n — количество; eGDR — расчетная скорость утилизации глюкозы; **ОШ [ДИ 95%] — отношение шансов с его 95% доверительным интервалом; *р — критерий статистической значимости различий.

нефропатии отмечалась с длительностью СД1 ($\beta=0,01219$, $p=0,006$) и с eGDR ($\beta=-0,06148$, $p<0,001$); ретинопатии — с длительностью СД1 ($\beta=0,01879$, $p<0,001$), наличием АГ ($\beta=0,1924$, $p=0,033$); нейропатии — с длительностью СД1 ($\beta=0,3467$, $p<0,001$).

Ассоциация с атеросклерозом в ходе одномерной логистической регрессии имели следующие показатели: eGDR, возраст, длительность СД1, ИМТ, ЛПНП, ЛПВП, холестерин, тогда как с ТГ и HbA_{1c}, курением, полом ассоциации отмечено не было.

В многофакторной модели ($R^2=0,3828$, $P<0,001$) значимо были ассоциированы с атеросклерозом eGDR ($\beta=-0,02599$, $P=0,047$) и возраст пациентов ($\beta=0,02152$, $P<0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление с другими публикациями

Использование гиперинсулинемического эугликемического клэмпа для оценки чувствительности к инсулину в клинической практике невозможно из-за его сложности. В связи с этим отсутствуют эпидемиологические исследования по оценке частоты ИР на основе клэмпа. Поэтому ряд исследователей предложил оценивать eGDR для диагностики ИР. По данным Ferreira-Hermosillo A. и соавт. (2020 г.) eGDR, предложенная Williams K. и соавт. (2000 г.), продемонстрировала наибольшую чувствительность и специфичность по сравнению с другими уравнениями, выведенными также на основании клэмпа [17].

В российских публикациях мы не нашли работ, оценивающих распространенность ИР среди пациентов с СД1 на основании eGDR. В исследовании Chillarón J.J. и соавт. (2009 г.) со значением eGDR<8,77 мг/кг/мин как критерия ИР, ее распространенность составила 39,1% [16]. В нашей работе распространенность сниженной eGDR отмечалась у 56,2% обследованных пациентов. В работе Nyström T. и соавт. (2018 г.) распространенность ИР с eGDR<8,0 мг/кг/мин составила 51% [8]. Используя тот же критерий, что и Nyström T. (eGDR<8 мг/кг/мин), Pathak V. и соавт. (2022 г.) в своем исследовании получили распространенность ИР среди взрослых 29,3% [18]. Таким образом, не только пороговые значения eGDR определяют столь широкий разброс полученных данных. Это можно объяснить применением различных статистических

методов, количеством выборки, длительностью диабета в исследуемой популяции. При этом в исследовании Xie Y. и соавт. (2023 г.) показано, что в основе развития ИР и метаболических нарушений, связанных с ней, лежала длительность диабета ≥10 лет [19].

По нашим данным, у пациентов со сниженной eGDR отмечался худший метаболический контроль в виде более высоких уровней ОХ, ЛПНП и ТГ. Это согласуется с результатами исследования Bulum T., Duvnjak L. (2013 г.), которые на модели множественной логистической регрессии обнаружили ассоциацию уровня сывороточных липидов, за исключением ЛПВП, с ИР [20]. Кроме того, по данным Lavens A. и соавт. (2024 г.), пациенты с комбинированными метаболическими нарушениями имели более низкие значения eGDR [1].

Одним из факторов риска сниженной чувствительности к инсулину по результатам нашего исследования явилась наследственная отягощенность по СД2. Эти данные согласуются с зарубежным исследованием, в котором более низкая eGDR у пациентов с СД1 была ассоциирована с ИР и СД2 у их матерей, но не отцов [21]. Однако в ходе многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами ИР явились курение, уровень ТГ и возраст пациентов. В работе Bergman B.C. и соавт. (2012 г.) показано, что чувствительность к инсулину была значительно ниже у курящих людей, чем у некурящих, а уровень ТГ у курящих был выше. В культуре мышечных клеток двухчасовое введение никотина привело к снижению стимулированного инсулином поглощения глюкозы на 57%, а отказ от курения на 1–2 недели даже без изменения массы тела приводил к повышению чувствительности к инсулину. ИР в данном случае была обусловлена увеличением фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS-1) по серину (ser636) на фоне воздействия никотина [22]. К тому же снижение чувствительности к инсулину при курении сопровождается повышением уровня HbA_{1c} [23]. Šimonienė D. и соавт. (2020 г.) также показали более низкое значение eGDR у курильщиков [10]. Установленная нами ассоциация между ИР и возрастом можно объяснить тем, что с возрастом пациентов увеличиваются и длительность СД1 и ИМТ. По данным Jirawatwarakul T. и соавт. (2023 г.), с увеличением длительности СД1 наблюдалось постепенное снижение eGDR, сопровождающееся увеличением массы тела и уровнем HbA_{1c} [24].

По данным зарубежного исследования, показана разница в суточных дозах инсулина между группами с метаболически значимой ИР и без нее [19]. В своем исследовании мы проанализировали влияние ИР лишь на дозу базального инсулина как стабильного показателя, отражающего тощаковую потребность в инсулине, тогда как общая суточная доза может иметь выраженную вариабельность в зависимости от количества и качества потребляемой пациентом пищи, физической активности.

В проведенном нами исследовании подтверждена роль ИР как фактора риска развития диабетической дистальной нейропатии, нефропатии и атеросклероза артерий нижних конечностей. Это согласуется с рядом зарубежных исследований, которые выявили более высокую распространенность хронических микро- и макрососудистых осложнений у инсулинорезистентных пациентов [10, 25]. По данным Jirawatwarakul T. и соавт. (2023 г.), пациенты с ИР имели более высокую распространенность нефропатии, тогда как распространенность ретинопатии не зависела от наличия ИР [24]. В другом исследовании было выявлено, что лица с терцилями eGDR от 7,99 до 6, от 5,99 до 4 и <4 мг/кг/мин. имели повышенный риск ретинопатии по сравнению с лицами с eGDR ≥ 8 мг/кг/мин. [25]. Таким образом, отсутствие различий в распространенности ретинопатии, полученное в нашем исследовании, обусловлено изначально более высоким уровнем eGDR как критерия ИР. По данным Bhagadurshah R.R. и соавт. (2023 г.) более низкие значения eGDR ассоциировались с более высокой распространенностью ретинопатии и нефропатии независимо от уровня HbA_{1c} [25].

Несмотря на то, что для каждого из микрососудистых осложнений и для атеросклероза в ходе одномерной логистической регрессии eGDR являлась фактором риска, при проведении многофакторного анализа в нашем исследовании такая связь сохранялась лишь для нефропатии и атеросклероза артерий нижних конечностей.

Клиническая значимость результатов

Оцените клиническую значимость результатов независимо от ее статистической значимости.

В реальной клинической практике врачи-эндокринологи обращают внимание на диагностику ИР лишь у пациентов с СД2 и ожирением. Однако наше исследование показало высокую распространенность ИР у лиц с СД1 и возможность ее выявления с помощью рутинных биохимических и антропометрических маркеров. Выявление ИР при СД1 позволяет выявить группу пациентов с повышенным риском осложнений: нефропатией и атеросклерозом.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования мы считаем исключение пациентов, имеющих высокий риск ИР, в том числе получающих статины на момент обследования.

Направления дальнейших исследований

Целью наших дальнейших исследований будет являться проведение исследования сниженной чувствительности к инсулину по другим уравнениям на большей когорте пациентов, а также определение точки отсечения eGDR для диагностики ИР у пациентов с СД1 для российской популяции, а также изучение факторов риска развития ИР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достаточно высокая распространенность ИР среди пациентов с СД1, риск развития хронических микро- и макрососудистых осложнений у этих лиц обосновывает необходимость выявления данного состояния в клинической практике с целью улучшения течения СД1.

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. Малиевская Р.И. — концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных, написание статьи; Авзалетдинова Д.Ш. — участие в разработке концепции исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Малиевский О.А. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Насретдинова Ю.Г. — получение данных, участие в написании рукописи; Булгакова А.З. — получение данных, участие в написании рукописи; Гусева П.С. — получение данных, участие в написании рукописи; Насыртдинова А.Д. — получение данных, участие в написании рукописи; Абсаямова А.М. — получение и анализ данных, участие в написании рукописи; Моругова Т.В. — внесение существенных правок, одобрение финальной версии рукописи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Lavens A, De Block C, Oriot P, et al. Metabolic health in people living with type 1 diabetes in Belgium: a repeated cross-sectional study. *Diabetologia*. 2024;67(12):2678-2690. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06273-7>
2. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for «double diabetes». *Lancet*. 1991;337(8737):361-362. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90988-2](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90988-2)
3. Semenova JF, Yushin AY, Korbut AI, Klimontov VV. Glucose Variability in People with Type 1 Diabetes: Associations with Body Weight, Body Composition, and Insulin Sensitivity. *Biomedicines* 2024;12:2006. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092006>
4. Petrelli A, Cugnata F, Carnovale D, et al. HOMA-IR and the Matsuda Index as predictors of progression to type 1 diabetes in autoantibody-positive relatives. *Diabetologia*. 2024;67(2):290-300. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06034-y>
5. Karamanakos G, Barmpagianni A, Kapelios CJ, et al. The association of insulin resistance measured through the estimated glucose disposal rate with predictors of micro- and macrovascular complications in patients with type 1 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2022;16(6):837-843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2022.10.003>
6. Cutruzzola A, Parise M, Scavelli FB, et al. The potential of glucose management indicator for the estimation of glucose disposal rate in people with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024;34(10):2344-2352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.06.013>

7. Sun R, Wang J, Li M, et al. Association of Insulin Resistance With Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2024;47(12):2266-2274. doi: <https://doi.org/10.2337/dc24-0475>
8. Nyström T, Holzmann MJ, Eliasson B, et al. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):556-563. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13110>
9. Lecumberri E, Nattero-Chávez L, Quiñones Silva J, Alonso Díaz S, Fernández-Durán E, et al. Impact of excluding hyperglycemia from international diabetes federation metabolic syndrome diagnostic criteria on prevalence of the syndrome and its association with microvascular complications, in adult patients with type 1 diabetes. *Endocrine*. 2022;76(3):601-611. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03041-8>
10. Šimonienė D, Platūkiene A, Prakapienė E, et al. Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Mellitus and Its Association with Patient's Micro- and Macrovascular Complications, Sex Hormones, and Other Clinical Data. *Diabetes Ther*. 2020;11(1):161-174. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00729-5>
11. Pinto C, Sá JR, Lana J, Dualib P, Gabbay M, Dib S. Association of parental cardiovascular risk factors with offspring type 1 diabetes mellitus insulin sensitivity. *J Diabetes Complications*. 2023;37(2):108393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108393>
12. Lecumberri E, Nattero-Chávez L, Quiñones Silva J, et al. Impact of excluding hyperglycemia from international diabetes federation metabolic syndrome diagnostic criteria on prevalence of the syndrome and its association with microvascular complications, in adult patients with type 1 diabetes. *Endocrine*. 2022;76(3):601-611. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03041-8>
13. Guo K, Zhang L, Ye J, et al. Metabolic syndrome associated with higher glycemic variability in type 1 diabetes: A multicenter cross-sectional study in china. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.972785>
14. Lee AS, Twigg SM, Flack JR. Metabolic syndrome in type 1 diabetes and its association with diabetes complications. *Diabet Med*. 2021;38(2):e14376. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14376>
15. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2000;49(4):626-632. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.4.626>
16. Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3530-3534. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0960>
17. Ferreira-Hermosillo A, Ibarra-Salce R, Rodríguez-Malacara J, Molina-Ayala MA. Comparison of indirect markers of insulin resistance in adult patients with Double Diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):87. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00570-z>
18. Pathak V, Mishra I, Baliarsingha AK, Choudhury AK. Prevalence of Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Mellitus and Its Correlation with Metabolic Parameters: The Double Trouble. *Eurasian J Med*. 2022;54(2):107-112. doi: <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2022.21039>
19. Xie Y, Shi M, Ji X, et al. Insulin resistance is more frequent in type 1 diabetes patients with long disease duration. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;39(6):e3640. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3640>
20. Bulum T, Duvnjak L. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes: relationship with metabolic and inflammatory parameters. *Acta Clin Croat*. 2013;52(1):43-51
21. Linn W, Persson M, Rathsmann B, et al. Estimated glucose disposal rate is associated with retinopathy and kidney disease in young people with type 1 diabetes: a nationwide observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):61. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01791-x>
22. Bergman BC, Perreault L, Hünnerdosse D, et al. Novel and reversible mechanisms of smoking-induced insulin resistance in humans. *Diabetes*. 2012;61(12):3156-3166. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0418>
23. Braffett BH, Rice MM, Young HA, Lachin JM. Mediation of the association of smoking and microvascular complications by glycemic control in type 1 diabetes. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210367. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210367>
24. Jirawatwarakul T, Prukthanakul T, Churuangskul C, et al. Progression of insulin resistance in individuals with type 1 diabetes: A retrospective longitudinal study on individuals from Thailand. *Diab Vasc Dis Res*. 2023;20(6):14791641231221202. doi: <https://doi.org/10.1177/14791641231221202>
25. Bhagadurshah RR, Eagappan S, Kasthuri Santharam R, Subbiah S. The Impact of Body Mass Index, Residual Beta Cell Function and Estimated Glucose Disposal Rate on the Development of Double Diabetes and Microvascular Complications in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2023;15(11):e48979. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.48979>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Малиевская Рамзия Илюсовна**, ассистент кафедры [Ramsiya I. Malievskaya, MD, assistant]; адрес: Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3 [address: 3 Lenina street, 450008 Ufa, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9841-0611>; Scopus Author ID: 58922537100; eLibrary SPIN: 2226-4343; e-mail: ramsiya1987@mail.ru

Авзалетдинова Диана Шамилевна, д.м.н., доцент [Diana S. Avzaletdinova, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1590-6433>; Scopus Author ID: 8317662600; eLibrary SPIN: 5540-6951; e-mail: hypocrat@mail.ru

Малиевский Олег Артурович, д.м.н., профессор [Oleg A. Malievskiy, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2599-0867>; eLibrary SPIN: 6813-5061; e-mail: malievsky@list.ru

Насретдинова Юлия Георгиевна [Iuliia G. Nasretdinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6565-6736>; e-mail: y.nasretdinova@bk.ru

Булгакова Альфия Зуфаровна [Alfiya Z. Bulgakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8551-5895>; e-mail: alfiya_bulg@mail.ru

Гусева Полина Сергеевна [Polina S. Guseva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3847-3660>; e-mail: gusps@mail.ru

Насыртдинова Алия Данисовна [Aliya D. Nasyrtidinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5383-1551>; eLibrary SPIN: 8725-8144; e-mail: aliyarena@yandex.ru

Абсаямова Алия Мансуровна [Aliya M. Absalyamova, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3249-7680>; e-mail: absalyamovaaliya@yandex.ru

Моругова Татьяна Вячеславовна, д.м.н., профессор [Tatyana V. Morugova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7405-486X>; eLibrary SPIN: 6997-7627; e-mail: t.morugova@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Малиевская Р.И., Авзалетдинова Д.Ш., Малиевский О.А., Насретдинова Ю.Г., Булгакова А.З., Гусева П.С., Насыртдинова А.Д., Абсаямова А.М., Моругова Т.В. Распространенность инсулинорезистентности на основе расчетной скорости утилизации глюкозы среди взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа и ее роль в прогнозировании диабетических осложнений // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 214-222. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13260>

TO CITE THIS ARTICLE:

Malievskaya RI, Avzaletdinova DS, Malievskiy OA, Nasretdinova IG, Bulgakova AZ, Guseva PS, Nasyrtdinova AD, Absalyamova AM, Morugova TV. Prevalence of insulin resistance based on the estimated rate of glucose utilization among adult patients with type 1 diabetes and its role in predicting diabetic complications. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):214-222. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13260>

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ОБУЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© В.В. Чичкова^{1,2*}, М.А. Шаповалова², М.А. Чичкова^{2,3}, М.Б. Анциферов^{4,5}

¹Городская поликлиника №6, Москва

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань

³Клиническая больница №1 (Волынская), Москва

⁴Эндокринологический диспансер, Москва

⁵Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

ВВЕДЕНИЕ. Терапевтическое обучение пациентов с сахарным диабетом (СД) является неотъемлемой частью их лечения. На сегодняшний день в Российской Федерации (РФ) использовать дистанционное обучение рекомендовано после пройденного очного обучения. Следовать данной рекомендации достаточно проблематично ввиду удаленности и нехватки Школ для пациентов с СД во многих регионах РФ. В зарубежной литературе вопрос дистанционного обучения в качестве альтернативы очному активно обсуждается.

ЦЕЛЬ. Освещение вопроса эффективности дистанционного обучения с применением телемедицинских технологий у пациентов с СД 2 типа (СД2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Был проведен систематический поиск научных публикаций, в которых сравнивалось онлайн-обучение с традиционными формами у пациентов с СД2 согласно рекомендациям PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Клинические исследования с использованием дистанционной формы обучения у пациентов с СД2 без сравнения с очной формой были исключены.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего было отобрано шесть научных публикаций, в которых дистанционная форма обучения параллельно сравнивалась с традиционным терапевтическим обучением. Во всех исследованиях дистанционное обучение продемонстрировало свою эффективность. Малый объем выборки, возрастная неоднородность участников, краткосрочная продолжительность исследования, а также различный способ дистанционного взаимодействия и программа терапевтического обучения являются ограничением для оценки общего эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Использование телемедицинских технологий в терапевтическом обучении у пациентов с СД2 предлагает большие перспективы по увеличению доступности обучения и повышению качества медицинской помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; телемедицина; терапевтическое обучение; «Школы».

APPLICATION OF TELEMEDICINE TECHNOLOGIES IN THERAPEUTIC EDUCATION OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Valentina V. Chichkova^{1,2*}, Marina A. Shapovalova², Marina A. Chichkova^{2,3}, Mikhail B. Antsiferov^{4,5}

¹City Polyclinic №6, Moscow, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

³Clinical hospital №1, Moscow, Russia

⁴Endocrinology Dispensary, Moscow, Russia

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

INTRODUCTION. Therapeutic education for patients with diabetes mellitus is an integral part of their treatment. To date, in the Russian Federation, it is recommended to use distance education after completing full-time training. Following this recommendation is quite problematic due to the remoteness and lack of «Schools for patients with diabetes mellitus» in many regions of the Russian Federation. In foreign literature, the issue of distance education as an alternative to full-time is actively discussed.

PURPOSE. Highlighting the effectiveness of distance education using telemedicine technologies in patients with type 2 diabetes.

METHODS. A systematic search was conducted for scientific publications comparing traditional forms of education with online education in patients with type 2 diabetes, according to the recommendations of PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Clinical studies using distance education in patients with type 2 diabetes without comparison with the full-time form were excluded.

RESULTS. In total, six scientific publications were selected, in which the distance education form was compared in parallel with traditional therapeutic education. In all studies, distance education has demonstrated its effectiveness. The small sample size, the age heterogeneity of the participants, the short-term duration of the study, as well as the different method of remote interaction and the therapeutic education program are limitations for assessing the overall effect.



CONCLUSIONS. The use of telemedicine technologies in therapeutic education in patients with type 2 diabetes offers great prospects for increasing the availability of training and improving the quality of medical care.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; telemedicine; therapeutic education; «Schools».*

ВВЕДЕНИЕ

В 2023 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала вводное руководство по терапевтическому обучению пациентов с неинфекционными хроническими заболеваниями, в том числе с сахарным диабетом (СД). Согласно определению, терапевтическое обучение пациентов — это структурированный личностно-ориентированный учебный процесс, который продолжается в течение всей жизни пациента и корректируется с учетом его потребностей, состояния, семейных и социальных обстоятельств и течения заболевания [1]. Эксперты ВОЗ считают, что несмотря на отсутствие четких критериев различия терапевтического обучения и других мер поддержки самостоятельного ведения болезни, главной особенностью терапевтического обучения является улучшение клинических результатов и качества жизни. Терапевтическое обучение пациентов может проводиться в амбулаторных условиях или в стационаре, в индивидуальном порядке или в виде группового обучения, очно или дистанционно.

За последние 20 лет было доказано, что терапевтическое обучение у пациентов с СД эффективно и экономически выгодно в плане продвижения методологии самостоятельного контроля, а также улучшения знаний, навыков и мотивации пациентов, что приводит к улучшению биомедицинских, поведенческих и психосоциальных результатов [2, 3]. Большое преимущество отводится групповым занятиям в связи с их эффективностью в плане доступности структурированных программ обучения и взаимной поддержке между пациентами внутри группы. В Российской Федерации (РФ) групповое обучение пациентов с СД проводится в кабинетах «Школа для пациента с сахарным диабетом» как структурной единицы медицинской организации. Согласно Базе данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории РФ, зарегистрировано 5,5 млн человек с СД, из них более 95% приходится на СД 2 типа (СД2) [4]. Согласно прогнозу экспертов, в 20-летней перспективе работа «Школ диабета» при СД2 может сэкономить 901 млрд руб. (снижение затрат на 10,62%) и предотвратить 23 тыс. смертей (снижение смертности на 2%), если каждый пациент с СД2 будет проходить обучение в Школе ежегодно [5, 6]. Несмотря на явную пользу и экономическую эффективность терапевтического обучения у пациентов с СД2, очное посещение занятий может быть доступно не всем пациентам. В последнее время использование цифровых технологий для обучения пациентов с СД2 значительно возросло и хорошо себя зарекомендовало [7–9]. Во время пандемии COVID-19 широко использовались онлайн-программы, что позволило обеспечить непрерывность лечения и обучения в условиях самоизоляции [10–12]. Применение телемедицинских технологий у пациентов с СД2 согласно ряду исследований, значительно экономит бюджетные средства и повыша-

ет удовлетворенность пациентов [13, 14]. В зарубежной литературе вопрос использования онлайн-обучения в качестве альтернативы очного, его потенциальная польза и имеющиеся на сегодняшний день преграды активно обсуждают [3, 15, 16]. В рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) (2024 г.) рассматривается возможность предоставления DSME (diabetes self management education) с помощью телемедицинских и/или цифровых вмешательств для устранения барьеров проведения обучения и повышения удовлетворенности пациентов [17]. Примером соблюдения этой рекомендации может служить адаптация в Австралии британской программы обучения и поддержки пациентов с СД2 DESMOND с использованием цифровой платформы MyDESMOND. Географическая удаленность мест проведения очных программ обучения послужила главным стимулирующим фактором для внедрения веб-версии MyDESMOND среди австралийских пациентов с СД2 [18].

В нашей стране рекомендуется использовать телемедицинские технологии для терапевтического обучения пациентов только после прохождения очного обучения [19]. Однако удаленность «Школ для пациентов с сахарным диабетом» во многих регионах делает соблюдение данной рекомендации достаточно проблематичной. Пациенты с впервые выявленным СД2 чаще всего наблюдаются амбулаторно и знакомятся с основами самоконтроля на приеме врача-эндокринолога. Это, естественно, не заменяет терапевтического обучения в полном объеме. Внедрение дистанционного обучения для пациентов с СД2 в условиях, когда 100-процентное очное прохождение «Школы диабета» в силу имеющейся в регионе ситуации не представляется возможным, смогло бы повысить его доступность. В РФ на специализированных интернет-ресурсах для пациентов с СД существуют онлайн-школы диабета, где можно не только просматривать образовательные видео-уроки, но и получать обратную связь от специалистов [20, 21]. Однако в отечественной литературе опубликованных данных по оценке эффективности дистанционного обучения у пациентов с СД2 недостаточно. На сегодняшний день применение цифровых технологий для обучения пациентов с СД2 представлено только в составе пилотной программы «НОРМА», включающей обучение (онлайн-школа диабета), мониторинг уровня глюкозы крови, наблюдение эндокринолога и административную поддержку. Использование данной программы у 185 пациентов с СД 1 типа (СД1) и СД2 привело к улучшению показателей гликемического контроля без значимого увеличения дозы инсулина [22].

Актуальность проблемы и отсутствие в отечественной литературе клинических исследований по оценке эффективности дистанционного обучения в сравнении с традиционным очным у пациентов с СД2 послужило основанием для изучения данного вопроса и анализа имеющихся зарубежных публикаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рассмотрена доступная рецензируемая литература по применению телемедицинских технологий для терапевтического обучения пациентов СД2 с использованием рекомендаций PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Поиск научных публикаций проводился в базах данных PubMed, Scopus, WoS и elibrary и был разработан с использованием ключевых слов и тематических заголовков (diabetes self management education, telemedicine, diabetes type 2) в период 2000–2024 гг., тип научных публикаций: клинические исследования (КИ) и рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Для наглядности на рисунке 1 представлена блок-схема PRISMA процесса отбора научных публикаций [23].

Научные публикации должны были соответствовать следующим критериям: участники исследования — пациенты старше 18 лет с установленным диагнозом СД2 согласно международным критериям; дизайн исследования подразумевал наличие группы сравнения с традиционным обучением пациентов (очная форма) и группы исследования с применением телемедицинских технологий для терапевтического обучения (дистанционная форма обучения); первичная конечная точка — гликированный гемоглобин (HbA_{1c}).

Критерии исключения: клинические исследования с использованием дистанционной формы обучения у пациентов с СД2 без сравнения с очной формой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе систематического поиска было отобрано 406 научных публикаций. Из них на основе аннотации было выбрано 61 исследование, в которых изучалось влияние телемедицинских технологий на самоконтроль у пациентов с СД2. Далее было отобрано 14 научных публикаций, в которых терапевтическое обучение было проведено с использованием возможностей телемедицины. Публикации, в которых использовались цифровые технологии для других мер поддержки самостоятельного ведения заболевания (коучинг и мотивационное консультирование), были исключены. Для данного обзора были использованы 6 научных публикаций согласно критериям отбора, в которых дистанционная форма терапевтического обучения сравнивалась с традиционным посещением занятий (табл. 1), исследования без сравнения с очным форматом обучения были исключены.

Ученые Linda Siminerio и соавт. из Питтсбургского университета США для решения проблемы ограниченного доступа к программе DSME (diabetes self-management education and support) у пациентов с СД2 в сельской местности исследовали программу TREAT-ON (Telemedicine for Reach, Education, Access, and Treatment), которая объединила командный подход работы специалистов DSME и телемедицину [24]. На протяжении 12 месяцев дистанционная программа обучения TREAT-ON оценивалась в перспективе и сравнивалась с ретроспективной очной

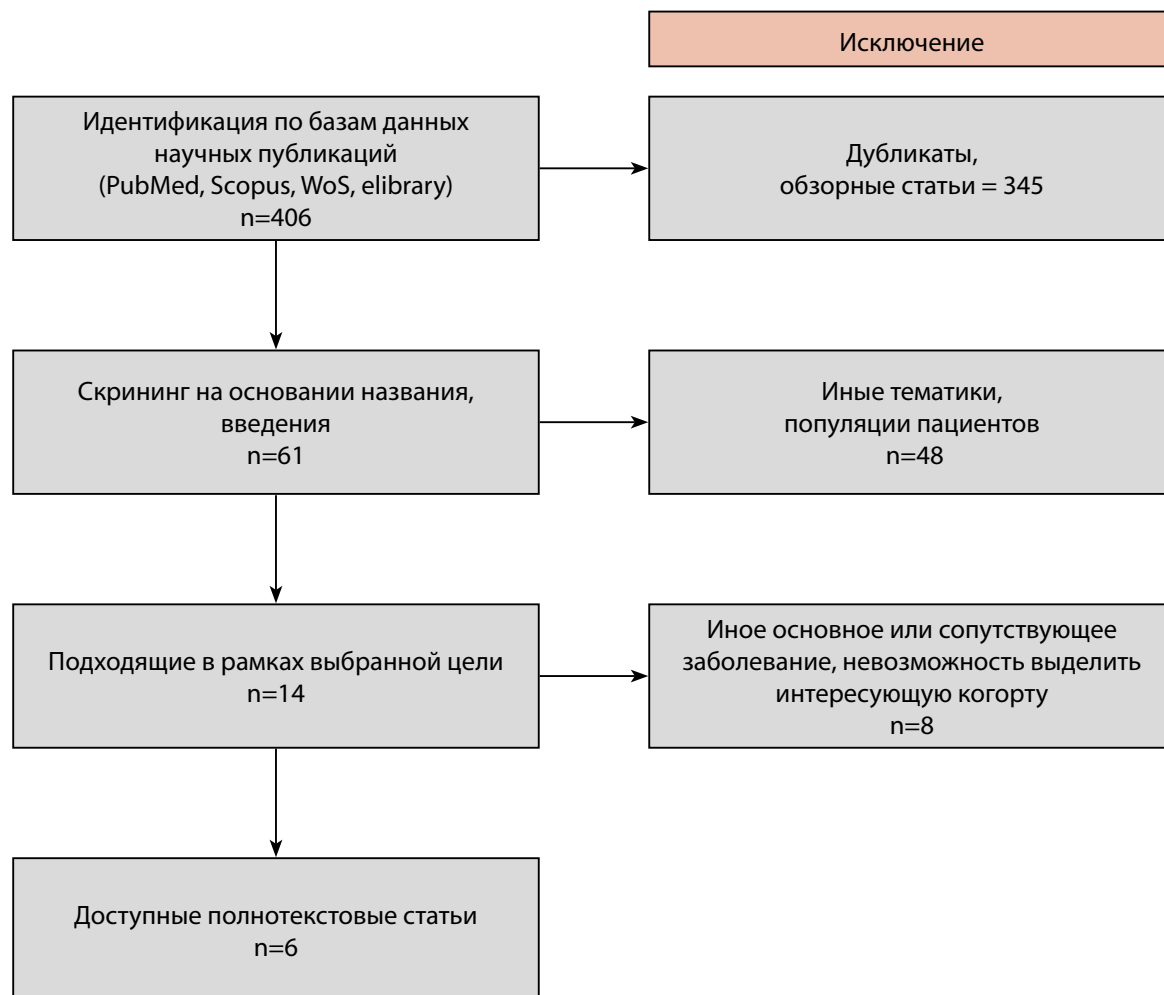


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [23].

Таблица 1. Основные показатели, отобранных в процессе поиска исследований

Ссылка	Страна, дизайн и период исследования	Объем выборки, средний возраст участников	Методы обучения	Результат
[24]	США, КИ, 12 мес.	N=60 чел. Группа вмешательства (n=30), средний возраст (SD) 53,6 года. Группа контроля (n=30), средний возраст (SD) 53,2 года	Программа TREAT-ON с уроками в режиме видеоконференций. Очная программа DSME	Среднее снижение уровня HbA _{1c} составляло 0,14% каждые 3 месяца как в группе контроля (95% доверительный интервал [ДИ]: –0,2017, –0,0761), так и в группе вмешательства (95% ДИ: –0,2046, –0,0712)
[26]	Таиланд, ИСК, 6 мес.	N=190 чел. Группа вмешательства (n=95), средний возраст (SD) 59,91±11,84 года Группа контроля (n=95), средний возраст (SD) 59,89±11,95 года	Дистанционное обучение DSME с помощью аудио- и видеоконференций на смартфоне. Очная программа DSME в групповом формате	Снижение среднего уровня HbA _{1c} в группах очной и телемедицинской помощи через 3 месяца составило 1,21±0,15% и 1,20±0,15% соответственно; через 6 месяцев: 1,18±0,15% и 1,28±0,16% соответственно (P<0,001)
[27]	Сингапур, РКИ, 6 мес.	N=114 чел. Средний возраст участников: 52,1±5,9 года	Программа самоуправления на базе смартфона под руководством медсестры (NSSM) Диабетическая служба больницы под руководством медсестры (NDSP)	В обеих группах уровень HbA _{1c} снизился за 6 мес. При последующем наблюдении в группе вмешательства уровень HbA _{1c} был ниже, чем в контрольной группе, но различия не были статистически значимыми
[29]	США, РКИ, 6 мес.	N=66 чел. Группа телемедицины — 27 чел., средний возраст 49,8±11,5 года Группа очного обучения — 39 чел., средний возраст 54,9±10,9 года	Обучение диабету с помощью телеконференций в режиме реального времени (n=27 чел.); два 3-часовых занятия, проводимых медсестрой-инструктором по диабету, диетологом и специалистом по физической нагрузке	Средний уровень HbA _{1c} в группах очного обучения на исходном этапе: 8,2 ±0,31%, через 6 мес. 7,8±0,28% (95% ДИ, p=0,811) Средний уровень HbA _{1c} в группах телемедицины на исходном этапе: 7,8 ±0,29%, через 6 мес. 7,3±0,37% (95% ДИ, p=0,811)
[28]	США, РКИ, 3 мес.	N=46 чел. Группа телемедицины — 24 человека, средний возраст 53,95±10,08 (36,3–70,0) года Группа очного обучения — 22 человека, средний возраст 61,37±8,95 (44,8–80,2) года	Видеоконференции в режиме реального времени, всего 3 консультации	HbA _{1c} улучшился с 8,6±1,8% на исходном этапе до 7,8±1,5% сразу после обучения и 7,8±1,8% через 3 мес. после третьего учебного визита (нескорректированный P<0,001, P=0,089 с поправкой на ИМТ и возраст), с аналогичными изменениями, наблюдаемыми в группах телемедицины и очного посещения
[30]	Иран, РКИ, 6 мес.	Видеогруппа (n=126 чел.), контрольная (n=126 чел.) и очного обучения (n=126 чел.) Возраст (средний± SD): очная группа 47,37±7,07 года; контрольная группа 48,31±7,61 года; видеогруппа 45,88±9,09 года	Группа очного обучения: пациенты получали устное очное обучение посредством групповых занятий. Группа обучения по видео: обучающий фильм, разделенный на уроки	Средний уровень HbA _{1c} — предварительное тестирование: очная группа: 7,62±1,54%; видео-группа: 7,90±1,88% контрольная группа: 7,82±1,88%, p=0,453 Через 6 мес.: очная группа 6,78±1,34 видео-группа 6,99±1,59% контрольная группа: 7,86±1,90%, p=0,060

программой DSMES. Обе программы предлагались в федеральных медицинских центрах, предоставляющих медицинскую помощь в основном малообеспеченным, недостаточно застрахованным и незастрахованным людям в сельских районах, расположенных в трех наиболее неблагополучных округах Западной Пенсильвании. Пациенты с СД2 с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $>9\%$ были направлены в программу TREAT-ON, в рамках которой специалист по лечению и обучению диабету предоставлял услуги DSMES посредством видеоконференций. Изменение уровня HbA_{1c} у 30 пациентов из группы вмешательства сравнивалось через 3, 6 и 12 месяцев с ретроспективной контрольной группой, подобранной по коэффициенту склонности, состоящей из пациентов, получавших очную программу DSMES. Кроме уровня HbA_{1c} , проводилась оценка диабетического дистресса (DDS17), оценка возможностей при СД (DES-SF) и удобство использования телемедицины (TUQ). В группе вмешательства наблюдалось такое же значительное снижение уровня HbA_{1c} , как и в контрольной группе. Большинство (64%) участников достигли своей цели по самоконтролю, уровень HbA_{1c} значительно снижался на 0,21% каждые 3 месяца, а также значительно уменьшалось беспокойство, вызванное диабетом. Независимо от достижения цели, участники программы TREAT-ON сообщили о высокой степени удовлетворенности ею. Данное исследование подтвердило ценность виртуальных программ DSMES для улучшения поведения людей с диабетом и результатов лечения. Стоит отметить, что исследование проводилось в 2020 г. в период пандемии COVID-19, а чуть позже, в 2021 г., эксперты посчитали экономическую выгоду программы TREAT-ON. При сравнении традиционных очных визитов с моделью телемедицины была отмечена более низкая средняя стоимость обслуживания одного пациента (38,85 доллара против 6,20 доллара) и более короткое среднее время поездки (99 минут против 16 минут). Модель TREAT-ON позволила сэкономить 1606 долларов и сократить время, затрачиваемое на поездки в центры DSMES, на 67,6 часа, что эквивалентно 8,4 рабочего дня, которые бы позволили оказать медицинскую помощь дополнительно 67 новым пациентам, направленным в центры DSMES [25].

Похожие результаты были получены в другом ретроспективном случай-контролируемом исследовании в Таиланде, где сравнивали клинические результаты и удовлетворенность программой обучения и поддержки пациентов с СД2 (DSMES) в дистанционном режиме во время пандемии COVID-19 с очным обучением до пандемии COVID-19. По сравнению с исходным уровнем, при трехмесячном наблюдении, снижение уровня HbA_{1c} при обучении посредством телемедицины и очной форме составило $1,20 \pm 0,15\%$ и $1,21 \pm 0,15\%$ соответственно ($P < 0,001$), тогда как при шестимесячном наблюдении эти показатели составили $1,28 \pm 0,16\%$ и $1,18 \pm 0,15\%$ соответственно ($P < 0,001$). Не было выявлено существенных различий в снижении уровня HbA_{1c} между двумя группами ($P = 0,967$ и $0,674$ при наблюдении в течение трех и шести месяцев). Исследование показало, что дистанционная программа DSMES, реализованная в Таиланде во время пандемии COVID-19, была эффективна для улучшения гликемического контроля и не уступала очному обучению, при этом пациенты оставались довольны [26].

Примером использования смартфона в целях обучения является исследование Цзян У и соавт. [27]. Ученые из Сингапура использовали программное обеспечение на смартфоне для пациентов с СД2 под руководством медсестры в сравнении с существующей системой диабетологической помощи в этой больнице. Исследование проводилось в период с 2018-го по сентябрь 2020 гг., поэтому в условиях пандемии COVID-19 актуальность дистанционного взаимодействия с пациентами значительно возросла. В обеих группах уровень HbA_{1c} снизился за 6 месяцев. Ни у одного из участников не было острых осложнений диабета во время наблюдения. Аналогичным образом различия в количестве незапланированных медицинских консультаций в течение 6 месяцев наблюдения между двумя группами отсутствовали. Использование программного обеспечения на смартфоне позволило снизить нагрузку на медсестер за счет делегирования ее обязанностей приложению на смартфоне и повышению вовлеченности пациентов в процесс самоконтроля [27]. Результаты этого исследования показали, что в условиях кадрового дефицита дистанционный формат может быть эффективен.

Нельзя не отметить факт, что актуальность онлайн-обучения пациентов с СД2 возросла не только после пандемии COVID-19. В 2003 г. исследователи Роберто Е. и соавт. из США оценивали эффективность терапевтического обучения с помощью телемедицины и личных занятий. Обучение состояло из трех консультаций с медсестрой, специализирующейся на диабете, и специалистами по питанию. Результаты продемонстрировали одинаковую эффективность в улучшении гликемического контроля, при этом оба метода были хорошо приняты пациентами [28]. Похожие исходы были получены чуть позже в исследовании Кернс Дж.У. и соавт., где взрослые пациенты с СД2, живущие в сельской местности северной части штата Нью-Йорк, проходили обучение в виде телеконференций в режиме реального времени вместе с другими пациентами соответствующего пола и возраста из Диабетического центра Джослин, Сиракузы, Нью-Йорк [29]. Группа, которая проходила дистанционное обучение, состояла из двух или трех пациентов. Два 3-часовых занятия предлагали комплексное обучение, проводимое медсестрой-инструктором по диабету, диетологом и специалистом по физической нагрузке. За этими занятиями через 3 месяца последовал 3-часовой контрольный курс. HbA_{1c} через 3 месяца снизился в обеих группах, существенных изменений в весе выявлено не было.

Заслуживают внимания результаты исследователей из Ирана, где пациенты с СД2 изучали вопросы питания очно и в режиме видеообучения, а исходы сравнивались с контрольной группой. Участники очной группы получали устную информацию от медсестры, специализирующейся на обучении пациентов с СД, в групповом формате 2 раза в неделю на протяжении двух недель. Группе телемедицины был представлен образовательный фильм, разделенный на несколько эпизодов, в виде DVD-дисков или мобильных приложений для домашнего использования. В ходе исследования ассистенты напоминали участникам с помощью регулярных текстовых сообщений о необходимости снова посмотреть обучающее видео и связаться с ними, если у них возникнут вопросы. Участники контрольной группы получали информацию от медсестер

в виде брошюр. В течение трех месяцев в двух образовательных группах средний вес пациентов, HbA_{1c} и липидный профиль снизились в большей степени, чем в контрольной группе. Дистанционное обучение с помощью видеуроков не уступало по эффективности очному методу обучения по соблюдению диетического режима среди пациентов с СД2 в течение 3-месячного периода. Учитывая растущее число пациентов с СД2, языковое и этническое разнообразие в некоторых регионах Ирана, высокую стоимость очных программ, отсутствие подходящих медицинских центров и специалистов для обучения пациентов в городах и селах, эксперты рекомендуют использовать видеуроки в сочетании с очным обучением или в качестве его альтернативы, исходя из того, что такой вариант дистанционного обучения является простым и недорогим методом, доступным в любое время и в любом месте.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на растущую доступность эффективных методов лечения, многие пациенты с СД не могут достичь целей лечения. Это зачастую связано с ограниченным доступом к специализированной медицинской помощи, особенно в сельских районах, где нередко наблюдается дефицит кадровых ресурсов. К сожалению, терапевтическое обучение как неотъемлемая часть лечения СД2, охватывает не все слои населения. Территориальная удаленность центров обучения, нехватка специалистов и режим самоизоляции во время пандемии COVID-19 послужили основным стимулом к проведению вышеупомянутых клинических исследований. Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что терапевтическое обучение с помощью телемедицины у пациентов с СД2 сохраняет эффективность и может быть использовано в качестве альтернативы очного обучения. Показатель HbA_{1c} у всех пациентов с СД2 улучшился после терапевтического обучения, статистической разницы между группами телемедицины и очными занятиями не было. Кроме клинических показателей, во всех отобранных работах оценивались и другие критерии эффективности. Кернс Дж.У. и соавт. оценили удовлетворенность лечением СД с помощью опросника DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Quality), которая оказалась выше в группах очного ведения пациентов [29]. Однако, несмотря на то что очная группа в данном исследовании получила значительно более высокие баллы в анкете удовлетворенности лечением СД (DTSQ), участники группы телемедицины отметили этот формат как удобный и понятный. Мы предполагаем, что такой параметр, как удовлетворенность пациентов лечением, во многом зависит от программы обучения и специалистов, длительности исследования и способа передачи информации при дистанционном формате. К примеру, в ис-

следовании Роберто Е. и соавт. результаты опроса DTSQ показали увеличение удовлетворенностью лечением в обеих группах, различий между ними не было [28]. Следует учитывать, что заинтересованность в онлайн-обучении во многом зависит от компьютерной грамотности обучающихся, их способностей и желания взаимодействовать со специалистом с помощью цифровых технологий, а также от среднего возраста участников исследования. В нашем обзоре средний возраст участников был ниже 60 лет в четырех из шести исследований. Учитывая быстрый рост численности пациентов с СД2 трудоспособного возраста, актуальность применения телемедицинских технологий для обучения данной когорты больных только возрастает.

Ограничением всех представленных исследований является различный объем выборки, возрастная неоднородность участников и краткосрочная продолжительность исследования. Способ дистанционного взаимодействия и программа терапевтического обучения также различались, что могло оказать влияние на конечный результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапевтическое обучение пациентов с СД2 с помощью цифровых технологий является перспективным подходом для повышения эффективности самоконтроля и профилактики острых осложнений заболевания. В связи с этим возрастает значимость исследований, позволяющих выявить ограничения и оценить факторы, способствующие более широкому внедрению этого подхода в практику. Дальнейшее изучение данного вопроса будет способствовать продвижению цифровых коммуникаций и повышению доступности терапевтического обучения среди пациентов с СД2 с целью развития отечественного здравоохранения.

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. Чичкова В.В. — концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материалов, написание текста; Шаповалова М.А. — концепция и дизайн статьи, одобрение финальной версии рукописи; Чичкова М.А. — концепция и дизайн статьи; Анциферов М.Б. — концепция и дизайн статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Терапевтическое обучение пациентов: вводное руководство. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2023
2. Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Двойнишникова О.М., и др. Терапевтическое обучение в России: результаты 15-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2005. — Т. 8. — № 3. — С. 52-58. [Mayorov AY, Galstyan GR, Dvoynishnikova OM, et al. Terapevticheskoe obucheniye v Rossii: rezul'taty 15-letnego nablyudeniya bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa. *Diabetes mellitus*. 2005;8(3):52-58. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5579>

3. Chatterjee S, Davies MJ, Heller S, et al. Diabetes structured self-management education programmes: a narrative review and current innovations [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Feb;6(2):e2. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30360-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30360-1). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):130-142. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30239-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30239-5)
4. sd.diaregistry.ru [интернет]. Федеральный регистр больных сахарным диабетом [доступ от 06.12.2024]. Доступ по ссылке: <https://sd.diaregistry.ru/>
5. Федяева В.К., Омеляновский В.В., Сухоруких О.А., и др. Клинико-экономическая целесообразность терапевтического обучения (в школе диабета) пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* — 2022. — №1. — С. 23-33. [Fedyayeva VK, Omelyanovskiy VV, Sukhorukikh OA, et al. Economic evaluation of therapeutic education (in diabetes school) for patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2022;(1):23-33. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/medtech20224401123>
6. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Суркова Е.В., и др. Резолюция по итогам Первого Общероссийского Форума «Терапевтическое обучение в эндокринологии» // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — № 3. — С. 299-304. [Shestakova MV, Mayorov AY, Surkova EV, et al. Resolution on the results of the First All-Russian Forum «Therapeutic Education in Endocrinology». *Diabetes Mellitus.* 2022;25(3):299-304] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12943>
7. Greenwood DA, Gee PM, Fatkin KJ, et al. A Systematic Review of Reviews Evaluating Technology-Enabled Diabetes Self-Management Education and Support. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(5):1015-1027. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296817713506>
8. Pereira K, Phillips B, Johnson C, et al. Internet delivered diabetes self-management education: a review. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(1):55-63. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0155K>
9. Hadjiconstantinou M, Barker MM, Brough C, et al. Improved diabetes-related distress and self-efficacy outcomes in a self-management digital programme for people with type 2 diabetes, myDESMOND. *Diabet Med.* 2021;38(5):e14551. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14551>
10. Mackenzie SC, Cumming KM, Garrell D, et al. Massive open online course for type 2 diabetes self-management: adapting education in the COVID-19 era. *BMJ Innov.* 2020;7(1):141-147. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjinnov-2020-000526>
11. Harindhanavudhi T, Areevut C, Sahakitrungruang T, et al. Implementation of diabetes care and educational program via telemedicine in patients with COVID-19 in home isolation in Thailand: A real-world experience. *J Diabetes Invest.* 2022;13(8):1448-1457. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13804>
12. Hiemstra MS, Reichert SM, Mitchell MS. Examining a Remote Group-Based Type 2 Diabetes Self-Management Education Program in the COVID-19 Era Using the ORBIT Model: Small 6-Week Feasibility Study. *JMIR Form Res.* 2024;8:e46418. Published 2024 Jan 29. doi: <https://doi.org/10.2196/46418>
13. Scoccimarro D, Giove G, Silverii A, et al. Effects of home confinement during COVID-19 outbreak on glycemic control in patients with type 2 diabetes receiving telemedicine support. *Acta Diabetol.* 2022;59(2):281-284. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01817-4>
14. Zamanzadeh V, Zarak M, Hemmati Maslakkp M, Parizad N. Distance education and diabetes empowerment: A single-blind randomized control trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11 Suppl 1:S247-S251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.039>
15. AlQassab O, Kanthajan T, Pandey M, et al. Evaluating the Impact of Telemedicine on Diabetes Management in Rural Communities: A Systematic Review. *Cureus.* 2024;16(7):e64928. Published 2024 Jul 19. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.64928>
16. Alonso-Carril N, Rodriguez-Rodriguez S, Quirós C, et al. Could Online Education Replace Face-to-Face Education in Diabetes? A Systematic Review. *Diabetes Ther.* 2024;15(7):1513-1524. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01595-6>
17. ElSayed NA, Aleppo G, Arora VR, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S68-S96. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S005>
18. Olson J, Hadjiconstantinou M, Luff C, et al. From the United Kingdom to Australia-Adapting a Web-Based Self-management Education Program to Support the Management of Type 2 Diabetes: Tutorial. *J Med Internet Res.* 2022;24(4):e26339. Published 2022 Apr 20. doi: <https://doi.org/10.2196/26339J>
19. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». *Методическое руководство. Организация работы кабинета «Школа для пациентов с сахарным диабетом».* — М.; 2022. [Obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov». *Metodicheskoe rukovodstvo. Organizatsiya raboty` kabinet` shkola dlya pacientov s saxarnym`m diabetom`.* — Moscow; 2022. (In Russ.)]
20. диабетподконтролем.рф [интернет]. Бесплатная онлайн-школа диабета [доступ от 06.12.2024]. Доступ по ссылке: <https://диабетподконтролем.рф/diaschool-satellit/>
21. endocrin-dispanser.ru [интернет]. Школа диабета — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы» [доступ от 01.12.2024]. Доступ по ссылке: <http://endocrin-dispanser.ru/shkola-diabeta/>
22. Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., и др. Клиническая оценка внедрения первой пилотной Российской интегрированной программы комплексного подхода к управлению сахарным диабетом «НОРМА» // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — № 1. — С. 30-38. [Galstyan GR, Mayorov AY, Melnikova OG, et al. Clinical evaluation of the implementation of the first pilot Russian integrated program for an integrated approach to the management of diabetes mellitus «NORMA». *Diabetes mellitus.* 2023;26(1):30-38. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13008>
23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. Published 2021 Mar 29. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
24. Siminerio L, Krall J, Johnson P, et al. Examining a Diabetes Self-Management Education and Support Telemedicine Model With High-Risk Patients in a Rural Community. *J Diabetes Sci Technol.* 2023;17(5):1190-1197. doi: <https://doi.org/10.1177/19322968231180884>
25. E Gammoh, P Johnson, J Krall, et al.; 816-P: Diabetes Education and Cost Savings with Telemedicine Delivery in Rural Communities. *Diabetes.* 2021;70 (Supplement_1):816-P. doi: <https://doi.org/10.2337/db21-816-P>
26. Areevut C, Sakmanarit J, Tachanivate P, et al. Noninferiority of Telemedicine Delivered Compared With In-person Diabetes Self-Management Education and Support (DSMES) During Covid-19 Pandemic in Thailand. *Asia Pac J Public Health.* 2022;34(8):799-803. doi: <https://doi.org/10.1177/10105395221126010>
27. Jiang Y, Ramachandran HJ, Teo JYC, et al. Effectiveness of a nurse-led smartphone-based self-management programme for people with poorly controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2022;78(4):1154-1165. doi: <https://doi.org/10.1111/jan.15178>
28. Izquierdo RE, Knudson PE, Meyer S, et al. A comparison of diabetes education administered through telemedicine versus in person. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1002-1007. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.1002>
29. Kearns JW, Bowerman D, Kemmis K, et al. Group diabetes education administered through telemedicine: tools used and lessons learned. *Telemed J E Health.* 2012;18(5):347-353. doi: <https://doi.org/10.1089/tmj.2011.0165>
30. Molavynjad S, Miladinia M, Jahangiri M. A randomized trial of comparing video telecare education vs. in-person education on dietary regimen compliance in patients with type 2 diabetes mellitus: a support for clinical telehealth Providers. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):116. Published 2022 May 2. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01032-4>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Чичкова Валентина Валерьевна**, аспирант [Valentina V. Chichkova, MD, PhD student]; адрес: Россия, 127206, Москва, ул. Вучетича, д. 7 [address: 7 Vuchetich street, 127206 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6229-7274>; eLibrary SPIN: 9386-8320; e-mail: chichkova0303@gmail.com

Шаповалова Марина Александровна, д.м.н., профессор [Marina A. Shapovalova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2559-4648>; eLibrary SPIN: 9989-3343; e-mail: mshap67@gmail.com

Чичкова Марина Александровна, д.м.н., профессор [Marina A. Chichkova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6314-1781>; eLibrary SPIN: 5244-5358; e-mail: m.chichkova@mail.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Чичкова В.В., Шаповалова М.А., Чичкова М.А., Анциферов М.Б. Применение телемедицинских технологий в терапевтическом обучении пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 223-230. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13280>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chichkova VV, Shapovalova MA, Chichkova MA, Antsiferov MB. Application of telemedicine technologies in therapeutic education of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):223-230. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13280>

ИЛЛЮЗИЯ ТОЧНОСТИ: КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СИСТЕМ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ



© М.В. Шестакова^{1*}, В.А. Петеркова¹, Г.Р. Галстян¹, Л.И. Ибрагимова¹, В.В. Климонтов², Д.Н. Лаптев¹, И.П. Малая^{1,3}, Е.А. Шестакова^{1,4}

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова», Москва

²Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

Непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) применяется более 15 лет в Российской Федерации как метод самоконтроля уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом. Основной характеристикой устройств НМГ, обеспечивающей их эффективное и безопасное применение, является точность показаний. В настоящий момент отсутствуют единые регламентирующие документы, определяющие минимально приемлемые показатели точности для систем НМГ.

Целью настоящего обзора являлась систематизация существующих подходов к оценке точности систем НМГ в различных странах, а также предложения по разработке российского стандарта оценки точности устройств НМГ, включая требования к методологии дизайна клинических исследований оценки точности, а также к минимально приемлемым показателям точности устройств НМГ, необходимым для возможности их применения в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: непрерывный мониторинг глюкозы; точность; стандарты; минимальные требования к точности.

THE ILLUSION OF ACCURACY: A CRITICAL ANALYSIS OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEMS QUALITY ASSESSMENT METHODS

© Marina V. Shestakova^{1*}, Valentina A. Peterkova¹, Gagik R. Galstyan¹, Ludmila I. Ibragimova¹, Vadim V. Klimontov², Dmitry N. Laptev¹, Irina P. Malaya^{1,3}, Ekaterina A. Shestakova^{1,4}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Continuous glucose monitoring (CGM) has been established as a method for self-assessment glucose levels in individuals with diabetes mellitus in the Russian Federation for more than 15 years. The main characteristics of CGM sensors are its' accuracy and performance that ensure their effectiveness and safety. Currently, there are no standardized guidelines that outline the minimum accuracy standards for CGM systems.

This review is aimed to codify the current methods for evaluating CGMs accuracy and performance across the different countries, as well as to propose local Russian guidelines on CGM device accuracy evaluation. This involves guidelines for the design of clinical trials to assess sensors accuracy and the minimum acceptable performance requirements for CGM devices to be utilized in clinical settings.

KEYWORDS: continues glucose monitoring; accuracy; guidelines; minimum acceptable accuracy requirements.

ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько лет непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) получило широкое распространение как метод контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) в Российской Федерации (РФ). Рандомизированные клинические исследования и на-

блюдения, проведенные в условиях повседневной клинической практики, продемонстрировали улучшение показателей гликемического контроля, таких как HbA_{1c}, время в целевом диапазоне, время ниже диапазона, время выше диапазона, на фоне применения НМГ у лиц с СД 1 типа (СД1), СД 2 типа (СД2), а также при СД во время беременности [1–10].

В соответствии с положениями, закрепленными в Консенсусе по НМГ, опубликованном в 2017 г., в клинической практике следует использовать только те системы НМГ, которые обеспечивают достаточный уровень точности измерений [11], и за последние 20 лет, прошедшие с момента разработки первых систем НМГ и внедрения их в клиническую практику, отмечается рост их точности: у ранних систем НМГ среднее абсолютной величины относительной погрешности (Mean Absolute Relative Difference [MARD]) составляло порядка 20%, в то время как аналогичный показатель у самых современных систем НМГ, как правило, не превышает 10% [12]. Несмотря на то, что точность устройств НМГ является основной характеристикой, позволяющей обеспечить их эффективное и безопасное применение [13], к настоящему времени отсутствуют валидированные международные стандарты, а также российские ГОСТы, регламентирующие подходы к оценке, и минимальные критерии точности систем НМГ, что создает проблемы для регуляторных органов, врачей и пользователей [14, 15].

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ТОЧНОСТИ НМГ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ РУКОВОДСТВА И СТАНДАРТЫ

Руководство по оценке показателей точности систем НМГ РОСТ05, разработанное Институтом клинических и лабораторных стандартов, является единственным утвержденным документом, который описывает общие показатели, характеризующие точность систем НМГ и подходы к методологии оценки данных показателей в рамках клинических испытаний [16, 17]. В данном документе представлены общие рекомендации о том, как должны оцениваться показатели точности систем НМГ, рассматриваются вопросы влияния различных факторов на результаты данной оценки. В Руководстве РОСТ05 указано, что точность системы НМГ следует оценивать путем прямых сравнений измерений глюкозы датчиком НМГ с показаниями референсного устройства. В качестве референсного устройства предпочтительным является лабораторный анализатор, как более точное устройство с прослеживаемыми показаниями [16].

Особое внимание в Руководстве РОСТ05 уделяется рекомендациям в отношении методологии проведения клинических исследований точности устройств НМГ, так как правильный выбор популяции пациентов для включения в исследование, методов для оценки показателей точности, числа парных измерений обеспечивает валидность полученных результатов. Авторы документа делают акцент на оценке основных клинико-демографических характеристик пациентов для включения в исследование точности: популяция в клинических исследованиях должна отражать популяцию предполагаемого использования устройства [16]. Основаниями для данной рекомендации служат особенности показателей вариабельности гликемии у пациентов в зависимости от типа СД, вида терапии, возраста и степени компенсации основных показателей гликемического контроля. В случае выраженной вариабельности гликемии следует ожидать более значимые различия между показаниями датчика и анализатора, измеряющего уровень глюкозы

в венозной крови, по причине физиологического запаздывания показателей глюкозы в интерстициальной жидкости по отношению к глюкозе в крови, в особенности при быстрых изменениях концентрации глюкозы в крови [18]. Напротив, при снижении вариабельности уровня глюкозы показатели точности датчика НМГ будут иметь более благоприятные значения, таким образом, преобладание пациентов с СД2 в исследовании может исказить воспроизводимость его результатов при использовании на практике в случае, если устройство предполагается к применению у пациентов с СД1 [16]. Влияние одного дополнительного эпизода гипогликемии на значения показателя MARD проиллюстрировано в рамках модели, описанной в статье Vigersky RA с соавт.: при добавлении одного парного измерения с концентрацией глюкозы, соответствующей гипогликемическому диапазону, к шести парным измерениям «исследуемый датчик-референсный анализатор» значения показателя MARD возрастают с 8,79 до 10,26% [19].

Учитывая потенциальное влияние выраженных колебаний уровня глюкозы на результаты оценки точности, а также необходимость ее определения в клинически значимых диапазонах гликемии (гипогликемии, гипергликемии), рекомендуется изучение показателей точности во всем диапазоне значений глюкозы, а также проведение стимуляционных нагрузочных проб с глюкозой и инсулином для оценки точности при очень низких и очень высоких концентрациях глюкозы, при этом число парных измерений (точек сравнения) должно соответствовать статистически релевантному объему выборки в каждом из гликемических состояний [16]. Необходимо принимать во внимание, что вариабельность гликемии выше у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, а также у детей и подростков с СД, в особенности у детей ранней возрастной группы, что диктует необходимость включения в исследование лиц с различными значениями HbA_{1c} , а также необходимость оценки показателей точности в клинических исследованиях изолированно для взрослой и детской популяции пациентов в случае, если предполагается использование устройства у детей и подростков [16, 20]. По данным ряда авторов, место установки датчика НМГ также может оказывать влияние на точность измерений, поэтому в Руководство РОСТ05 включена рекомендация о необходимости оценки точности датчика НМГ изолированно во всех допустимых анатомических областях установки [16]. Таким образом, критическая оценка дизайна исследования и его результатов имеет первостепенное значение для уполномоченных регулирующих органов при регистрации устройства НМГ, а также для практикующих специалистов при выборе системы НМГ. Результаты клинических исследований, разработанных с методологическими ошибками и способных повлиять на эффективность и безопасность применения устройства, следует рассматривать с крайней осторожностью или игнорировать [14].

В Руководстве РОСТ05 выделены особые подходы к организации клинических исследований для оценки точности систем НМГ у «уязвимых» групп пациентов: беременных женщин и детей. Так, при проведении исследований у беременных женщин, необходимых в случае, если предполагается применение устройства у данной

Таблица 1. Характеристики систем непрерывного мониторингирования глюкозы, одобренных к применению в качестве самостоятельного метода самоконтроля глюкозы [22, 27]

Устройство НМГ, предназначенное для использования в качестве самостоятельного (неадъювантного) метода самоконтроля	• Предназначено для замещения определения уровня глюкозы глюкометром
	• Предназначено для определения уровня глюкозы, а также оценки направления и скорости изменения концентрации глюкозы
	• Используется для принятия терапевтических решений (например, расчет дозы инсулина)
	• Предоставляет ретроспективные данные об уровне глюкозы и его изменениях, облегчая долгосрочное управление СД

Примечание. НМГ — непрерывное мониторингирование глюкозы; СД — сахарный диабет.

категории лиц, рекомендовано ограничение объема образцов крови до минимально допустимых: общий объем крови, взятый в ходе клинического исследования, не должен превышать меньшего из значений: 50 мл или 3 мл/кг в течение любого 8-недельного периода. При проведении клинического исследования точности устройств НМГ у детей рекомендовано использование аналогичного подхода, а также рекомендуется использование глюкометра в качестве референсного метода (у детей в возрасте младше 6 лет) и отказ от проведения стимуляционных проб с нагрузкой глюкозой и инсулином [16].

С учетом наличия физиологической временной задержки между показателями глюкозы в крови и интерстициальной жидкости рекомендуется проводить не только оценку точности отдельных измерений, характеризующей близость показаний датчиков НМГ к показаниям референсного анализатора в данный момент, но и оценку точности тренда, которая отражает соответствие динамики уровня глюкозы по данным НМГ и референсного устройства [16].

Принимая во внимание возможное влияние исходных клиничко-демографических характеристик включенных пациентов, а также методологических особенностей исследования, точность различных систем НМГ следует сопоставлять в прямых сравнительных исследованиях, чтобы избежать влияния особенностей дизайна клинического исследования на результаты [21].

НМГ для самостоятельного и вспомогательного применения

Ранее все системы НМГ были предназначены для использования только как дополнение к глюкометру. Для расчета дозы инсулина пользователям было рекомендовано подтверждать показания НМГ с помощью глюкометра и тест-полосок. Такое использование получило определение «адъювантного использования НМГ, то есть в дополнение к глюкометру» [22]. По мере повышения точности систем НМГ, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration [FDA]) одобрило возможность неадъювантного или самостоятельного использования, что означает, что подтверждения показаний НМГ глюкометром не требуются. В зависимости от данной характеристики все системы НМГ могут быть разделены на 2 группы [12, 22, 23]:

- Системы НМГ, которые можно использовать только в качестве **вспомогательных** (или адъювантных) к глюкометру устройств. При использовании таких систем пациент принимает клинические решения (расчет дозы инсулина или действия при гипогликемическом состоянии или подозрении на него) на основании показаний глюкометра, а НМГ использует только в качестве дополнения к рутинному измерению гликемии.
- Системы, которые можно использовать в качестве **самостоятельного устройства** для определения уровня глюкозы и принятия клинических решений, таких как дозирование инсулина, купирование гипогликемии. Такие системы, не требующие подтверждения глюкометром, получили название НМГ для самостоятельного применения, или неадъювантных. Вместе с тем, даже при использовании таких систем НМГ, оценка уровня глюкозы в капиллярной крови по-прежнему рекомендуется в случаях, если показания НМГ не соответствуют ожидаемым или использование НМГ не представляется возможным [23].

Полноценный самоконтроль уровня глюкозы, являющийся неотъемлемым компонентом терапии СД [24–26], можно осуществлять только при использовании систем НМГ, разрешенных к применению в качестве самостоятельного метода самоконтроля (неадъювантных НМГ), которые позволяют принимать и пациенту, и врачу клинические решения, например, рассчитывать дозу инсулина, основываясь на показаниях датчика без сопутствующего использования глюкометра. Применение систем НМГ, разрешенных для использования в качестве самостоятельного метода самоконтроля уровня глюкозы, также имеет ряд дополнительных преимуществ (в сравнении с устройствами, которые можно использовать только в качестве дополнительных к глюкометру): удобство и меньшая болезненность за счет сокращения частоты проколов пальца для взятия образца крови [22].

Характеристики систем НМГ, предназначенных для неадъювантного применения, были предложены FDA и представлены в табл. 1.

ТРЕБОВАНИЯ FDA К МИНИМАЛЬНО ПРИЕМЛЕМЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ ТОЧНОСТИ ДЛЯ ИНТЕГРИРУЕМЫХ СИСТЕМ НМГ

Достаточная точность — основополагающее свойство для систем НМГ, предназначенных для применения в качестве самостоятельного средства самоконтроля, так

как на основании информации, полученной от устройства, пациент осуществляет управление заболеванием. FDA выделило специальную категорию устройств НМГ, так называемых *интегрируемых систем НМГ* (иНМГ), которые разрешены для применения в качестве самостоятельного метода самоконтроля и предназначены для надежной и безопасной передачи данных об уровне глюкозы на цифровые подключенные устройства, включая автоматизированные системы доставки инсулина, и могут использоваться отдельно или в сочетании с этими цифровыми подключенными медицинскими устройствами для управления СД или состоянием, связанным с гликемическим контролем [27]. Критерии оценки точности устройств в категории иНМГ, разра-

ботанные и внедренные FDA, являются единственными и при этом достаточно строгими стандартами точности НМГ в мире [22].

Специальные требования, предъявляемые к показателям точности устройств данной категории, представлены в табл. 2 и включают не только критерии минимально приемлемой точности, но и методологические подходы к организации клинических исследований и предоставления их результатов, а также общую оценку устройств на предрегистрационном этапе [27]. Соответствие показателей точности иНМГ минимально приемлемым значениям должно быть оценено в каждом из диапазонов концентрации глюкозы: гипогликемическом (ниже 3,9 ммоль/л), гипергликемическом (выше 10,0 ммоль/л)

Таблица 2. Требования FDA к минимально приемлемым показателям точности устройств категории интегрируемых систем непрерывного мониторинирования глюкозы [27]

Специальные требования к точности иНМГ [95% нижний односторонний ДИ]	
Точность во всем диапазоне значений иНМГ	
Доля всех измерений в пределах $\pm 20\%$ от значений референсного анализатора должна быть определена, и значения нижней границы одностороннего 95% ДИ должны быть более 87%	
Уровень глюкозы датчика иНМГ <3,9 ммоль/л	
Доля всех измерений в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л (15 мг/дл) от референсного анализатора должна быть определена, и значения нижней границы одностороннего 95% ДИ должны быть более 85%	Доля всех измерений в пределах $\pm 2,22$ ммоль/л (± 40 мг/дл) от референсного анализатора должна быть определена, и значения нижней границы одностороннего 95% ДИ должны быть более 98%
При показателях глюкозы <3,9 ммоль/л системы иНМГ не должно быть ни одного парного значения на референсном анализаторе с показаниями >10,0 ммоль/л	
Уровень глюкозы датчика иНМГ 3,9–10,0 ммоль/л	
Доля всех измерений в пределах $\pm 15\%$ от значений референсного анализатора должна быть определена, и значения нижней границы одностороннего 95% ДИ должны быть более 70%	Доля всех измерений в пределах $\pm 40\%$ от значений референсного анализатора должна быть определена, и значения нижней границы одностороннего 95% ДИ должны быть более 99%
Уровень глюкозы датчика иНМГ >10 ммоль/л	
Доля всех измерений в пределах $\pm 15\%$ от значений референсного анализатора должна быть определена, и значения нижней границы одностороннего 95% ДИ должны быть более 80%	Доля всех измерений в пределах $\pm 40\%$ от значений референсного анализатора должна быть определена, и значения нижней границы одностороннего 95% ДИ должны быть более 99%
При показателях глюкозы >10,0 ммоль/л системы иНМГ не должно быть ни одного парного значения на референсном анализаторе с показаниями <3,9 ммоль/л	
Специальные требования к точности трендов	
Доля измерений, соответствующих положительному тренду значений глюкозы иНМГ со скоростью повышения более 0,056 ммоль/л в мин [$+1$ мг/дл в мин] при соответствующем отрицательном тренде референсного анализатора со скоростью снижения, превышающей 0,11 ммоль/л в мин [-2 мг/дл в мин], не должна превышать 1%.	Доля измерений, соответствующих отрицательному тренду значений глюкозы иНМГ со скоростью снижения более 0,056 ммоль/л в мин [-1 мг/дл в мин] при соответствующем положительном тренде референсного анализатора со скоростью повышения более 0,11 ммоль/л в мин [2 мг/дл в мин], не должна превышать 1%.
Таким образом, доля измерений, когда динамика показаний иНМГ соответствует нарастанию концентрации глюкозы, а динамика показаний референсного устройства соответствует снижению концентрации глюкозы, не должна быть более 1%	Доля измерений, когда динамика показаний иНМГ соответствует снижению концентрации глюкозы, а динамика показаний референсного устройства соответствует нарастанию концентрации глюкозы, не должна быть более 1%

Примечание. ДИ — доверительный интервал; иНМГ — интегрируемые системы непрерывного мониторинирования глюкозы.

и диапазоне, соответствующем целевым значениям глюкозы (3,9–10,0 ммоль/л); также должна проводиться оценка точности трендов на соответствие минимально приемлемым значениям.

Специальные требования FDA к предрегистрационной оценке иНМГ включают [27]:

- 1) требования к оценке и валидации дизайна клинического исследования
 - a. Убедительные клинические данные, подтверждающие точность устройства у предполагаемой популяции пациентов.
 - b. Клинические данные должны включать сравнение показаний иНМГ и уровня глюкозы в крови в образцах, собранных параллельно с использованием одобренного FDA метода измерения глюкозы, который является точным и достоверным.
 - c. Клинические данные должны быть получены в ходе клинического исследования, дизайн которого должен в полной мере отражать точность устройства в популяции и условиях предполагаемого использования, в полном диапазоне измерений значений глюкозы.
 - d. Результаты оценки точности должны быть стабильны на протяжении всего периода использования датчика.
 - e. Результаты оценки точности должны соответствовать минимально приемлемым значениям, перечисленным в табл. 2.
 - f. Должна быть продемонстрирована сопоставимая точность в детской и взрослой популяции, в том числе при оценке точности тренда, либо предоставлено клиническое и/или техническое обоснование, почему предоставление таких данных не является обязательным, и данное обоснование должно быть утверждено FDA как приемлемое и надлежащее.
 - g. Должно быть продемонстрировано, что на протяжении заявленного срока службы датчика устройство не допускает клинически значимых пробелов в доступности данных, которые могли бы оказать негативное воздействие на работу любых подключенных цифровых устройств;
- 2) предоставление данных, подтверждающих надежность и безопасность передачи сведений об уровне глюкозы в реальном времени в клинически значимые интервалы времени с датчика иНМГ на устройства, предназначенные для интеграции с датчиком;
- 3) верификация наличия адекватного контроля при производстве устройств для обеспечения соответствия произведенного продукта его эксплуатационным характеристикам;
- 4) предоставление данных, подтверждающих приемлемую точность устройства в присутствии клинически значимых концентраций веществ, которые могут определяться в достаточных концентрациях у предполагаемой для применения иНМГ популяции пациентов, включая вещества эндогенной природы и метаболиты, пищевые добавки и лекарственные препараты, способные оказать влияние на работу датчика;
- 5) предоставление производителем подтверждения о принятии мер, гарантирующих, что датчики, пред-

назначенные для однократного использования, не могут быть использованы повторно или по истечении заявленного срока их службы;

- 6) наличие данных, полученных в ходе кинического исследования с оценкой удобства применения устройства, продемонстрировавших, что предполагаемые пользователи могут безопасно использовать устройство и получать ожидаемую точность его показаний;
- 7) в инструкцию по медицинскому применению устройства должны быть включены показатели точности, полученные в клиническом исследовании, для каждой предполагаемой к использованию популяции пациентов в дополнение к показателям точности для каждой анатомической области установки датчика (рука, ягодица, живот): показатели точности для различных диапазонов уровня глюкозы, информация о точности тренда при его нисходящем и восходящем направлении, данные о частоте эпизодов потери связи с датчиком и их продолжительности, данные об истинных, ложных, пропущенных срабатываниях сигналов тревоги; рекомендации по настройке пороговых уровней, если это применимо.

Вместе с тем следует отметить, что многие рекомендации FDA в отношении требований к оценке и валидации дизайна клинического исследования носят общий характер без должной детализации, в отличие, например, от РОСТ5. Это создает предпосылки не только для расхождения в подходах при проведении клинических исследований, что затруднит сравнение и оценку результатов, но также определяет возможность выбора более благоприятных с точки зрения достижения более высокой точности условий.

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ТОЧНОСТИ НМГ: ПРЕДЛОЖЕНИЯ ЭКСПЕРТНЫХ РАБОЧИХ ГРУПП ВЕЛИКОБРИТАНИИ И ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА

В 2023 г. в Великобритании Pemberton с соавт. проанализировали данные клинических исследований, изучавших точность одобренных к применению НМГ в Великобритании, с позиции соответствия методологии исследований, а также их результатов требованиям FDA, разработанных для иНМГ [14]. В результате проведенного анализа было показано, что многие производители систем НМГ не публикуют данные клинических исследований о точности производимых устройств, а доступные публикации указывают на наличие методологических ошибок в организации дизайна клинических исследований:

- несоответствие популяций пациентов в исследованиях и зарегистрированных показаний к применению по демографическим и клиническим параметрам, отсутствие данных о точности устройства у детей и подростков;
- преобладание пациентов с СД2 в некоторых исследованиях;
- отсутствие результатов по точности устройства в различных диапазонах концентрации глюкозы, в том числе при очень низких или очень высоких концентрациях;
- отсутствие данных о показателях точности в различные периоды работы датчика.

Применение в клинической практике устройств НМГ, декларируемые производителями свойства которых не соответствуют представленным данным клинических исследований, либо устройств НМГ, данные о клинически значимых результатах оценки точности у которых отсутствуют, способно привести к повышению рисков безопасности терапии СД, связанных с применением НМГ, даже несмотря на наличие одобрения к применению со стороны уполномоченных регулирующих органов [14]. Так, в 2022 г. в регионе Кампания в Италии в рамках льготного обеспечения пациентов с СД, получающих сахароснижающую терапию препаратами инсулина, было закуплено устройство НМГ, одобренное к применению в странах Европейского Союза. Несмотря на то, что данная система получила одобрение регулирующих органов для применения у лиц с СД, пациенты и врачи сообщали о неудовлетворительной точности системы при низких и высоких концентрациях глюкозы, что привело к отказу от назначения данного устройства врачами и рекомендации пациентам вернуться к использованию глюкометров для осуществления самоконтроля. Данная ситуация коснулась 20 000 пациентов, получавших инсулинотерапию в регионе Кампания [13].

В результате проведенного анализа рабочая группа предложила внедрение ступенчатого подхода к критической оценке дизайна, результатов и показателей точности систем НМГ в Великобритании, основываясь на принципах, представленных в Руководстве по оценке показателей точности систем НМГ РОСТО5 и критериев минимально приемлемой точности иНМГ, рекомендованных FDA [14, 16, 27].

- На первом шаге алгоритма, предложенного рабочей группой, следует оценивать дизайн исследования и методологические подходы к его проведению, заявленные производителем:
 - ✓ опубликованы ли результаты исследования в рецензируемом научном журнале;
 - ✓ репрезентативна ли выборка пациентов (для систем НМГ, одобренных к применению при СД1, доля пациентов, включенных в исследование точности, с СД2 не должна превышать 2% для педиатрической популяции (<18 лет) и 30% для взрослой популяции пациентов 18 лет и старше);
 - ✓ достаточно ли количество парных измерений для каждой анатомической области предполагаемой установки датчика (более 10 000 для популяции взрослых пациентов и более 2500 для детей и подростков младше 18 лет);
 - ✓ проводилась ли оценка точности в различные периоды работы датчика (начальный, промежуточный и завершающий);
 - ✓ проводились ли нагрузочные пробы с глюкозой или углеводами (прием пищи) и инсулином для стимуляции высокой скорости изменения концентрации глюкозы, а также изучения точности при очень низких и очень высоких значениях;
 - ✓ соответствует ли доля парных измерений, полученных в гипогликемическом и гипергликемическом диапазонах показателям, рекомендованным Руководством РОСТО5 (более 8% измерений в диапазоне с концентрацией глюкозы ниже 4,4 ммоль/л; более 5% измерений в диапазоне с концентрацией глюкозы выше 16,7 ммоль/л).

- На втором шаге рабочая группа рекомендует оценивать, насколько корректно представлены результаты исследования: результаты оценки точности для разных типов пациентов (СД1 и СД2) и разных возрастных групп (дети и взрослые), представлены ли данные о точности в разные периоды работы датчика и в различных допустимых диапазонах отклонений при концентрациях глюкозы, соответствующих гипогликемическому, гипергликемическому и эугликемическому диапазону; представлены ли результаты оценки прецизионности датчиков; проводилась ли оценка времени между активацией датчика и получением первого значения глюкозы.
- В случае, если соблюдены требования, описанные в шагах 1 и 2, авторы считают возможным переход к шагу 3, в рамках которого проводится оценка результатов клинического исследования. На данном этапе проводится оценка соответствия полученных результатов критериям FDA, разработанных для категории иНМГ и представленных в таблице 2.

Внедрение данного ступенчатого подхода будет способствовать более взвешенному выбору устройств НМГ у пациентов с СД, основываясь на принципах доказательной медицины и позиции существующих руководств [14].

Схожий подход по формированию минимальных требований на предрегистрационном этапе к показателям точности систем НМГ для повышения безопасности управления СД был предложен Европейской экспертной рабочей группой, опубликован в 2025 г. и представлен на рисунке 1; при этом критерии минимально приемлемой точности для систем НМГ, одобренных к применению в качестве самостоятельного метода самоконтроля и/или предназначенных для передачи данных об уровне глюкозы на цифровые подключенные устройства, включая автоматизированные системы доставки инсулина, полностью соответствуют критериям FDA, разработанным для категории иНМГ [13, 27].

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ МЕТОДОЛОГИИ И РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТОЧНОСТИ НМГ, ПРЕДЛОЖЕННЫЕ РОССИЙСКОЙ ГРУППОЙ ЭКСПЕРТОВ

На сегодняшний момент в Российской Федерации (РФ) отсутствует единый подход к оценке точности систем НМГ для одобрения их к клиническому применению [17]. Международный опыт свидетельствует о том, что расширение числа зарегистрированных устройств НМГ в отсутствие четких стандартов для их оценки на предрегистрационном и пострегистрационном этапах может привести к повышению рисков безопасности терапии СД, связанных с применением НМГ [13, 14].

1 февраля 2025 г. в Москве состоялось обсуждение вопросов, связанных с точностью применяемых в клинической практике устройств НМГ, а также возможностей, связанных со стандартизацией подходов к оценке точности систем НМГ на предрегистрационном этапе в РФ. В результате обсуждения были предложены рекомендации к оценке дизайна, результатов клинических исследований точности устройств НМГ, а также предложение по минимально приемлемым показателям точности, необходимым для одобрения таких устройств для использования в клинической практике.



Рисунок 1. Минимальные требования к точности систем непрерывного мониторинга глюкозы, предложенные Европейской экспертной рабочей группой [13].

Примечание. НМГ — непрерывное мониторирование глюкозы.

РЕКОМЕНДАЦИИ К ОЦЕНКЕ МЕТОДОЛОГИИ И РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТОЧНОСТИ СИСТЕМ НМГ ДЛЯ УПОЛНОМОЧЕННЫХ РЕГУЛИРУЮЩИХ ОРГАНОВ (ПРЕДРЕГИСТРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА) И ПРАКТИКУЮЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ (ПОСТРЕГИСТРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА)

При оценке результатов исследований точности систем НМГ целесообразно учитывать следующее.

1. Были ли опубликованы методология и результаты клинического исследования оценки точности устройства НМГ в рецензируемом научном журнале?
2. Проводилось ли сравнение показаний устройства НМГ с использованием метода измерения глюкозы, который является более точным и достоверным (например, с лабораторным анализатором)?
3. Предоставлены ли производителем убедительные клинические данные, подтверждающие точность устройства в каждой из групп пациентов, в которых предполагается использование устройства (взрослые пациенты, дети, беременные женщины)? Сопоставимы ли результаты оценки точности во всех представленных группах пациентов?
4. Проводилась ли оценка точности устройства в каждой из предполагаемых анатомических областей установки датчика и предоставлена ли информация о результатах такой оценки?
5. Для систем, предназначенных для применения у лиц с СД1: не превышает ли доля включенных в исследование пациентов с СД2 2% в детской популяции и 30% во взрослой популяции?
6. Представлена и использована соответствующая клиническому применению устройства НМГ методология формирования парных измерений? Достаточно ли число парных измерений было включено в анализ в исследовании: более 10 000 для популяции взрослых пациентов и более 2500 для детей и подростков младше 18 лет?
7. Проводилась ли оценка точности в различные периоды работы датчика (начальный, срединный и конечный)? Сопоставимы ли результаты оценки точности датчика в данные периоды его работы?
8. Проводилась ли оценка точности устройства в полном диапазоне концентраций глюкозы?
9. Проводились ли нагрузочные пробы с глюкозой и инсулином для стимуляции высокой скорости изменения концентрации глюкозы, а также изучения точности устройства при очень низких и очень высоких значениях?
10. Достаточно ли число парных измерений, полученных в гипогликемическом и гипергликемическом диапазонах: более 8% измерений в диапазоне с концентрацией глюкозы ниже 4,4 ммоль/л; более 5% измерений в диапазоне с концентрацией глюкозы выше 16,7 ммоль/л?

11. Соответствует ли устройство минимальным приемлемым критериям точности, представленным в таблице 2, включая результаты оценки точности трендов?
12. Представлены ли данные, подтверждающие надежность и безопасность передачи данных об уровне глюкозы в реальном времени в клинически значимые интервалы времени с датчика НМГ на устройства, предназначенные для интеграции с датчиком?
13. Предоставлено ли производителем подтверждение о принятии мер, гарантирующих, что датчики, предназначенные для однократного использования, не могут быть использованы повторно или по истечении заявленного срока их службы?
14. Проводилась ли оценка точности срабатывания сигналов оповещения устройства НМГ? Предоставлены ли результаты данной оценки?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, единственно приемлемым подходом к повышению безопасности использования устройств НМГ является разработка и внедрение стандартов и руководств, на основании которых уполномоченные регулирующие органы будут принимать решение об одобрении

устройства НМГ для применения на территории нашей страны, а практикующие специалисты будут осуществлять выбор системы НМГ для применения у пациентов. Данные руководства и стандарты целесообразно разрабатывать и внедрять, учитывая международный опыт.

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. Галстян Г.Р. — внесение в рукопись существенной правки, одобрение финальной версии рукописи; Ибрагимова Л.И. — написание статьи; Климонтов В.В. — внесение в рукопись существенной правки, одобрение финальной версии рукописи; Лаптев Д.Н. — написание статьи; Малая И.П. — написание статьи; Петеркова В.А. — внесение в рукопись существенной правки, одобрение финальной версии рукописи; Шестакова Е.А. — написание статьи; Шестакова М.В. — внесение в рукопись существенной правки, одобрение финальной версии рукописи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Leelarathna L, Evans ML, Neupane S, et al. Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022;387(16):1477-1487 doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2205650>
2. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254-2263 doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5)
3. Campbell FM, Murphy NP, Stewart C, et al. Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1294-1301 doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12735>
4. Evans M, Welsh Z, Ellis S, Seibold A. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Ther*. 2020;11(1):83-95. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00720-0>
5. Evans M, Welsh Z, Seibold A. Reductions in HbA1c with Flash Glucose Monitoring Are Sustained for up to 24 Months: A Meta-Analysis of 75 Real-World Observational Studies. *Diabetes Ther*. 2022;13(6):1175-1185. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01253-9>
6. Fokkert M, van Dijk P, Edens M, et al. Improved well-being and decreased disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000809 doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000809>
7. Wright EE, Jr, Kerr MSD, Reyes LJ, et al. Use of Flash Continuous Glucose Monitoring Is Associated With A1C Reduction in People With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin or Noninsulin Therapy. *Diabetes Spectr*. 2021;34(2):184-189 doi: <https://doi.org/10.2337/ds20-0069>
8. Wright EE, Roberts GJ, Chuang JS, et al. Initiating GLP-1 Therapy in Combination with FreeStyle Libre Provides Greater Benefit Compared with GLP-1 Therapy Alone. *Diabetes Technol Ther*. 2024;26(10):754-762. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2024.0015>
9. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1178-1184. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0166>
10. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Демина Е.С., и соавт. 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, Bezlepkin 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>
11. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-1640. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
12. Bailey TS, Alva S. Landscape of Continuous Glucose Monitoring (CGM) and Integrated CGM: Accuracy Considerations. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(5):S5-S11. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0236>
13. Mathieu C, Itrace C, Wilmot EG, et al. Minimum expectations for market authorization of continuous glucose monitoring devices in Europe-‘eCGM’ compliance status. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(3):1025-1031. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.16153>
14. Pemberton JS, Wilmot EG, Barnard-Kelly K, et al. CGM accuracy: Contrasting CE marking with the governmental controls of the USA (FDA) and Australia (TGA): A narrative review. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(4):916-939. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14962>
15. Петеркова В.А., Аметов А.С., Майоров А.Ю., и соавт. Резолюция научно-консультативного совета «Применение технологии непрерывного мониторинга глюкозы с периодическим сканированием в достижении гликемического контроля» // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — № 2. — С. 185-192. [Peterkova VA, Ametov AS, Mayorov AY, et al. The Scientific Advisory board resolution: Implementation of intermittently scanned Continuous Glucose monitoring in clinical practice to improve glycemic control. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):185-192. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM12753>
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Metrics for Continuous Interstitial Glucose Monitoring (CLSI Guideline POCT05). 2nd ed. Wayne, PA: CLSI; 2020

17. Момыналиев К.Т., Прокопьев М.В., Иванов И.В. О стандартизации и оценке систем непрерывного мониторинга уровня глюкозы. Эталон // *Стандартные образцы*. — 2023. — Т. 19. — № 5. — С. 113-125. [Momynaliev KT, Prokopyev MV, Ivanov IV. On Standardization and Evaluation of Continuous Glucose Monitoring Systems. Measurement Standards. *Reference Materials*. 2023;19(5):113-125. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-5-113-125>
18. Aijan RA, Cummings MH, Jennings P, et al. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: Implications for clinical practice. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(3):175-184 doi: <https://doi.org/10.1177/1479164118756240>
19. Vigersky RA, Shin J. The Myth of MARD (Mean Absolute Relative Difference): Limitations of MARD in the Clinical Assessment of Continuous Glucose Monitoring Data. *Diabetes Technol Ther*. 2024;26(S3):38-44. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2023.0435>
20. Zhu J, Volkenev LK, Laffel LM. Distinct Patterns of Daily Glucose Variability by Pubertal Status in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(1):22-28 doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0083>
21. Heinemann L, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, et al. Benefits and Limitations of MARD as a Performance Parameter for Continuous Glucose Monitoring in the Interstitial Space. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(1):135-150 doi: <https://doi.org/10.1177/1932296819855670>
22. Klonoff DC, Gabbay M, Moon SJ, Wilmut EG. Importance of FDA-Integrated Continuous Glucose Monitors to Ensure Accuracy of Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2024;19322968241250357 doi: <https://doi.org/10.1177/19322968241250357>
23. Freckmann G, Eichenlaub M, Waldenmaier D, et al. Clinical Performance Evaluation of Continuous Glucose Monitoring Systems: A Scoping Review and Recommendations for Reporting. *J Diabetes Sci Technol*. 2023;17(6):1506-1526 doi: <https://doi.org/10.1177/19322968231190941>
24. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых (2022 г). Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/286_2 [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AY, et al. Klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 1 tipa u vzroslykh (2022 g). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/286_2 (In Russ.)]
25. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых (2022 г). Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2 [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AY, et al. Klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 2 tipa u vzroslykh (2022 g). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2 (In Russ.)]
26. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей (2022). Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/287_3 [Peterkova VA, Shestakova MV, Bezlepikina OB, et al. Klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 1 tipa u detei (2022). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/287_3 (In Russ.)]
27. Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. Classification of the integrated continuous glucose monitoring system. Federal register February 18, 2022 [accessed 28 Feb 2025]. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2022/02/18/2022-03504/medical-devices-clinicalchemistry-and-clinical-toxicology-devices-classification-of-the-integrated>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [**Marina V. Shestakova**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@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

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

Ибрагимов Людмила Ибрагимовна, к.м.н. [Liudmila I. Ibragimova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>; eLibrary SPIN: 5013-8222; e-mail: ibragimovaljudmila@gmail.com

Климонт Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор [Vadim V. Klimontov, MD, PhD, Professor]; 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

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

Малая Ирина Павловна, к.м.н. [Irina P. Malaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5964-5725>; Researcher ID: AAO-8351-2021; Scopus Author ID: 57218705086; eLibrary SPIN: 7839-8835; e-mail: malaya.irina@endocrincentr.ru

Шестакова Екатерина Алексеевна, д.м.н. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: katiashestakova@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Петеркова В.А., Галстян Г.Р., Ибрагимов Л.И., Климонт В.В., Лаптев Д.Н., Малая И.П., Шестакова Е.А. Иллюзия точности: критический анализ методов оценки качества систем непрерывного мониторинга глюкозы // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 231-239. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13329>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Peterkova VA, Galstyan GR, Ibragimova LI, Klimontov VV, Laptev DN, Malaya IP, Shestakova EA. The illusion of accuracy: a critical analysis of continuous glucose monitoring systems quality assessment methods. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):231-239. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13329>

Директор ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии
им. академика И.И. Дедова – 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» им. академика И.И. Дедова 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»
им. академика И.И. Дедова
Минздрава России – д.м.н., проф., акад. РАН
Шестакова Марина Владимировна



Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

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



Отделение диабетической стопы

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



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

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

на опережение!

117292, Москва,
ул. Дмитрия Ульянова, 11
м. Академическая
+7495 500-00-90
www.endocrincentr.ru

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» 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.



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

© Т.С. Паневин^{1,2*}, А.А. Неупокоева¹, Т.В. Коротаева¹

¹Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

²Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

Псориатический артрит (ПсА) и псориаз (ПсО) часто ассоциируются с метаболическими нарушениями, включая ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет (СД), и сердечно-сосудистыми заболеваниями (КВЗ). Считают, что ожирение, СД, ПсО и ПсА имеют сходные иммунопатогенетические механизмы. Хроническое воспаление тесно ассоциируется не только с развитием ПсО и ПсА, но и с формированием инсулинорезистентности и развитием СД. У больных СД, как и при ПсО и ПсА, повышены острофазовые показатели и провоспалительные цитокины, включая С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины 1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6), которые независимо от наличия ожирения ассоциируются с развитием инсулинорезистентности. При ПсА и ПсО использование ингибиторов ФНО- α повышает чувствительность к инсулину и снижает инсулинорезистентность. Показано, что ингибитор ИЛ-12/23 устекинумаб замедляет развитие СД 1 типа у больных ПсО. Учитывая высокую распространенность СД при ПсА и ПсО, следует проводить скрининг для выявления заболевания. При выборе терапии пациентам с ПсА, ПсО в сочетании с СД 2 типа следует учитывать возможность некоторых лекарственных препаратов улучшать состояние углеводного обмена, а также использовать при необходимости сахароснижающие препараты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; ожирение; псориаз; псориатический артрит; устекинумаб.

DIABETES MELLITUS AND PSORIATIC ARTHRITIS

© Taras S. Panevin^{1,2*}, Anastasia A. Neupokoeva¹, Tatiana V. Korotaeva¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis (PsO) are often associated with metabolic disorders including obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus (DM) and cardiovascular diseases (CVD). It is believed that obesity, DM, PsO and PsA have similar immunopathogenetic mechanisms. Chronic inflammation is closely associated not only with the development of PsO and PsA, but also with the formation of insulin resistance and the development of DM. In patients with DM, as well as with PsO and PsA, acute phase indices and proinflammatory cytokines are increased, including C-reactive protein, tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukins 1 and 6 (IL-1 and IL-6), which, regardless of the presence of obesity, are associated with the development of insulin resistance. In PsA and PsO, the use of TNF- α inhibitors increases insulin sensitivity and reduces insulin resistance. It has been shown that the IL-12/23 inhibitor Ustekinumab slows down the development of type 1 diabetes in patients with PsO. Given the high prevalence of diabetes in PsA and PsO, screening should be performed to detect the disease. When choosing therapy for patients with PsA, PsO in combination with type 2 diabetes, the ability of some drugs to improve carbohydrate metabolism should be taken into account, as well as the use of hypoglycemic drugs if necessary.

KEYWORDS: diabetes mellitus; obesity; psoriasis; psoriatic arthritis; ustekinumab.

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое иммуно-опосредованное воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА) с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое развивается у 1/3 больных псориазом (ПсО) [1]. Одной из актуальных проблем для пациентов с ПсО и ПсА является высокая частота метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются лидирующей причиной повышенного риска смертности этих больных. Взаимосвязь между избыточной массой тела, псориазом и ПсА изучалась в различных аспектах. Так, по данным крупного когортного наблюдения, среди 114 868 пациентов с ПсО и массой тела более 90 кг

на момент постановки диагноза ПсО и через год течения болезни риск развития ПсА был увеличен на 23–29% [2]. В швейцарском исследовании пациентов с ПсА, наблюдавшихся с 2007 по 2017 гг. ($n=1245$), показана большая частота избыточной массы тела и ожирения по сравнению с общей популяцией [3].

Ожирение является известным фактором риска развития сахарного диабета 2 типа (СД2) — заболевания, ассоциированного с нарушением чувствительности к инсулину, сопровождающегося инсулиновой недостаточностью или без нее, основным проявлением которого является гипергликемия [4]. В недавнем исследовании на основе отечественного регистра 956 пациентов с ПсА

показана высокая частота ожирения среди пациентов как мужского, так и женского пола (21,2–37,6%), в то время как частота СД2 составляла 4,9–9,0% [5]. А в более раннем исследовании, на основе того же регистра среди 614 пациентов, показано, что при наличии ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) частота СД2 достигала 14% [6]. В целом, по результатам различных исследований, в зависимости от популяции, частота СД любого типа при ПсА может достигать 20% [7]. Метаанализ 44 исследований показал повышенный риск развития СД2 у пациентов с псориатической болезнью (ОШ 1,76 (95% ДИ 1,59–1,96), и этот риск увеличивается при тяжелом течении псориаза (ОШ 2,10 (95% ДИ 1,73–2,55), а также при наличии ПсА (ОШ 2,18 (95% ДИ 1,36–3,50) [8]. В исследовании среди 1305 пациентов с ПсА был показан на 43% более высокий риск развития СД в сравнении с общей популяцией, а большее число болезненных суставов и повышенный уровень СОЭ были значимыми предикторами его развития (ОР 1,53, 95% ДИ 1,08–2,18, $p=0,02$) и (ОР 1,21, 95% ДИ 1,03–1,41, $p=0,02$) соответственно [9]. Следует отметить, что из всех иммуновоспалительных заболеваний суставов ПсА является наиболее «уязвимым» в отношении метаболических нарушений. Так, пациенты с ПсА чаще страдают нарушением гликемии натощак в сравнении с пациентами с ревматоидным артритом (30% vs 16%) [10]. Частота развития СД при ПсА также выше в сравнении с пациентами с ревматоидным артритом [11]. У большинства пациентов с ПсА (90–95%) преобладает СД2 [12]. Кроме того, отмечено, что у женщин с ПсА СД2 встречается чаще, чем у мужчин [13]. Риск развития диабета при ПсА может быть повышен из-за системного воспалительного процесса, связанного как с поражением кожи, так и суставов [14]. Показана роль возраста дебюта псориаза на риск развития СД. У пациентов с поздним дебютом псориаза (после 40 лет) и ПсА отмечалось восьмикратное увеличение риска СД (ОШ 8,2 (95% ДИ 1,9–12,4)) [15]. Отсутствие своевременной инициации сахароснижающей терапии, а также недостижение индивидуальных целевых показателей гликемии может приводить к развитию макро- и микро-сосудистых осложнений, ухудшающих жизненный прогноз [16].

Таким образом, вышеуказанные данные могут говорить об актуальности изучения СД при псориатической болезни. Целью настоящего описательного обзора является анализ исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов, связывающего два данных заболевания, а также влияния терапии ПсА на СД2 и наоборот.

ОБЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Одним из возможных общих патогенетических механизмов развития СД2 и ПсА является наличие хронического воспаления, сопровождающегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкины 1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6) [17]. С другой стороны, недавние результаты некоторых исследований говорят и о вовлеченности в патогенез ожирения и СД2 ИЛ-17 и ИЛ-23, играющих важную роль в патогенезе ПсА [18–20]. Хроническое

системное воспаление индуцирует эндотелиальную дисфункцию, увеличивает инсулинорезистентность и может нарушать метаболизм глюкозы [21]. Возможным общим патогенетическим путем может быть изменение уровня адипокинов, в частности адипонектина и оментина, секретируемых жировой тканью. Адипонектин обладает противовоспалительными и инсулинсенбилизирующим эффектами, а его секреция снижается под действием провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6) [22]. Снижение адипонектина отмечается и при ПсА [23], а терапия моноклональными антителами к ФНО- α сопровождается повышением его уровня [24]. Оментин вырабатывается сальником и эпикардальным жиром, а при псориазе и метаболическом синдроме уровень данного адипокина снижается и предшествует развитию СД.

Как при СД2, так и ПсА происходит ингибирование фосфатидилинозитол-3-киназы (PI-3) и митоген-активируемой протеинкиназы (MAP) [25]. Путь PI-3-киназы иницируется фосфорилированием тирозина и приводит к активации эффекторных молекул, которые опосредуют метаболический ответ на инсулин, включая, в частности, транслокацию транспортера глюкозы 4 (GLUT4) на мембрану. С другой стороны, MAP-киназный путь начинается с фосфорилирования Shc, Grb2/Sos и Ras и приводит к активации внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK-1 и 2), регулирующей митогенный и провоспалительный ответы, опосредованные инсулином. Избыток ФНО- α ингибирует активность PI-3 и MAP-киназы [26], что приводит к подавлению экспрессии GLUT4 за счет ингибирования аутофосфорилирования инсулинового рецептора [27].

ФНО- α также является регулятором синтеза глюкокортикоидов за счет повышения уровня 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы-1 (11 β -HSD-1), превращающей менее активный кортизон в кортизол, что приводит к гипергликемии путем активации глюконеогенеза в печени и снижения транслокации GLUT4 на клеточную мембрану, усугубляя инсулинорезистентность. Лечение ингибиторами ФНО- α может приводить к снижению активности 11 β -HSD1, в результате чего снижается уровень кортизола [28].

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Выбор лечения ПсА имеет важное значение и с точки зрения влияния на углеводный обмен, поскольку, помимо основного противоревматического эффекта, возможно влияние на инсулинорезистентность и уровень глюкозы. Международные рекомендации по лечению ПсА, предложенные Европейской антиревматической лигой (EULAR) и Группой по исследованию и оценке ПсО и ПсА (GRAPPA), предусматривают применение противоревматических препаратов с различными механизмами действия (см. таб. 1) [29].

Глюкокортикоиды (ГК). Несмотря на то, что пероральное применение ГК не включено ни в одно руководство по лечению ПсА, их применение в реальной клинической практике по-прежнему нередко [30]. ГК действуют на множество путей, включая функцию

β-клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность, активируя глюконеогенез и снижая чувствительность к инсулину даже в низких дозах [31]. Наиболее высок риск развития ГК-ассоциированных нарушений углеводного обмена у лиц старшего возраста [32].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Могут быть использованы в качестве монотерапии у пациентов с изолированным псориатическим спондилитом, а также в качестве дополнительной терапии при любой форме ПСА. НПВП имеют противовоспалительный эффект, в том числе на островки поджелудочной железы, снижают метаболический клиренс инсулина и печеночную резистентность к инсулину, поэтому их влияние на углеводный обмен является, как минимум, нейтральным. Однако следует помнить о негативных эффектах НПВП в отношении сердечно-сосудистой системы, заболевания которой часто встречаются при СД2 [33].

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Применение **метотрексата** у пациентов с ПСА, вероятно, не оказывает влияния на углеводный обмен [34]. В ретроспективном когортном исследовании с участием 84 989 пациентов было отмечено даже снижение относительного риска развития СД2 на 65% у пациентов с ПСО или ПСА, что может говорить как о возможном положительном влиянии метотрексата на снижение риска развития СД, так и о том, что его эффективное применение, сопровождаемое снижением активности ПСА, может приводить к ингибированию патогенетических механизмов, участвующих в развитии СД2 [35]. Применение **лефлуномида** и **сульфасалазина** при ПСА также не сопровождалось негативным влиянием на углеводный обмен [36–37].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Влияние **ингибиторов ФНО-α** на углеводный обмен продолжает изучаться. С одной стороны, отмечен нейтральный эффект при применении адалимумаба, инфликсимаба и этанерцепта у пациентов с ПСО и ПСА до 6 месяцев [38]. С другой стороны, у пациентов с ПСО, получавших ингибиторы ФНО-α, наблюдался более низкий риск развития СД по сравнению с получавшими БПВП (0,62; 95% ДИ 0,42–0,91), что может говорить, как о влиянии самих препаратов, так и значимости достижения низкой активности ПСО, которое более вероятно при применении ГИБП [39]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют предполагать наличие положительного влияния ингибиторов ФНО-α на углеводный обмен. Интересно отметить, что применение препаратов данной группы может быть ослаблено у пациентов с избыточной массой тела, а также способствовать набору веса примерно у 20% пациентов, что может быть связано нейтрализацией регулирующего влияния ФНО-α на дальнейший набор жировой массы [18]. Терапия **ингибиторами ИЛ-17** также может сопровождаться увеличением чувствительности к инсулину, в том числе за счёт опосредованного снижения уровня ФНО-α, а также повышения содержания адипонектина. Однако в исследованиях среди пациентов, получавших иксекизумаб и секукинумаб не было показано значимых различий на фоне применения по уровню глюкозы крови натощак [40–41]. Влияние **интерлейкинов 12 и 23** в настоящее время требует уточнения. Ранее была отмечена взаимосвязь в патогене-

зе СД и повышенных уровней ИЛ-23, который, как предполагается, вызывает окислительный стресс в β-клетках с нарушением образования и выделения инсулина [42]. В настоящее время отсутствуют исследования влияния ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба на течение СД, однако наличие сопутствующего ожирения и СД2 не приводит к снижению эффективности ингибиторов ИЛ-23 [43].

Апремиласт классифицируется как «малая молекула» и относится к ингибиторам фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4). Данный фермент регулирует внутриклеточное содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который иницирует, в том числе, основные пути синтеза провоспалительных цитокинов, а также различные метаболические пути. ФДЭ-4 экспрессируются и в β-клетках поджелудочной железы, предположительно, регулируя продукцию инсулина [44]. Исследования, проведенные на пациентах с ПСО и ПСА, получавших апремиласт, показали нейтральное влияние на показатели углеводного обмена [45]. В post-hoc анализах 3 клинических исследований применения апремиласта (ESTEEM, PALACE и LIBERATE) было показано даже снижение уровня гликированного гемоглобина через 16 нед лечения [46].

Блокаторы JAK-киназ. Основные результаты по данной группе препаратов представлены для тофацитиниба. Post-hoc анализ 3 фазы исследования OPAL применения тофацитиниба у пациентов с ПСА показал сопоставимую эффективность при наличии и отсутствии метаболического синдрома, а также отсутствие влияния на уровень глюкозы и липидного профиля [47]. В исследованиях по данному вопросу среди пациентов с ревматоидным артритом было показано снижение индекса инсулинорезистентности HOMA2-IR на фоне приема тофацитиниба, а также тренд к снижению уровня гликированного гемоглобина ($p=0,077$) [48]. Таким образом, первые результаты имеют позитивный характер, однако необходимо дальнейшее изучение данного вопроса (табл. 1).

ВЛИЯНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА ПСОРИАТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

На сегодняшний день существует ряд исследований, касающихся влияния отдельных групп препаратов для лечения СД2 на псориатическую болезнь. Большинство работ посвящено влиянию метформина, тиазолидиндионов, глиптинов, а также агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Метформин используется в качестве сахароснижающего препарата первой линии для лечения СД2 и имеет дополнительные благоприятные эффекты, такие как улучшение липидного профиля, снижение уровня мочевой кислоты и сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2 [49–50]. Возможный противовоспалительный эффект метформина основан на его основном механизме действия. Ингибируя один из комплексов «дыхательной цепи» переноса электронов, метформин создает избыток аденозинмонофосфата (АМФ), что приводит к активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК). Активация АМРК приводит к развитию множества эффектов, в числе которых — ингибирование провоспалительного пути mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих

Таблица 1. Влияние системных методов лечения псориатического артрита на уровень глюкозы в сыворотке крови и/или чувствительность к инсулину, а также массу тела (адаптировано по [7] и [18])

Группа препаратов	Влияние на глюкозу и инсулинорезистентность	Влияние на массу тела
Глюкокортикоиды	Ухудшают	Увеличивают
Метотрексат	Нейтральное	Нейтральное
НПВП	Нейтральное/Улучшает	Нейтральное
Лефлуномид	Нейтральное	Нейтральное
Сульфасалазин	Нейтральное	Нейтральное
Ингибиторы ФНО-α	Нейтральное/Улучшают	Могут увеличивать. Эффективность у пациентов с ожирением снижена
Анти-ИЛ12/23	Нейтральное	Нейтральное. У пациентов с ожирением может потребоваться более высокая доза
Анти-ИЛ17	Нейтральное	Нейтральное
Апремиласт	Нейтральное/Улучшает	Положительное
Ингибиторы JAK-киназ	Нейтральное	Нейтральное/Положительное?

Примечание: НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ИЛ — интерлейкин; ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа; JAK-киназы — Янус-киназы.

(mammalian Target Of Rapamycin)). Активация AMPK не только дезактивирует индуцируемую синтазу оксида азота (iNOS), дендритные клетки, Т-клетки и моноциты/макрофаги, но также стимулирует образование ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β (ТФР-β), что приводит к противовоспалительным эффектам [51]. Кроме того, происходит снижение и других провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1β, ФНО-α и интерферон-γ [52]. В кератиноцитах показан схожий противовоспалительный эффект при применении метформина [53].

Влияние метформина на ПсО показано в метаанализе трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациентов с метаболическим синдромом; общий размер выборки составил 148 пациентов с псориазом. Применение метформина увеличивало шанс снижения индекса PASI на 75% (ОШ 22,0; 95% ДИ 2,12–228,5; $p=0,01$) [54–55]. В исследовании среди 21 пациента, получавшего метформин (1000 мг/сут), и 16 пациентов, получавших пиоглитазон (30 мг/сут) на протяжении 12 недель, отмечено значимое улучшение индекса PASI, а также процент пациентов, достигших PASI75 в сравнении с группой плацебо для обоих препаратов [54]. В другом исследовании, где сравнивались пациенты с ПсО, получавшие на протяжении 12 недель терапию метотрексатом и метформином 500 мг/сут ($n=35$) в сравнении с группой только на метотрексате ($n=31$), в группе «комбинированной терапии» отмечено значимо большее улучшение по индексу PASI [56]. В наблюдательном 17-летнем исследовании среди 5520 пациентов, принимавших метформин, показан высокий профиль безопасности метформина у пациентов с псориазом, что отражалось в отсутствии значимых различий в отношении риска смертности от всех причин, утяжеления псориаза и госпитализаций по поводу псориаза [57].

Пиоглитазон является агонистом рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-γ) и относится к группе тиазолидиндионов (ТДД), для которых ранее были описаны дополнительные противовоспалительный и противоопухолевый эффекты [58],

а активация PPAR-γ в кератиноцитах приводит к ингибированию их пролиферации [59]. Метаанализ 27 исследований применения ТДД при ПсО показал значимое снижение индекса PASI в сравнении с плацебо (−4,24; 95% ДИ от −5,35 до −3,12) [60]. В другом метаанализе 6 рандомизированных контролируемых исследований показано, что применение пиоглитазона в качестве монотерапии либо в комбинации с другими сахароснижающими препаратами в сравнении с плацебо значимо увеличивало шанс достижения индекса PASI75 у пациентов с псориазом [61]. В небольшом проспективном исследовании среди 10 пациентов с активным ПсА применение пиоглитазона в дозе 60 мг/сут (что, однако, в 4 раза превышает максимально используемую дозу при СД2 в 15 мг/сут) в течение 12 нед сопровождалось значимым снижением числа болезненных и припухших суставов с 12,0 [8,0; 18,0] до 4,0 [2,0; 10,0] и с 5,0 [4,0; 8,0] до 2,0 [1,0; 7,0] соответственно [62].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП4). Дипептидилпептидаза-4, помимо почек, где она способствует распаду глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозависимого инсулиноотропного пептида, представлена и в иммунной системе, в частности, в Т-лимфоцитах, натуральных киллерах и моноцитах [63]. Показано, что терапия ИДПП4 ситаглиптином (100 мг/сут в течение 6 недель) сопровождалась снижением уровней С-реактивного белка, ИЛ-6 и ИЛ-18 [64]. Кроме того, ДПП4 экспрессируется в кератиноцитах и, таким образом, может быть также вовлечена в отдельные патогенетические механизмы поддержания воспаления при ПсО [65], а ингибирование ДПП4 может подавлять пролиферацию кератиноцитов [66]. Представлены несколько клинических случаев положительного влияния инициации терапии ситаглиптином и тенеглиптином на ПсО [67–68]. В небольшом рандомизированном исследовании среди 20 пациентов с ПсО, 9 из которых принимали ситаглиптин, а оставшиеся 11 — гликлазид, не отмечено значимой динамики по индексу PASI в подгруппе ситаглиптина [69].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АрГПП-1). Глюкагоноподобный пептид-1 относится к гормонам желудочно-кишечного тракта — инкретинам и продуцируется L-клетками кишечника в ответ на пищевые и воспалительные стимулы, а также в нейронах ядра одиночного тракта ствола мозга. Эффекты ГПП-1 при взаимодействии с мембранным рецептором реализуются через систему G-белка с увеличением образования цАМФ, а также высвобождением кальция, что приводит к активации путей передачи сигналов PKA, Ерас-2, фосфолипазы C и ERK1/2 [70]. Потенциальные экстрапанкреатические механизмы влияния АрГПП-1 на воспаление, как предполагается, могут быть связаны с активацией AMPK, NF- κ B, влиянием на T-клеточное звено, в частности инвариантных натуральных T-киллеров, а также влиянием на продукцию ИЛ-17 [71]. Интересно также, что экспрессия рецептора к ГПП-1 была выявлена в клетках псориазных бляшек у человека, но не в культуре здоровых кератиноцитов [72].

На сегодняшний день большинство работ посвящено влиянию именно лираглутида на течение и активность ПсО. В одном из исследований при применении лираглутида отмечено снижение числа T-клеток в коже и экспрессии ИЛ-17 в псориазных бляшках [73]. В исследовании Ahern T. и соавт. на фоне терапии лираглутидом отмечено увеличение доли циркулирующих инвариантных натуральных T-киллеров среди всей популяции T-лимфоцитов с 0,13 до 0,4% ($p=0,03$) [74].

В метаанализе 4 исследований, суммарно включавших 32 пациента, получавших лираглутид (от 8 до 16 недель), страдавших СД2 или нарушением толерантности к глюкозе, было показано значимое снижение индекса тяжести и распространенности ПсО PASI (-4,3, 95% ДИ от -7,6 до -1,05, $p=0,01$) и глюкозы натощак (-0,34, 95% ДИ от -0,68 до -0,01, $p=0,048$) после проведения лечения, однако не было получено значимых различий по IMT, дерматологическому индексу качества жизни DLQI и уровню гликированного гемоглобина [75].

Существует несколько публикаций, описывающих влияние другого АрГПП-1 — семаглутида — на ПсО. Так, описан клинический эффект в отношении ПсО при применении семаглутида у пациента 73 лет с сопутствующим ожирением и СД2 [76]. Через 10 мес терапии отмечено снижение индекса PASI на 92% в сравнении с исходным значением (33,2 балла). В другом описании клинического случая женщины 50 лет с СД2, абдоминальным ожирением и ПсО, помимо снижения индекса PASI, терапия семаглутидом в течение 10 мес сопровождалась улучшением показателей плотности эпикардальной и перикардиальной жировой ткани [77]. В рандомизированном исследовании среди 31 пациента с ПсО, СД2 и ожирением, исходно получавшего метформин, было показано, что в подгруппе, в которой был добавлен к терапии семаглутид со стандартной титрацией дозы до 1,0 мг/нед ($n = 15$), через 12 нед терапии на фоне значимого снижения IMT отмечалось значимое улучшение индекса PASI с 21 до 10 ($p=0,002$), а также DLQI с 14 до 4 ($p=0,002$). Однако значимое снижение IMT, а также PASI и DLQI через 12 нед было показано и в группе сравнения [78], что актуализирует вопрос о том, что непосредственно влияет на показатели активности ПсО — снижение массы тела или плейотропные эффекты АрГПП-1. На момент написания

обзора не было найдено исследований влияния агониста рецепторов ГПП-1 и ГИП тирзепатида на псориазическую болезнь.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2), помимо сахароснижающего, имеют большое количество плейотропных эффектов и широко используются в эндокринологии, кардиологии и нефрологии. В экспериментах на псориазической модели у мышей локальное применение дапаглифлозина сопровождалось снижением экспрессии ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-17 и ИЛ-37 [79]. Описан клинический случай развития ПсО у 76-летнего пациента на фоне инициации терапии дапаглифлозином [80]. В другом, сравнительном исследовании применение иНГЛТ2 в сравнении с иДПП4 показало более высокий риск развития ПсО (ОР 1,08; 95% ДИ 1,03–1,13) [81]. Однако в крупном ретроспективном исследовании пациентов из национальной базы Тайваня применение иНГЛТ2 не сопровождалось значимым изменением риска развития ПсО (ОР 1,24; 95% ДИ 0,95–1,64) [82]. Таким образом, имеющиеся результаты носят неоднозначный характер. Необходимо дальнейшее проведение исследований в отношении влияния применения иНГЛТ2 на псориазическую болезнь.

Результатов исследований в отношении влияния на ПсО со стороны еще одной группы сахароснижающих препаратов — производных сульфонилмочевины, несмотря на их длительный период применения, найдено не было.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Потенциальная взаимосвязь ПсА и СД1 в настоящее время продолжает изучаться. Оба заболевания имеют аутоиммунное происхождение и могут рассматриваться в рамках концепции аутоиммунного полигландулярного синдрома 3D типа или множественного аутоиммунного синдрома [83]. Имеются данные о возможной генетической взаимосвязи двух заболеваний. Так, полиморфизм гена *RTPN22*, кодирующего синтез тирозинфосфатазы в лимфоидной ткани, ассоциирован с повышенным риском развития как ПсА, так и СД1 [84–85]. Однако повышенную частоту СД1 в популяции пациентов с ПсА еще предстоит доказать или опровергнуть. Так, в исследовании среди 408 пациентов с ПсА частота СД1 (0,5%) была сопоставима с группой контроля ($p=0,14$) [86]. Следует понимать, что, учитывая повышенную частоту СД2 среди пациентов с ПсА, возможна и более высокая в сравнении с общей популяцией доля пациентов с латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA), который на этапах развития может быть «компенсирован» пероральной сахароснижающей терапией и неправильно диагностироваться как СД2.

Помимо возможных генетических маркеров, общим может быть негативное влияние провоспалительных цитокинов, уровень которых повышен при ПсА. Так, в итальянском исследовании среди 29 пациентов с СД1 выявлены более высокие уровни ФНО- α , ИЛ-17 и ИЛ-23, а также ИЛ-1 β в сравнении с группой контроля, а также у пациентов с недостижением эугликемии [87]. Повышенный уровень данных цитокинов, возможно, оказывает стимулирующее влияние на разрушение β -клеток

поджелудочной железы, хотя основным механизмом, безусловно является активация CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов [88]. Негативное влияние ИЛ-1 β и ФНО- α на β -клетки поджелудочной железы у пациентов с СД1 показано по данным исследований [89], а уровень ИЛ-17 особенно высок в дебюте СД1 [90].

В настоящее время продолжают исследования, направленные на поиск препаратов для профилактики СД1 у пациентов группы высокого риска. Первым зарегистрированным препаратом является теплизумаб — моноклональное антитело к CD3, которое замедляет время до начала инсулинотерапии у пациентов с нарушенным углеводным обменом при наличии специфических антител, характерных для СД1 [91]. В свою очередь, первым препаратом, ранее зарегистрированным для лечения ПсО, у которого было выявлено положительное влияние на СД1, было моноклональное антитело к CD8+ и CD4+ алефацепт (исследование T1DAL) [92]. Другим генно-инженерным биологическим препаратом, применяемым для лечения ПсА, в отношении которого изучаются потенциальные положительные эффекты для СД1, является устекинумаб — моноклональное антитело к ИЛ 12/23 (исследование USTEK1D) [93]. По данным предварительных результатов, в плацебо-контролируемом исследовании среди 72 детей в возрасте 12–18 лет, с недавно установленным диагнозом СД1 (2/3 из которых получали устекинумаб на 0, 4, 12, 20, 28, 36 и 44 недели в дозе 2 мг/кг при весе ≤ 40 кг или 90 мг при массе тела >40 кг), показан более на 49% высокий уровень стимулированного С-пептида в сравнении с группой плацебо ($p=0,02$). Сохранение уровня С-пептида коррелировало со снижением числа Т-хелперов, уровней ИЛ-17А и гамма-интерферона, ИЛ-2, а также гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора [94]. Влияние устекинумаба непосредственно на показатели гликемии продолжает изучаться. ИЛ-12 способствует дифференцировке нативных Т-лимфоцитов в Th1-фенотип, вовлеченный в патогенез как СД1,

так и псориатической болезни, а ИЛ-23 стимулирует дифференцировку в Th17 фенотип, который также участвует в развитии обоих заболеваний [95].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные говорят о высокой частоте СД в целом и метаболических нарушениях у пациентов с ПсА, что может быть обусловлено общими патогенетическими механизмами. Выбор препарата как для лечения ПсА, так и СД2, может оказывать дополнительное положительное влияние. Вовлеченность основных цитокинов, участвующих в патогенезе ПсА, ПсО и СД, обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований для изучения влияния ГИБП различных механизмов действия на риск развития СД у этой категории больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой № 125020501435-8 «Эволюция аксиальных спондилоартритов на основе комплексного динамического изучения молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинко-визуализационных факторов прогрессирования заболевания, качества жизни, коморбидности и таргетной инновационной терапии».

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

Участие авторов. Паневин Т.С. — концепция, написание статьи; Неупокоева А.А. — анализ данных, написание статьи; Коротаева Т.В. — концепция статьи, написание статьи, внесение существенной правки. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-70. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505557>
2. Merola JF, Tian H, Patil D, Richardson C, Scott A, Chen YH, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis stratified by psoriasis disease severity: Retrospective analysis of an electronic health records database in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(4):748-757. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.09.019>
3. Stirnimann M, Maul JT, Vallejo-Yagüe E, Burden AM, Moeller B, Nissen MJ, et al. OP0064 Obesity in psoriatic arthritis is increasingly affecting men and appears less dependent of socioeconomic status than in the general population. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:44. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.3678>
4. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus-An Overview. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1882. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25031882>
5. Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., и др. Клинико-инструментальная характеристика псориатического артрита у мужчин и женщин. Данные когортного наблюдательного исследования // Терапевтический архив. — 2024. — Т. 96. — №5. — С. 479-485. [Korsakova YL, Korotaeva TV, Loginova EL, et al. Clinical and instrumental characteristics of psoriatic arthritis in men and women. Data from a cohort observational study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(5):479-485 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.202703>
6. Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Василенко Е.А., и др. Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориатическим артритом: данные Общероссийского регистра // Терапевтический архив. — 2021. — Т. 93. — № 5. — С. 573–580 [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EL, Gubar EE, Vasilenko EA, et al. The relationship between obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in psoriatic arthritis patients: data from the Russian register. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021; 93 (5): 573–580 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200>
7. Dal Bello G, Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Psoriatic Arthritis and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020;7(2):271-285. doi: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00206-7>
8. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, González-Lara L, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):783-793. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.12473>
9. Eder L, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The Risk of Developing Diabetes Mellitus in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study. *J Rheumatol*. 2017;44(3):286-291. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.160861>
10. Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):195-202. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20363>

11. Dubreuil M, Rho YH, Man A, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):346-352. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker343>
12. Shah K, Paris M, Mellars L, Changolkar A, Mease PJ. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3(2):e000588. doi: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000588>
13. Dreier J, Freud T, Cohen AD. Psoriatic arthritis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *Dermatol Res Pract*. 2013;2013:580404. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/580404>
14. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):552-556. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker349>
15. Queiro R, Lorenzo A, Pardo E, Brandy A, Coto P, Ballina J. Prevalence and type II diabetes-associated factors in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(4):1059-1064. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4042-1>
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и 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>
17. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М., Шестакова М.В. Сигнальные пути гибели β -клеток при сахарном диабете 2 типа: роль врожденного иммунитета // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 174-184 [Kalmykova ZA, Kononenko IV, Smirnova OM, Shestakova MV. Signaling pathways of β -cell death in type 2 diabetes mellitus: the role of innate immunity. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):174-184 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10242>
18. Scala E, Mercurio L, Albanesi C, Madonna S. The Intersection of the Pathogenic Processes Underlying Psoriasis and the Comorbid Condition of Obesity. *Life (Basel)*. 2024;14(6):733. doi: <https://doi.org/10.3390/life14060733>
19. Al-Hashemi WKH, Taha GI, Aldhafer ZA, Mutlak SS. Interleukin 23 and HSV in diabetic and non-diabetic obese females. *Biochemical & Cellular Archives*. 2022;22(1):721-725
20. Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:287-292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.103>
21. Cohen AD, Dreier J, Shapiro Y, et al. Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(5):585-589. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02636.x>
22. Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: An important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):305-317. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9381-0>
23. Shibata S, Saeki H, Tada Y, Karakawa M, Komine M, Tamaki K. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci*. 2009;55(1):62-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.02.009>
24. Shibata S, Tada Y, Hau C, et al. Adiponectin as an anti-inflammatory factor in the pathogenesis of psoriasis: induction of elevated serum adiponectin levels following therapy. *Br J Dermatol*. 2011;164(3):667-670. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10123.x>
25. White MF, Kahn CR. The insulin signaling system. *J Biol Chem*. 1994;269(1):1-4
26. Kanety H, Feinstein R, Papa MZ, Hemi R, Karasik A. Tumor necrosis factor alpha-induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). Possible mechanism for suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem*. 1995;270(40):23780-23784. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.40.23780>
27. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem*. 2002;277(2):1531-1537. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M101521200>
28. Nanus DE, Filer AD, Hughes B, et al. TNF α regulates cortisol metabolism in vivo in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):464-469. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203926>
29. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021 [published correction appears in Nat Rev Rheumatol. 2022;18(12):734. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00861-wj>. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465-479. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00798-0>
30. Aimo C, Cosentino VL, Sequeira G, Kerzberg E. Use of systemic glucocorticoids in patients with psoriatic arthritis by Argentinian and other Latin-American rheumatologists. *Rheumatol Int*. 2019;39(4):723-727. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04266-z>
31. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(2):96-102. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2486>
32. Katsuyama T, Sada KE, Namba S, et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108(2):273-279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.02.010>
33. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/ APSH/APSIN/PoA recommendations. *Gut*. 2020;69(4):617-629. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319300>
34. Dehpouri T, Rokni GR, Narenjbon NA, et al. Evaluation of the glycemic effect of methotrexate in psoriatic arthritis patients with metabolic syndrome: A pilot study. *Dermatol Reports*. 2019;11(1):7965. doi: <https://doi.org/10.4081/dr.2019.7965>
35. Chen HH, Chen DY, Lin CC, et al. Association between use of disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes in patients with ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, or psoriasis/psoriatic arthritis: a nationwide, population-based cohort study of 84,989 patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:583-592. doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S130666>
36. Chen J, Sun J, Doscas ME, et al. Control of hyperglycemia in male mice by leflunomide: mechanisms of action. *J Endocrinol*. 2018;237(1):43-58. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0536>
37. Haas RM, Li P, Chu JW. Glucose-lowering effects of sulfasalazine in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2238-2239. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2238>
38. da Silva BS, Bonfá E, de Moraes JC, et al. Effects of anti-TNF therapy on glucose metabolism in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile idiopathic arthritis. *Biologicals*. 2010;38(5):567-569. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2010.05.003>
39. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011;305(24):2525-2531. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1878>
40. Egeberg A, Wu JJ, Korman N, et al. Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):104-109.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.074>
41. Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(3):533-541. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16004>
42. Hasnain SZ, Borg DJ, Harcourt BE, et al. Glycemic control in diabetes is restored by therapeutic manipulation of cytokines that regulate beta cell stress. *Nat Med*. 2014;20(12):1417-1426. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3705>
43. Vaiopoulos AG, Dalamaga M, Katsimbri P, et al. Real-world data show high efficacy of IL23 inhibitors guselkumab and risankizumab in psoriatic arthritis and difficult-to-treat areas. *Int J Dermatol*. 2023;62(11):1404-1413. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.16849>
44. Pyne NJ, Furman BL. Cyclic nucleotide phosphodiesterases in pancreatic islets. *Diabetologia*. 2003;46(9):1179-1189. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1176-7>
45. Dattola A, Del Duca E, Saraceno R, Gramiccia T, Bianchi L. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(3):381-385. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1288714>

46. Puig L, Korman N, Greggio C, Cirulli J, Teng L, Chandran V, et al. Long-term hemoglobin A1c changes with apremilast in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: pooled analysis of phase 3 ESTEEM and PALACE trials and phase 3b LIBERATE trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.346>
47. Ritchlin CT, Giles JT, Ogdie A, et al. Tofacitinib in Patients With Psoriatic Arthritis and Metabolic Syndrome: A Post hoc Analysis of Phase 3 Studies. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(10):543-554. doi: <https://doi.org/10.1002/acr2.11166>
48. Di Muzio C, Di Cola I, Shariat Panahi A, et al. The effects of suppressing inflammation by tofacitinib may simultaneously improve glycaemic parameters and inflammatory markers in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: a proof-of-concept, open, prospective, clinical study. *Arthritis Res Ther*. 2024;26(1):14. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03249-7>
49. Jia Y, Lao Y, Zhu H, Li N, Leung SW. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2019;20(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12753>
50. Елисеев М.С., Паневин Т.С., Желябина О.В., Насонов Е.Л. Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №5. — С. 628-634. [Eliseev MS, Panevin TS, Zhelyabina OV, Nasonov EL. Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(5):628-634 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.05.200795>
51. Mangoni AA, Sotgia S, Zinella A, et al. Methotrexate and cardiovascular prevention: an appraisal of the current evidence. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2023;17:17539447231215213. doi: <https://doi.org/10.1177/17539447231215213>
52. Liu Y, Yang F, Ma W, Sun Q. Metformin inhibits proliferation and proinflammatory cytokines of human keratinocytes in vitro via mTOR-signaling pathway. *Pharm Biol*. 2016;54(7):1173-1178. doi: <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1057652>
53. Li W, Ma W, Zhong H, Liu W, Sun Q. Metformin inhibits proliferation of human keratinocytes through a mechanism associated with activation of the MAPK signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2014;7(2):389-392. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1416>
54. Singh S, Bhansali A. Randomized placebo control study of insulin sensitizers (Metformin and Pioglitazone) in psoriasis patients with metabolic syndrome (Topical Treatment Cohort). *BMC Dermatol*. 2016;16(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s12895-016-0049-y>
55. Singh S, Bhansali A. Randomized Placebo Control Study of Metformin in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome (Systemic Treatment Cohort). *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(4):581-587. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_46_17
56. Tam HTX, Thuy LND, Vinh NM, Anh TN, Van BT. The Combined Use of Metformin and Methotrexate in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome. *Dermatol Res Pract*. 2022;2022:9838867. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/9838867>
57. Su YJ, Chen TH, Hsu CY, Chiu WT, Lin YS, Chi CC. Safety of Metformin in Psoriasis Patients With Diabetes Mellitus: A 17-Year Population-Based Real-World Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3279-3286. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02526>
58. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*. 1998;391(6662):79-82. doi: <https://doi.org/10.1038/34178>
59. Ellis CN, Varani J, Fisher GJ, et al. Troglitazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease: ligands for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibit keratinocyte proliferation. *Arch Dermatol*. 2000;136(5):609-616. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.136.5.609>
60. Malhotra A, Shafiq N, Rajagopalan S, Dogra S, Malhotra S. Thiazolidinediones for plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Med*. 2012;17(6):171-176. doi: <https://doi.org/10.1136/ebmed-2011-100388>
61. Chang G, Wang J, Song J, Zhang Z, Zhang L. Efficacy and safety of pioglitazone for treatment of plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(7):680-686. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1610552>
62. Bongartz T, Coras B, Vogt T, Schölmerich J, Müller-Ladner U. Treatment of active psoriatic arthritis with the PPARgamma ligand pioglitazone: an open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(1):126-129. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh423>
63. Zhao Y, Yang L, Wang X, Zhou Z. The new insights from DPP-4 inhibitors: their potential immune modulatory function in autoimmune diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(8):646-653. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2530>
64. Makdissi A, Ghanim H, Vora M, et al. Sitagliptin exerts an antiinflammatory action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3333-3341. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1544>
65. van Lingen RG, van de Kerkhof PC, Seyger MM, et al. CD26/dipeptidyl-peptidase IV in psoriatic skin: upregulation and topographical changes. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1264-1272. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08515.x>
66. Thielitz A, Reinhold D, Vetter R, et al. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N target major pathogenetic steps in acne initiation. *J Invest Dermatol*. 2007;127(5):1042-1051. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700439>
67. Nishioka T, Shinohara M, Tanimoto N, Kumagai C, Hashimoto K. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves psoriasis. *Dermatology*. 2012;224(1):20-21. doi: <https://doi.org/10.1159/000333358>
68. Nagai H, Fujiwara S, Takahashi Y, Nishigori C. Ameliorating effect of the novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin on psoriasis: A report of two cases. *J Dermatol*. 2015;42(11):1094-1097. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12955>
69. Lynch M, Malara A, Timoney I, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition in Psoriasis Patients with Diabetes: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Dermatology*. 2021;237(1):66-69. doi: <https://doi.org/10.1159/000502130>
70. Mehdi SF, Pusapati S, Anwar MS, et al. Glucagon-like peptide-1: a multi-faceted anti-inflammatory agent. *Front Immunol*. 2023;14:1148209. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1148209>
71. Насонов Е.Л., Паневин Т.С., Трошина Е.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии // *Научно-практическая ревматология*. — 2024. — Т. 62. — №2. — С. 135–144. [Nasonov EL, Panevin TS, Troshina EA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Prospects for use in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):135–144 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-135-144>
72. Faurischou A, Pedersen J, Gyldenløve M, et al. Increased expression of glucagon-like peptide-1 receptors in psoriasis plaques. *Exp Dermatol*. 2013;22(2):150-152. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.12081>
73. Buyschaert M, Baeck M, Preumont V, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal γδ T-cell number: a prospective case-series study. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):155-161. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.12886>
74. Ahern T, Tobin AM, Corrigan M, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(11):1440-1443. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04609.x>
75. Chang G, Chen B, Zhang L. Efficacy of GLP-1ra, liraglutide, in plaque psoriasis treatment with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort and before-after studies. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(3):1299-1305. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1882658>
76. Costanzo G, Curatolo S, Busà B, Belfiore A, Gullo D. Two birds one stone: semaglutide is highly effective against severe psoriasis in a type 2 diabetic patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0007>
77. Malavazos AE, Meregalli C, Sorrentino F, et al. Semaglutide therapy decreases epicardial fat inflammation and improves psoriasis severity in patients affected by abdominal obesity and type-2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023;2023(3):23-0017. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-23-0017>
78. Petković-Dabić J, Binić I, Carić B, et al. Effects of Semaglutide Treatment on Psoriatic Lesions in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Biomolecules*. 2025;15(1):46. doi: <https://doi.org/10.3390/biom15010046>
79. Al Bahadly WKY, Bdioui A, Al-Gazally M, Al-Saedi H, Salah SHB, Ramadhan M. The effect of dapagliflozin ointment on induced psoriasis in an experimental model. *J Med Life*. 2024;17(3):281-285. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0084>

80. Qureshi SA, Finch SE, Pratt ME. A case of probable drug-induced psoriasis to dapagliflozin. *SAGE Open Med Case Rep.* 2024;12:2050313X241284003. doi: <https://doi.org/10.1177/2050313X241284003>
81. Ma KS, Tsai SY, Holt A, Chen ST. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on inflammatory skin diseases in patients with type 2 diabetes. *J Am Acad Dermatol.* 2024;91(5):934-936. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.04.079>
82. Ma SH, Wu CY, Lyu YS, Chou YJ, Chang YT, Wu CY. Association between sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of psoriasis in patients with diabetes mellitus: a nationwide population-based cohort study. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(12):2242-2250. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.15385>
83. Паневин Т.С., Зоткин Е.Г., Трошина Е.А. Аутоиммунный полиэндокринный синдром взрослых. Фокус на ревматологические аспекты проблемы // *Терапевтический архив.* — 2023. — Т. 95. — № 10. — С. 881-887. [Panevin TS, Zotkin EG, Troshina EA. Autoimmune polyendocrine syndrome in adults. Focus on rheumatological aspects of the problem: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(10):881-7 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.10.202484>
84. Bowes J, Loefer S, Budu-Aggrey A, et al. PTPN22 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis but not psoriasis: evidence for a further PsA-specific risk locus. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1882-1885. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207187>
85. Bottini N, Vang T, Cucca F, Mustelin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Semin Immunol.* 2006;18(4):207-213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2006.03.008>
86. Ciaffi J, Mele G, Mancarella L, et al. Prevalence of Type 2 and Type 1 Diabetes in Psoriatic Arthritis: An Italian Study. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(2):e324-e329. doi: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001706>
87. Fatima N, Faisal SM, Zubair S, et al. Role of Pro-Inflammatory Cytokines and Biochemical Markers in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Correlation with Age and Glycemic Condition in Diabetic Human Subjects. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161548. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161548>
88. Granata M, Skarmoutsou E, Trovato C, Rossi GA, Mazzarino MC, D'Amico F. Obesity, Type 1 Diabetes, and Psoriasis: An Autoimmune Triple Flip. *Pathobiology.* 2017;84(2):71-79. doi: <https://doi.org/10.1159/000447777>
89. Wilcox NS, Rui J, Hebrok M, Herold KC. Life and death of β cells in Type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016;71:51-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.02.001>
90. Honkanen J, Nieminen JK, Gao R, et al. IL-17 immunity in human type 1 diabetes. *J Immunol.* 2010;185(3):1959-1967. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000788>
91. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes [published correction appears in *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):586. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJImx1900333>]. *N Engl J Med.* 2019;381(7):603-613. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902226>
92. Rigby MR, Harris KM, Pinckney A, et al. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients. *J Clin Invest.* 2015;125(8):3285-3296. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI81722>
93. Gregory JW, Carter K, Cheung WY, et al. Phase II multicentre, double-blind, randomised trial of ustekinumab in adolescents with new-onset type 1 diabetes (USTEK1D): trial protocol. *BMJ Open.* 2021;11(10):e049595. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049595>
94. Tatovic D, Marwaha A, Taylor P, et al. Ustekinumab for type 1 diabetes in adolescents: a multicenter, double-blind, randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2024;30(9):2657-2666. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03115-2>
95. Marwaha AK, Tan S, Dutz JP. Targeting the IL-17/IFN- γ axis as a potential new clinical therapy for type 1 diabetes. *Clin Immunol.* 2014;154(1):84-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.06.006>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н. [Taras S. Panevin, MD, PhD]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А [address: 34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; SPIN-код: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

Неупокоева Анастасия Андреевна, ординатор [Anastasia A. Neupokoeva, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0097-7236>; e-mail: eroshenko.nastyusha@mail.ru

Коротаева Татьяна Викторовна, д.м.н. [Tatiana V. Korotaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>; SPIN-код: 9855-5954; e-mail: tatianakorotaeva@googlemail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Паневин Т.С., Неупокоева А.А., Коротаева Т.В. Сахарный диабет и псориатический артрит // *Сахарный диабет.* — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 240-248. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13296>

TO CITE THIS ARTICLE:

Panevin TS, Neupokoeva AA, Korotaeva TV. Diabetes mellitus and psoriatic arthritis. *Diabetes Mellitus.* 2025;28(3):240-248. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13296>

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И РАЗВИТИЯ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Г.Ш. Аржиматова^{1,2}, Е.В. Булава^{1,2*}, М.В. Гусаков¹, И.В. Дмитриев^{3,4}

¹Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина, Москва

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

³Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

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

Влияние трансплантации поджелудочной железы на состояние органов-мишеней при сахарном диабете (СД) является областью, которая требует дальнейшего изучения. В данном литературном обзоре проанализированы исследования, отражающие офтальмологический статус пациентов до и после трансплантации поджелудочной железы, а также произведена оценка потенциальных факторов риска, ассоциированных с прогрессированием диабетической ретинопатии и развитием диабетического макулярного отека в посттрансплантационном периоде. На основании результатов изученных исследований были выделены следующие предикторы прогрессирования диабетического поражения глазного дна после трансплантации поджелудочной железы: ранний возраст к моменту манифеста СД, непролиферативная стадия диабетической ретинопатии или отсутствие ретинопатии до хирургического лечения СД, проведение панретинальной лазерной коагуляции в течение 1 года до трансплантации, проведение изолированной трансплантации поджелудочной железы в качестве метода выбора пересадки, высокий исходный и послеоперационный уровни гликированного гемоглобина (до трансплантации — $\geq 9,0 \pm 2,3\%$, после операции — $\geq 6,0 \pm 0,6\%$), а также его выраженное снижение после хирургического лечения СД, артериальная гипотензия в первые 3 месяца после трансплантации, артериальная гипертензия в позднем посттрансплантационном периоде. Знание данных факторов риска может помочь врачу-офтальмологу в формировании прогноза течения диабетических изменений глазного дна, осуществлении профилактики, а также в оказании своевременной квалифицированной помощи при ухудшении офтальмологического статуса реципиентов трансплантата поджелудочной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; трансплантация поджелудочной железы; диабетическая ретинопатия; диабетический макулярный отек.

FACTORS FOR DIABETIC RETINOPATHY PROGRESSION AND MACULAR EDEMA DEVELOPMENT AFTER PANCREAS TRANSPLANTATION

© Gulzhiana S. Arzhimatova^{1,2}, Evgeniy V. Bulava^{1,2*}, Mikhail V. Gusakov¹, Ilya V. Dmitriev^{3,4}

¹S.P. Botkin Clinical Hospital, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³Sklifovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The effect of pancreatic transplantation on the condition of target organs in diabetes mellitus (DM) is an area that requires further study. In this literature review, studies reflecting the ophthalmological status of patients before and after pancreatic transplantation were analyzed, as well as an assessment of potential risk factors associated with the progression of diabetic retinopathy and the development of diabetic macular edema in the post-transplant period. Based on the results of the studies studied, the following predictors of the progression of diabetic fundus damage after pancreatic transplantation were identified: early age at the time of DM manifestation, absence or presence of a non-proliferative stage of diabetic retinopathy before surgical treatment of DM, panretinal laser coagulation for 1 year before transplantation, isolated pancreatic transplantation as a method of choice of transplantation, high baseline and postoperative levels of glyated hemoglobin (before transplantation — $\geq 9.0 \pm 2.3\%$, after surgery — $\geq 6.0 \pm 0.6\%$), as well as its marked decrease after surgical treatment of diabetes, arterial hypotension in the first 3 months after transplantation, arterial hypertension in the late post-transplant period. Knowledge of these risk factors can help an ophthalmologist in predicting the course of diabetic fundus changes, carrying out prevention, as well as in providing timely qualified assistance in case of deterioration of the ophthalmological status of pancreatic transplant recipients.

KEYWORDS: diabetes mellitus; pancreatic transplantation; diabetic retinopathy; diabetic macular edema.

ВВЕДЕНИЕ

Рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) является глобальной проблемой для медицинского сообщества. Согласно последнему докладу Международной федерации диабета от 2021 г., 537 млн человек страдали СД, и, по прогнозам, это число должно увеличиться до 643 млн к 2030 г. [1]. Результаты метаанализов отражают тенденцию роста заболеваемости СД 1 типа (СД1) среди детей с наступлением пандемии COVID-19 [2, 3]. СД1 — тяжелое заболевание, при котором достижение адекватного уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с помощью традиционных методов консервативного лечения возможно только у 21% больных [4]. Хроническая гипергликемия на фоне абсолютной инсулиновой недостаточности — основная причина нейрососудистых осложнений СД1, приводящих к значительному снижению уровня жизни, инвалидизации и смерти пациентов [1, 5, 6].

Трансплантация поджелудочной железы (ТхПЖ) является способом хирургического лечения СД1, при котором удается достичь стойкой нормогликемии без экзогенной доставки инсулина. Сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки (СТПЖиП) выполняют пациентам с СД1 и хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии, развившейся в исходе диабетической нефропатии. Такой подход хирургического лечения данного контингента больных значительно улучшает качество и продолжительность жизни, в сравнении с использованием инсулинотерапии и методов диализного лечения [7].

К 2020 г. во всем мире было выполнено 63 871 ТхПЖ [8]. Среди способов ТхПЖ выделяют: СТПЖиП — одномоментное оперативное вмешательство, при котором производится ТхПЖ совместно с пересадкой почки; поэтапная трансплантация почки и поджелудочной железы (ПТПЖиПЖ) — разновидность трансплантации, при которой проводят две отдельные операции: первый этап — пересадка почки (от посмертного или живого донора), второй — ТхПЖ; изолированная ТхПЖ (ИТПЖ) [9–11].

Вопрос влияния ТхПЖ на состояние органов — мишеней СД остается недостаточно изученным. Вопреки логическому суждению о том, что достижение эугликемии после хирургического лечения СД1 приводит к устранению рисков развития и прогрессирования осложнений заболевания [12, 13], имеются сообщения, утверждающие об обратном [14].

Роль офтальмолога в поиске ответа на вопрос о влиянии ТхПЖ на периферическое кровообращение должна сводиться к оценке состояния органа зрения и его функций до и после операции, а также к анализу и предотвращению причин возможного прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР) и развития диабетического макулярного отека (ДМО) в посттрансплантационном периоде [15, 16].

В данном обзоре выделены основные факторы ухудшения клинических проявлений диабетического поражения глазного дна после ТхПЖ на основе анализа данных доступной медицинской литературы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствии с рекомендациями по составлению отчетов о систематических обзорах и метаанализах

(Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses, PRISMA, 2020 г.) был произведен поиск исследований, опубликованных в электронных базах данных «PubMed», «Cochrane», «Embase». Настоящий обзор написан на основе анализа 117 исследований, найденных в ходе первоначального поиска, по ключевым словам: «трансплантация поджелудочной железы», «сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки», «диабетическая ретинопатия», «диабетический макулярный отек». В соответствии с критериями не включения (низкое качество исследования, недостаток данных или специфических результатов исследования) итоговый анализ был произведен на основе 35 источников, среди которых 7 являлись научными исследованиями, имеющими проспективный и ретроспективный дизайн, заключавшийся в оценке офтальмологического статуса пациентов до и после ТхПЖ (табл. 1). Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние трансплантации поджелудочной железы на прогрессирование стадии диабетической ретинопатии и развитие диабетического макулярного отека

В таблице 2 приведены данные осмотра глазного дна больных ДР до и после ТхПЖ. В представленных исследованиях изменения на глазном дне были классифицированы согласно Международной клинической шкале тяжести ДР (International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale, ICDRDSS, 2002 г.) (табл. 3) [17, 18]. Пролиферативная стадия заболевания в приведенных работах была подразделена на две формы: неактивную и активную, отличающуюся присоединением свежих зон неоваскуляризации на глазном дне с развитием геморрагических осложнений в виде преретинальных и витреальных кровоизлияний [19, 20].

На основании приведенных данных можно отметить, что прогрессирование ДР после ТхПЖ отсутствовало в $72,3 \pm 7,8\%$ случаев, а в $11,4 \pm 2,9\%$ было зафиксировано улучшение офтальмоскопической картины в виде снижения уровня тяжести ДР по шкале ICDRDSS или перехода активного пролиферативного процесса в неактивную форму [21–24]. Таким образом, несмотря на хирургические риски и сложности, сопряженные с проведением ТхПЖ, в большинстве случаев можно отметить ее безопасное влияние на состояние органа зрения [21–27]. Однако в $16,3 \pm 7,7\%$ случаев отмечалось прогрессирование стадии ДР в виде увеличения уровня тяжести по шкале ICDRDSS, а в $10,8 \pm 2,8\%$ — развитие ДМО (табл. 4) [11, 21–22, 24].

На данный момент отсутствует однозначное мнение о причинах присоединения свежих диабетических изменений сетчатки в посттрансплантационном периоде. В связи с этим в последующем изложении будут выделены основные факторы, способствующие ухудшению картины глазного дна у реципиентов трансплантата поджелудочной железы.

Таблица 1. Сводная таблица проанализированных исследований

Авторы (год исследо- вания)	Дизайн исследования	Количе- ство па- циентов (глаз)	Проводимый метод трансплантации поджелудочной железы	Объем офтальмологического осмотра до и после трансплантации	Срок наблюдения офтальмолога за пациентами после трансплантации
Voglova B. et al. (2020)	Ретроспективно- проспективное, открытое, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование	43 (84)	СТПЖиП	Визометрия, биомикроскопия, офтальмотонометрия, офтальмоскопия, фоторегистрация глазного дна, оптическая когерентная томография	12 месяцев
Kim Y.J. et al. (2018)	Ретроспективное сравнительное когортное исследование	153 (303)	ИТПЖ, ПТПиПЖ, СТПЖиП	Визометрия, биомикроскопия, офтальмотонометрия, офтальмоскопия, фоторегистрация глазного дна, флюоресцентная ангиография глазного дна, оптическая когерентная томография	5 лет
Tsai F.Y. et al. (2017)	Ретроспективное исследование серии клинических случаев	6 (11)	ИТПЖ	Визометрия, биомикроскопия, офтальмотонометрия, офтальмоскопия, фоторегистрация глазного дна, флюоресцентная ангиография глазного дна, оптическая когерентная томография	1–5 лет
Giannarelli R. et al. (2005)	Сравнительное обсервационное когортное исследование с элементами проспективного дизайна	48 (96)	СТПЖиП	Визометрия, биомикроскопия, офтальмотонометрия, офтальмоскопия, фоторегистрация глазного дна, оптическая когерентная томография	6–60 месяцев
Chow C.W. et al. (1999)	Проспективное сравнительное когортное исследование	49 (98)	СТПЖиП	Визометрия, биомикроскопия, офтальмотонометрия, офтальмоскопия, фоторегистрация глазного дна, флюоресцентная ангиография глазного дна	1–10 лет
Wang Q. et al. (1994)	Проспективное сравнительное когортное исследование	50 (100)	СТПЖиП	Визометрия, биомикроскопия, офтальмотонометрия, офтальмоскопия, фоторегистрация глазного дна	10–21 месяц
Petersen M.R. et al. (1990)	Проспективное сравнительное когортное исследование	8 (16)	СТПЖиП	Визометрия, биомикроскопия, офтальмотонометрия, офтальмоскопия, фоторегистрация глазного дна	12–49 месяцев

Примечания: ИТПЖ — изолированная трансплантация поджелудочной железы, ПТПиПЖ – поэтапная трансплантация почки и поджелудочной железы, СТПЖиП — сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки.

Таблица 2. Стадия диабетической ретинопатии до и после трансплантации поджелудочной железы

Авторы (год исследования)	Стадия диабетической ретинопатии	До трансплантации, кол-во глаз (%)	После трансплантации, кол-во глаз (%)	р
Voglova B. et al. (2020)	отсутствие ДР	–	–	0,028
	легкая и умеренная НПДР	9 (10,72)	3 (3,57)	
	тяжелая НПДР	6 (7,14)	10 (11,91)	
	неактивная ПДР	69 (82,14)	52 (61,91)	
	активная ПДР	–	19 (22,61)	
Kim Y.J. et al. (2018)	отсутствие ДР	37 (12,21)	4 (1,32)	<0,001*
	легкая и умеренная НПДР	38 (12,54)	14 (4,62)	
	тяжелая НПДР	7 (2,31)	4 (1,32)	
	неактивная ПДР	221 (72,94)	219 (72,28)	
	активная ПДР	–	62 (20,46)	
Giannarelli R. et al. (2005)	отсутствие ДР	–	–	>0,050
	легкая и умеренная НПДР	14 (14,58)	14 (14,58)	
	тяжелая НПДР	10 (10,42)	6 (6,25)	
	неактивная ПДР	72 (75,00)	70 (72,92)	
	активная ПДР	–	6 (6,25)	
Chow C.W. et al. (1999)	отсутствие ДР	5 (6,10)	3 (3,65)	>0,050
	легкая, умеренная или тяжелая НПДР	12 (14,63)	8 (9,76)	
	неактивная ПДР	52 (63,42)	64 (78,05)	
	активная ПДР	13 (15,85)	7 (8,54)	
	отсутствие ДР	–	–	
Petersen M.R. et al. (1990)	легкая, умеренная или тяжелая НПДР	3 (18,75)	–	>0,050
	неактивная ПДР	13 (81,25)	7 (43,75)	
	активная ПДР	–	9 (56,25)	
	отсутствие ДР	–	–	
	легкая, умеренная или тяжелая НПДР	3 (18,75)	–	

Примечания: * — статистически значимые различия показателей степени тяжести диабетических изменений глазного дна по шкале ICDRDSS и активности пролиферативной стадии диабетической ретинопатии; НПДР — непролиферативная диабетическая ретинопатия; ПДР — пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Таблица 3. Международная клиническая шкала тяжести диабетической ретинопатии (International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale, ICDRDSS, 2002 г.)

Стадия диабетической ретинопатии	Офтальмоскопические признаки
Отсутствие ДР	Изменения отсутствуют
Легкая НПДР	Исключительно микроаневризмы
Умеренная НПДР	Микроаневризмы и другие симптомы НПДР (точечные геморрагии, твердые экссудаты и ватообразные очаги), но менее выраженные по сравнению с тяжелой НПДР
Тяжелая НПДР	Любое из нижеперечисленного: • более 20 интравитреальных кровоизлияний в каждом из 4 квадрантов; • выраженное сегментарное расширение вен сетчатки в 2 и более квадрантах; • ИРМА в 1 квадранте
ПДР	Одно из нижеперечисленного: • неоваскуляризация; • гемофтальм, преретинальное кровоизлияние

Примечание: ДР — диабетическая ретинопатия; НПДР — непролиферативная диабетическая ретинопатия; ПДР — пролиферативная диабетическая ретинопатия; ИРМА — интравитреальные микрососудистые аномалии.

Таблица 4. Частота присоединения диабетического макулярного отека после трансплантации поджелудочной железы

Авторы (год исследования)	Количество глаз (%) с развившимся ДМО после трансплантации
Voglova B. et al. (2020)	12 (14,00)
Kim Y.J. et al. (2018)	32 (10,56)
Chow C.W. et al. (1999)	6 (7,32)
Wang Q. et. al. (1994)	5 (11,40)

Примечание: ДМО — диабетический макулярный отек.

Влияние длительности и возраста дебюта СД на прогрессирование стадии диабетической ретинопатии и развитие диабетического макулярного отека после трансплантации поджелудочной железы

В представленных исследованиях длительность диабета к моменту ТхПЖ отличалась. Минимальная продолжительность СД составила 6 лет, максимальная — 47 лет. Средняя продолжительность СД на момент ТхПЖ отражена в таблице 5.

Длительность течения СД к моменту ТхПЖ статистически значимо не влияла на ухудшение картины глазного дна после этой операции (рис. 1).

В нескольких работах прослеживается связь между возрастом дебюта СД и ухудшением офтальмоскопической картины. Так, в исследовании Kim Y.J. и соавт. было

выявлено, что у пациентов с началом СД в более раннем возрасте после ТхПЖ чаще наблюдалось развитие ДМО (16,3±8,3 года) и прогрессирование ДР до пролиферативной стадии (18,1±8,4 года). В свою очередь, средний возраст на момент дебюта СД среди пациентов, у которых отсутствовало прогрессирование ДР после ТхПЖ, был 20,8±9,1 года (p<0,05) [21].

В исследовании Tsai F.Y. с соавт. было отмечено, что средний возраст манифестации СД у пациентов составил 15,2±3,6 года. Среди данной группы пациентов после ТхПЖ у 100,0% пациентов развился ДМО, у 81,8% через 1 месяц после ТхПЖ произошло присоединение зон интратретинальных микрососудистых аномалий с последующим развитием пролиферативных изменений глазного дна [28].

Таблица 5. Средняя продолжительность сахарного диабета до трансплантации поджелудочной железы

Авторы (год исследования)	Кол-во пациентов (кол-во глаз)	Вид операции	Кол-во пациентов (%)	Длительность СД, лет	Прогрессирование ретинопатии, %
Voglova B. et al. (2020)	43 (84)	ИТПЖ	–	26,2±7,4	25,0
		ПТППиПЖ	–		
		СТПЖиП	43 (100)		
Kim Y.J. et al. (2018)	153 (303)	ИТПЖ	51(33,3)	15,7±7,9	20,5
		ПТППиПЖ	25 (16,4)		
		СТПЖиП	77 (50,3)		
Giannarelli R. et al. (2005)	48 (96)	ИТПЖ	–	24,0±8,0	9,4
		ПТППиПЖ	–		
		СТПЖиП	48 (100)		
Chow C.W. et al. (1999)	49 (98)	ИТПЖ	–	25,0±7,0	10,2
		ПТППиПЖ	–		
		СТПЖиП	49 (100)		
Wang Q. et. al. (1994)	50 (100)	ИТПЖ	–	35,0±11,0	14,6
		ПТППиПЖ	–		
		СТПЖиП	50 (100)		
Petersen M.R. et al. (1990)	8 (16)	ИТПЖ	–	23,0±1,2	60,0
		ПТППиПЖ	–		
		СТПЖиП	8 (100)		

Примечания: ИТПЖ — изолированная трансплантация поджелудочной железы; ПТППиПЖ — поэтапная трансплантация почки и поджелудочной железы; СД — сахарный диабет; СТПЖиП — сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки.

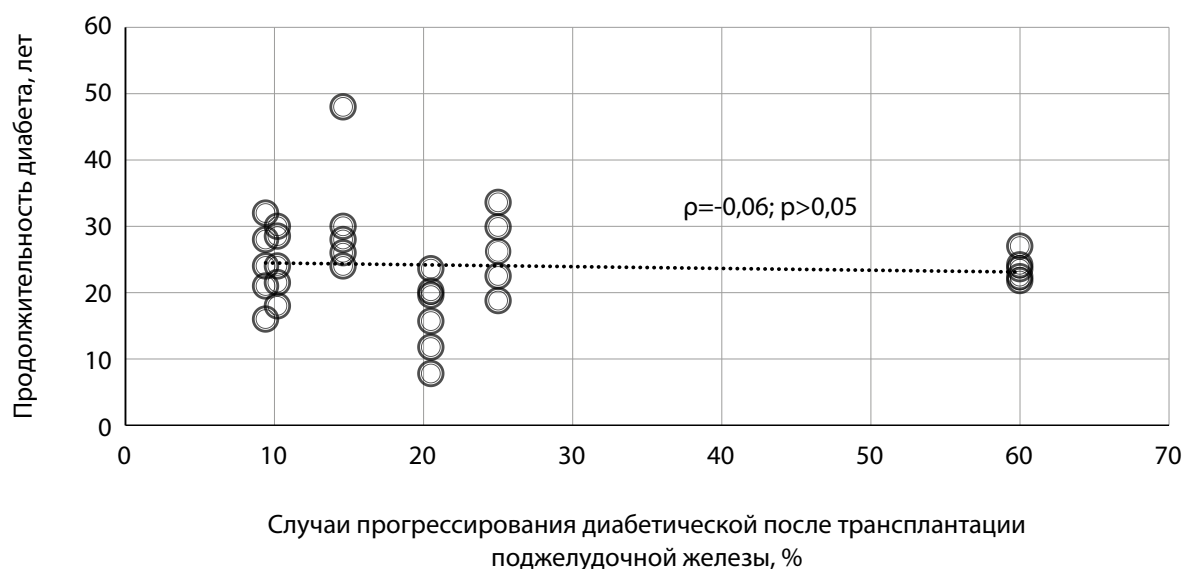


Рисунок 1. График зависимости прогрессирования диабетической ретинопатии после трансплантации поджелудочной железы от длительности течения сахарного диабета в предтрансплантационном периоде [11, 21–25].

Влияние исходной стадии диабетической ретинопатии до трансплантации поджелудочной железы на прогрессирование диабетических изменений глазного дна в посттрансплантационном периоде

В группах пациентов с отсутствием ДР или наличием непролиферативных диабетических изменений глазного дна статистически чаще выявлялись случаи развития ДМО и прогрессирования стадии заболевания после ТхПЖ в сравнении с пациентами, которые имели пролиферативную стадию ретинопатии до трансплантации [21–23, 28]. Так, в исследовании Giannarelli R. с соавт. в 6 глазах реципиентов наблюдалось развитие активной формы пролиферативной ДР после ТхПЖ, причем в 4 глазах (66,7%) присоединение участков неоваскуляризации на глазном дне произошло первично, и лишь в 2 глазах (33,3%) — с ранее диагностированной пролиферативной стадией заболевания [23].

В исследовании Kim Y.J. с соавт. появление зон неоваскуляризации после ТхПЖ наблюдали в 62 глазах, из них в 3 глазах (4,8 %) произошел переход из неактивной в активную форму пролиферативного процесса. В оставшихся случаях (95,2%) развитие неоваскуляризации происходило первично в глазах, имевших до трансплантации непролиферативную стадию или отсутствие ДР [21].

В исследовании Tsai F.Y. с соавт. выборку составили пациенты с отсутствием пролиферативных изменений на глазном дне. После проведения ТхПЖ в 81,8% глаз было зафиксировано присоединение неоваскуляризации сетчатки и диска зрительного нерва [28]. Возможно, такая закономерность была обусловлена повышенной чувствительностью менее измененных участков сетчатки к гипоксии, которая может возникать в раннем послеоперационном периоде из-за присоединения транзиторного снижения ретинальной гемоперфузии в ответ на резкое снижение гликемии [29]. Данная гипотеза требует изучения в дальнейших клинических испытаниях.

Влияние исходного уровня гликированного гемоглобина до трансплантации поджелудочной железы на прогрессирование стадии диабетической ретинопатии и развитие диабетического макулярного отека в посттрансплантационном периоде

Ухудшение офтальмоскопической картины после оперативного лечения СД было отмечено и у пациентов с исходно высоким значением HbA_{1c} . Согласно данным Kim Y.J. с соавт., у пациентов с развившимся ДМО после ТхПЖ, уровень HbA_{1c} до хирургического лечения составлял $9,3 \pm 2,4\%$, у больных пролиферативной ДР, потребовавшей витрэктомии и/или лазерной коагуляции сетчатки в посттрансплантационном периоде, показатель HbA_{1c} до трансплантации был равен $8,9 \pm 2,2\%$. Среди пациентов, у которых отсутствовали признаки присоединения ДМО и прогрессирования ДР, уровень HbA_{1c} до ТхПЖ составил $8,2 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$) [21].

В исследовании Tsai F.Y. с соавт. уровень HbA_{1c} до ТхПЖ составлял $13,4 \pm 1,9\%$. У всех пациентов в данной работе, как было сказано ранее, в посттрансплантационном периоде присоединился ДМО и у большей части больных произошло прогрессирование ДР до пролиферативной стадии [28].

Таким образом, можно считать, что показатель HbA_{1c} выше $9,0 \pm 2,3\%$ перед ТхПЖ является плохим прогностическим фактором для послеоперационного течения ДР [21, 28].

Влияние проводимой терапии диабетической ретинопатии до трансплантации поджелудочной железы на прогрессирование стадии диабетической ретинопатии и развитие диабетического макулярного отека в посттрансплантационном периоде

Независимым фактором риска ухудшения офтальмоскопической картины после ТхПЖ является предшествующая хирургическому лечению СД1 панретинальная лазерная коагуляция (ПРЛК). Данная процедура проводится с целью снижения рисков неоваскуляризации, кровоизлияний, развития тракционной отслойки сетчатки путем

Таблица 6. Сравнительная оценка методов трансплантации поджелудочной железы

Оцениваемый показатель	Значение показателя при проведении СТПЖИП	Значение показателя при проведении ИТПЖ	Р
Прогрессирование ДР после трансплантации	9,1%	31,4%	0,001*
Развитие ДМО после трансплантации	3,9%	27,5%	0,001*

Примечание: * — статистически значимые различия показателей; СТПЖИП — сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки; ИТПЖ — изолированная трансплантация поджелудочной железы; ДР — диабетическая ретинопатия; ДМО — диабетический макулярный отек.

Таблица 7. Динамика уровня HbA_{1c} на фоне ТхПЖ

Авторы (год исследования)	Количество пациентов (глаз)	HbA _{1c} до трансплантации, %	HbA _{1c} после трансплантации, %	Р
Voglova B. et al. (2020)	43 (84)	8,7±3,8	5,7±0,7	0,03*
Kim Y.J. et al. (2018)	153 (303)	8,3±2,0	5,4±0,5	0,02*
Tsai F.Y. et al. (2017)	6 (11)	13,4±1,9	6,5±0,4	<0,05*
Giannarelli R. et al. (2005)	48 (96)	8,7±1,9	5,0±0,9	<0,01*

Примечание: * — статистически значимые различия показателей.

воздействия на ишемические участки глазного дна, которые выделяют сосудистый эндотелиальный фактор роста и другие факторы роста патологических сосудов [30, 31]. Однако, по данным авторов, частота прогрессирования ДР, развитие ДМО, присоединение активной пролиферации на глазном дне была значительно выше в группе больных, кому в течение 1 года до ТхПЖ проводилась лазерная коагуляция сетчатки [21, 22].

Основным механизмом устранения гипоксии при ПРЛК является выключение зон ишемии сетчатки с перераспределением ретинального и хориоидального кровотока [32, 33]. Но этот процесс не наступает сразу после нанесения на сетчатку лазерных коагулятов. Значительный прирост сатурации ретинального кровотока наблюдается только через год после полученного лечения, более того, в течение первых трех месяцев возможно снижение показателя оксигенации от исходных значений (сатурация: до ПРЛК — 36,7%, через 12 недель — 36,1%, через 52 недели — 39,7%) [34, 35]. Это объясняет тот факт, что сетчатка особенно чувствительна к гипоксии в течение первого года после лазерного воздействия, и изменение скорости кровотока на фоне резкого снижения гликемии после успешной ТхПЖ может усугубить ишемию сетчатки, способствуя развитию и прогрессированию пролиферативного процесса.

Влияние вида трансплантации поджелудочной железы на прогрессирование диабетических изменений глазного дна

При сравнительной оценке методов оперативного лечения СД отдельного внимания заслуживают более низкие риски присоединения свежих диабетических изменений после проведения СТПЖИП [8, 21, 26, 27]. Согласно данным крупного проспективного исследования Kim Y.J. с соавт., включавшего 303 глаза, было отмечено, что при проведении ИТПЖ в 31,4% случаев наблюдалось прогрессирование ДР, а в 27,5% случаев — развитие ДМО в посттрансплантационном периоде. В свою очередь при проведении СТПЖИП процент развития диабетических поражений после операции был статистически значимо ниже (табл. 6) [21].

Влияние степени выраженности снижения гликированного гемоглобина после трансплантации на прогрессирование стадии диабетической ретинопатии и развитие диабетического макулярного отека в посттрансплантационном периоде

Результаты проанализированных исследований демонстрируют значительное снижение уровня HbA_{1c} у пациентов на фоне хирургического лечения СД (табл. 7).

При разрешении гипергликемии, достигнутой путем ТхПЖ, можно увидеть определенное влияние степени выраженности изменения уровня HbA_{1c} на течение имеющейся ретинопатии. У пациентов, достигших уровня HbA_{1c} менее 6,0±0,6%, после ТхПЖ отсутствуют сообщения о прогрессировании ДР и/или присоединении ДМО, в отличие от лиц с более высоким значением гликемии, у которых после хирургического лечения регистрировались случаи присоединения новых зон отека и ишемии сетчатки, интравитреальных микрососудистых аномалий, активной неоваскуляризации, интравитреальных и витреальных геморрагий [21–23, 28].

Также неблагоприятным фактором для прогрессирования диабетического поражения глазного дна служит резкое снижение уровня HbA_{1c} после ТхПЖ. В исследовании Kim Y.J. с соавт. среди пациентов с развившейся активной формой пролиферативной стадии ДР после ТхПЖ наблюдалось снижение уровня HbA_{1c} на 3,7±2,2% в сравнении с группой пациентов, у которых офтальмоскопические показатели оставались стабильными после трансплантации, где уровень HbA_{1c} снизился на 2,7±2,0% (p<0,05) [21]. Похожие результаты были представлены в работе Giannarelli R. с соавт. По данным авторов, у больных с изменением уровня HbA_{1c} на 2,3±1,6% после ТхПЖ ДР оставалась стабильной, в отличие от группы реципиентов со снижением такого же показателя на 3,7±1,0%, в которой было зафиксировано ухудшение картины глазного дна (p<0,05) [23]. В серии клинических случаев Tsai F.Y. с соавт. уровень HbA_{1c} в среднем снизился на 6,9±1,6%, у всех пациентов авторы отметили присоединение ДМО и прогрессирование стадии ДР [28].

Влияние изменения артериального давления после трансплантации на прогрессирование стадии диабетической ретинопатии и развитие диабетического макулярного отека в посттрансплантационном периоде

По данным Kim Y.J. с соавт., в течение первых 3 месяцев после ТхПЖ у части пациентов отмечалась артериальная гипотензия. Точная причина ее формирования не известна. Авторами было выдвинуто предположение об ортостатической природе гипотензии, возникшей на фоне продолжительной полостной операции. Среди пациентов, участвовавших в данном исследовании, у которых наблюдалось присоединение ДМО после трансплантации, в 82,4% случаях развитию отека сетчатки предшествовали эпизоды снижения уровня артериального давления [21]. Снижение значений артериального давления сопряжено с рисками формирования очагов гипоксии на глазном дне, в результате выработки проангиогенных факторов роста в ответ на изменение перфузии сетчатки, что в свою очередь может быть предрасполагающим фактором прогрессирования ДР и развития ДМО [32].

Chow V.C. с соавт. в своей работе отразили динамику изменения артериального давления в отдаленные сроки (1–10 лет) после СТПЖП. Авторы отметили, что спустя год после операции у 77,6% пациентов наблюдалась артериальная гипертензия, требующая медикаментозной терапии. В течение 10 лет наблюдения за данной группой пациентов значения систолического артериального давления в среднем находились в диапазоне 140±20 мм рт.ст. В 10,2% глаз больных гипертензией произошло развитие неоваскуляризации на глазном дне [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТхПЖ имеет высокий потенциал как метод этиотропной терапии СД1 ввиду того, что данный способ лечения, в отличие от консервативной терапии, обеспечивает развитие стойкой физиологической эугликемии.

Основными недостатками данного метода лечения являются: критический дефицит донорских органов; наивысшая по сравнению с трансплантацией других солидных органов частота хирургических осложнений; отсутствие достаточного количества информации о влиянии данного вида лечения на течение нейрососудистых осложнений СД.

Результаты исследований, посвященные изучению течения ДР у реципиентов трансплантата поджелудочной железы, демонстрируют прогрессирующее течение заболевания в 16,3±7,7% случаев с присоединением ДМО у 10,8±2,8% больных после операции. На основании анализа литературных данных были выделены следующие предикторы прогрессирования диабетического поражения глазного дна после ТхПЖ:

- ранний возраст к моменту манифестации СД;
- отсутствие или наличие непролиферативных диабетических изменений сетчатки до хирургического лечения СД;
- проведение ПРЛК в течение 1 года до ТхПЖ;
- проведение ИТПЖ в качестве метода выбора пересадки;
- уровень HbA_{1c}: до трансплантации — ≥9,0±2,3%, после операции — ≥6,0±0,6%, или выраженное снижение HbA_{1c} после хирургического лечения;
- артериальная гипотензия в первые 3 месяца после ТхПЖ, а также артериальная гипертензия в позднем посттрансплантационном периоде.

Знание данных факторов риска может помочь врачу-офтальмологу в формировании прогноза течения ДР, осуществлении профилактики, а также в оказании своевременной квалифицированной помощи при ухудшении офтальмологического статуса реципиентов трансплантата поджелудочной железы.

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. Аржиматова Г.Ш. — существенный вклад в получение и анализ данных, написание статьи; Булава Е.В. — существенный вклад в получение и анализ данных, написание статьи; Гусаков М.В. — существенный вклад в получение и анализ данных, написание статьи; Дмитриев И.В. — существенный вклад в концепцию, дизайн исследования 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. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
2. D'Souza D, Empringham J, Pechlivanoglou P, Ulerik EM, Cohen E, Shulman R. Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(6):e2321281. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.21281>
3. Rahmati M, Keshvari M, Mirnasuri S, et al. The global impact of COVID-19 pandemic on the incidence of pediatric new-onset type 1 diabetes and ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022;94(11):5112-5127. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.27996>
4. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018 [published correction appears in *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(4):230. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384.correx>]. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):66-72. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384>
5. Akyrem S, Ekpor E, Namumbelja Abwoye D, Batten J, Nelson LE. Type 2 diabetes stigma and its association with clinical, psychological, and behavioral outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;202:110774. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110774>
6. Heald A, Stedman M, Robinson A, et al. Mortality Rate Associated with Diabetes: Outcomes From a General Practice Level Analysis in England Using the Royal College of General Practitioners (RCGP) Database Indicate Stability Over a 15 Year Period. *Diabetes Ther*. 2022;13(3):505-516. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01215-1>
7. Jiang AT, BHSc, Rowe N, Sener A, Luke P. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: The role in the treatment of type 1 diabetes and end-stage renal disease. *Can Urol Assoc J*. 2014;8(3-4):135-138. doi: <https://doi.org/10.5489/cuaj.1597>

8. Parajuli S, Arunachalam A, Swanson KJ, et al. Outcomes after simultaneous kidney-pancreas versus pancreas after kidney transplantation in the current era. *Clin Transplant*. 2019;33(12):e13732. doi: <https://doi.org/10.1111/ctr.13732>
9. Maupoey Ibáñez J, Boscà Robledo A, López-Andujar R. Late complications of pancreas transplant. *World J Transplant*. 2020;10(12):404-414. doi: <https://doi.org/10.5500/wjt.v10.i12.404>
10. Kervella D, Mesnard B, Prudhomme T, et al. Sterile Pancreas Inflammation Preserving Preservation and after Transplantation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4636. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24054636>
11. Petersen MR, Vine AK. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation. The University of Michigan Pancreas Transplant Evaluation Committee. *Ophthalmology*. 1990;97(4):496-502. doi: [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(90\)32556-3](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(90)32556-3)
12. Aref A, Zayan T, Pararajasingam R, Sharma A, Halawa A. Pancreatic transplantation: Brief review of the current evidence. *World J Transplant*. 2019;9(4):81-93. doi: <https://doi.org/10.5500/wjt.v9.i4.81>
13. Chan CM, Chim TM, Leung KC, Tong CH, Wong TF, Leung GK. Simultaneous pancreas and kidney transplantation as the standard surgical treatment for diabetes mellitus patients with end-stage renal disease. *Hong Kong Med J*. 2016;22(1):62-69. doi: <https://doi.org/10.12809/hkmj154613>
14. Lombardo C, Perrone VG, Amorese G, et al. Update on pancreatic transplantation on the management of diabetes. *Minerva Med*. 2017;108(5):405-418. doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05224-7>
15. Nixon DR, Flinn N. Visual Function for Driving in Diabetic Macular Edema and Retinal Vein Occlusion Post-Stabilization with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:1659-1666. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S304229>
16. Shrestha GS, Kaiti R. Visual functions and disability in diabetic retinopathy patients. *J Optom*. 2014;7(1):37-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.optom.2013.03.003>
17. Yang Z, Tan TE, Shao Y, Wong TY, Li X. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1079217. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1079217>
18. Воробьева И.В., Мошетова Л.К., Пинчук А.В., и др. Диабетическая ретинопатия. Морфофункциональное состояние сетчатки у реципиентов поджелудочной железы // *Офтальмология*. — 2021. — Т. 18. — № 3. — С. 459-469. [Vorobyeva IV, Moshetova LK, Pinchuk AV, et al. Diabetic Retinopathy. Morphofunctional State of the Retina in Pancreas Recipients. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3):459-469. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-459-469>
19. Lois N, Cook JA, Wang A, et al. Evaluation of a New Model of Care for People with Complications of Diabetic Retinopathy: The EMERALD Study. *Ophthalmology*. 2021;128(4):561-573. doi: <https://doi.org/10.1016/j.optha.2020.10.030>
20. Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard?. *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):190-195. doi: <https://doi.org/10.1159/000501372>
21. Kim YJ, Shin S, Han DJ, et al. Long-term Effects of Pancreas Transplantation on Diabetic Retinopathy and Incidence and Predictive Risk Factors for Early Worsening. *Transplantation*. 2018;102(1):e30-e38. doi: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001958>
22. Voglová B, Hladíková Z, Nemětová L, et al. Early worsening of diabetic retinopathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation- Myth or reality?. *Am J Transplant*. 2020;20(10):2832-2841. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.15924>
23. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, et al. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. *Transpl Int*. 2005;18(5):619-622. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2005.00108.x>
24. Chow VC, Pai RP, Chapman JR, et al. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 1999;13(4):356-362. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0012.1999.130413.x>
25. Wang Q, Klein R, Moss SE, et al. The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. A case series. *Ophthalmology*. 1994;101(6):1071-1076. doi: [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(94\)31216-4](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(94)31216-4)
26. Gruessner AC, Gruessner RWG. The 2022 International Pancreas Transplant Registry Report-A Review. *Transplant Proc*. 2022;54(7):1918-1943. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.03.059>
27. Stites E, Wiseman AC. Live donor kidney - PAK versus SPK: how to decide?. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(4):377-381. doi: <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000435>
28. Tsai FY, Lau LI, Li AF, et al. Acute macular edema and peripapillary soft exudate after pancreas transplantation with accelerated progression of diabetic retinopathy. *J Chin Med Assoc*. 2017;80(5):319-325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.01.004>
29. Ramakrishnan S, Anand V, Roy S. Vascular endothelial growth factor signaling in hypoxia and inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2014;9(2):142-160. doi: <https://doi.org/10.1007/s11481-014-9531-7>
30. Pandya M, Banait S, Daigavane S. Insights Into Visual Rehabilitation: Pan-Retinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Cureus*. 2024;16(2):e54273. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.54273>
31. Петрачков Д.В., Филиппов В.М. Влияние объема интраоперационной лазеркоагуляции сетчатки на частоту осложнений хирургического лечения диабетической ретинопатии // *Офтальмология*. — 2025. — Т. 22. — № 1. — С. 54-62. [Petrachkov DV, Filippov VM. Influence of Intraoperative Retinal Laser Photocoagulation Area and Localisation on the Complications Frequency of Surgical Treatment for Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2025;22(1):54-62. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2025-1-54-62>
32. Auvazian SL, Cano J, Leahy S, et al. Relating Retinal Vascular Oxygen Saturation and Microvasculature Morphology at Progressive Stages of Diabetic Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(6):4. doi: <https://doi.org/10.1167/tvst.10.6.4>
33. Sugano Y, Maeda S, Kato Y, et al. Morphometrics in three dimensional choroidal vessel models constructed from swept-source optical coherence tomography images. *Sci Rep*. 2022;12(1):15130. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17039-9>
34. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10085):2193-2203. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31193-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31193-5)
35. Nicholson L, Crosby-Nwaobi R, Vasconcelos JC, et al. Mechanistic Evaluation of Panretinal Photocoagulation Versus Aflibercept in Proliferative Diabetic Retinopathy: CLARITY Substudy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(10):4277-4284. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.17-23509>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Булава Евгений Валерьевич**, к.м.н., ассистент [Evgeniy V. Bulava, PhD, assistant]; адрес: Россия, 125993, Москва, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1 [address: 2/1, building 1 Barrikadnaya street, 123242 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7201-3885>; eLibrary SPIN: 1601-9710; e-mail: bulava.eyes@mail.ru

Аржиматова Гульжияна Шевкетовна, к.м.н., доцент [Gulzhiana S. Arzhimatova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9080-3170>; eLibrary SPIN: 8540-2420; e-mail: gulzhiana.shevketovna@yandex.ru

Гусаков Михаил Владимирович, клинический ординатор [Mikhail V. Gusakov, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4447-5919>; eLibrary SPIN: 8949-9300; e-mail: gmkiv@gmail.com

Дмитриев Илья Викторович, д.м.н., доцент [Ilya V. Dmitriev, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>; eLibrary SPIN: 3916-6591; e-mail: ildmi@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Аржиматова Г.Ш., Булава Е.В., Гусаков М.В., Дмитриев И.В. Факторы прогрессирования диабетической ретинопатии и развития макулярного отека после трансплантации поджелудочной железы // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 249-258. doi: <https://doi.org/> <https://doi.org/10.14341/DM13306>

TO CITE THIS ARTICLE:

Arzhimatova GS, Bulava EV, Gusakov MV, Dmitriev IV. Factors for diabetic retinopathy progression and macular edema development after pancreas transplantation. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):249-258. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13306>

КЛЮЧЕВЫЕ ЭТАПЫ ВНЕДРЕНИЯ И АДАПТАЦИИ ЦИФРОВОЙ ИНФРАСТРУКТУРЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ



© Я.А. Мартусевич^{1*}, О.С. Кобякова², В.В. Люцко²

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск

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

ВВЕДЕНИЕ. Цифровой скрининг на диабетическую ретинопатию (ДР) является эффективной мерой, рекомендованной ВОЗ. Для реализации современной программы цифрового скрининга ДР необходимо выполнение нескольких важных условий, при этом организация скрининга на региональном уровне требует наличия комплексного подхода, который включает соответствие рекомендованному международному опыту с учетом особенностей субъекта. Настоящая работа посвящена определению ключевых шагов внедрения и адаптации подобной цифровой инфраструктуры в Томской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Данные федерального статистического наблюдения формы №12, Федеральной службы государственной статистики <https://rosstat.gov.ru/>, Томскстата <https://70.rosstat.gov.ru/>. Методы статистического анализа: метод описательной статистики, анализ динамических рядов. Обработка данных осуществлялась с использованием электронных таблиц «MSOffice Excel 2010» и пакета прикладных программ «Statistica» for Windows 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Ключевое условие организации цифровой системы скрининга на ДР в субъекте — создание Центра патологии сетчатки, основная цель которого — профилактика слепоты и инвалидности по зрению в субъекте. Второе важное условие — разработка и внедрение телемедицинской системы со встроенной системой поддержки принятия врачебных решений, которая объединила в единый цифровой контур Центр патологии сетчатки и медицинские учреждения Томской области. Третье условие — адаптация маршрутизации пациентов с ретинопатией в действующую схему маршрутизации пациентов по профилю «офтальмология». Еще одним важным условием стала реализация пилотного проекта с целью адаптации цифровой структуры в существующую схему организации медицинской помощи по профилю «офтальмология» в регионе, определения медицинских организаций первой очереди, налаживания цифровой связи. Пятое — внесение изменений на законодательном уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Выполнение вышеперечисленных условий позволило успешно внедрить цифровой проект на территории Томской области и создать организационную инфраструктуру по раннему выявлению и своевременному лечению пациентов с ДР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабетическая ретинопатия; нейросеть; цифровой скрининг; Центр патологии сетчатки; маршрутизация; нормативно-правовая основа.

KEY STAGES OF IMPLEMENTATION AND ADAPTATION OF DIGITAL INFRASTRUCTURE FOR MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY IN THE TOMSK REGION

© Iana A. Martusevich^{1*}, Olga S. Kobyakova², Vasily V. Liutsko²

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

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

INTRODUCTION. One of the serious complications of diabetes is diabetic retinopathy, which is the leading cause of blindness and disability. Digital screening for diabetic retinopathy is one of the effective measures recommended by the WHO. To implement an effective digital screening program for DR, several important conditions must be met. At the same time, the organization of the disease screening at the regional level requires a comprehensive approach, which includes compliance with the recommended international experience, taking into account the characteristics of the subject. This work is devoted to determining the key steps for the implementation and adaptation of such a digital infrastructure in the Tomsk region.

MATERIALS AND METHODS: the data of the federal statistical observation form No. 12, the Federal State Statistics Service <https://rosstat.gov.ru/>, Tomskstat <https://70.rosstat.gov.ru/>. Statistical analysis methods: descriptive statistics method, time series analysis. Data processing was carried out using the «MS Office Excel 2010» spreadsheets and the «Statistica» software package for Windows 10.0.

RESULTS. The key element of the digital screening system for diabetic retinopathy in the subject was the organization of the Retinal Pathology Center, the main goal of which is the prevention of blindness and severe visual impairments in the subject. The second important condition was the development and implementation of a telemedicine system with an embedded decision support system, which united the Retinal Pathology Center and medical institutions of the Tomsk

region into a single digital circuit. The third condition was the adaptation of the routing of patients with retinopathy into the existing routing scheme for patients in the «ophthalmology» profile. Another condition was the implementation of a pilot project to adapt the digital structure to the existing scheme of medical care organization in the «ophthalmology» profile in the region, the identification of first-line medical organizations, and the establishment of digital communication. The final condition was the introduction of changes at the legislative level.

CONCLUSION. The fulfillment of the above conditions allowed the successful implementation of the digital project in the Tomsk region and the creation of an organizational infrastructure for the early detection and timely treatment of patients with diabetic retinopathy.

KEYWORDS: *diabetic retinopathy; neural network; digital screening; Retinal Pathology Center; routing; regulatory framework.*

ВВЕДЕНИЕ

Цифровой скрининг диабетической ретинопатии (ДР) является эффективной мерой, рекомендованной ВОЗ [1–4]. Мировой опыт внедрения и оценки результатов скрининговых программ требует соблюдения определенных условий к организации эффективной системы скрининга [5, 6]. Так, в некоторых странах существуют государственные организации, которые разрабатывают национальные рекомендации по скринингу. Примером может служить работа Национального скринингового комитета Великобритании (UK NSC), где разрабатываются национальные рекомендации скрининга по всей стране, а UK NSC несет ответственность за осуществление программ скрининга [7]. В ряде стран, таких как Бельгия, Франция и Германия, реализация скрининговых программ делегируется региональным и местным органам власти [8]. В нашей стране скрининг хронических неинфекционных заболеваний осуществляется в рамках национальных профилактических осмотров и диспансеризации населения [9].

Организация раннего скрининга ДР на региональном уровне требует наличия комплексного подхода, который включает не только соответствие рекомендованному международному опыту раннего выявления заболеваний, а также адаптации на региональном уровне с учетом особенностей субъекта. Это означает, что в регионах Российской Федерации (РФ), особенно в тех, где есть отдаленные и труднодоступные районы, необходима организация инфраструктуры, в которой в т.ч. учитывается факт «ограниченной доступности» медицинской помощи (МП) и включает использование телемедицинских технологий, искусственного интеллекта (ИИ), которые объединяют региональные учреждения здравоохранения в единый цифровой контур [10, 11]. Все это позволяет увеличить охват населения субъекта скринингом и выявлять ДР на ранних стадиях заболевания. В Томской области организована собственная цифровая инфраструктура скрининга. Настоящая работа посвящена определению ключевых принципов внедрения и адаптации подобной цифровой инфраструктуры в Томской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные федерального статистического наблюдения формы №12, Федеральной службы государственной статистики <https://rosstat.gov.ru/>, Томскстата <https://70.rosstat.gov.ru/>. Методы статистического анализа: метод описательной статистики, анализ динамических рядов. Обработка данных осуществлялась с использованием электронных таблиц «MSOffice Excel 2010» и пакета прикладных программ «Statistica» for Windows 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наш опыт по внедрению и адаптации цифровой инфраструктуры медицинской помощи пациентам с ДР позволил определить основные условия для эффективной работы системы скрининга.

Ключевое условие в организации системы скрининга на ДР — создание Центра патологии сетчатки (ЦПС). Центр организован на основании приказа ректора ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ от 30.12.2022 г. №865 в составе офтальмологической клиники СибГМУ на функциональной основе. Основной целью деятельности ЦПС является профилактика слепоты и тяжелых нарушений зрения в субъекте, ассоциированных с патологией сетчатки, путем цифрового скрининга и раннего начала лечения. ЦПС встроен в цифровую модель организации медицинской помощи по профилю «офтальмология» как референс-центр, у которого есть ряд функций, в т.ч. по организации и контролю проведения скрининговых мероприятий. Ключевыми участниками системы являются ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, медицинские организации (МО) Томской области. Контроль за исполнением проекта возложен на Департамент здравоохранения Томской области (рис. 1).

Второе важное условие внедрения системы скрининга — создание телемедицинской системы со встроенной системой поддержки принятия врачебных решений, которая объединила в единый цифровой контур ЦПС и МО Томской области. Федеральной службой по интеллектуальной собственности РФ в июне 2023 г. зарегистрирована программа для ЭВМ «Офтальмик. Система хранения снимков глазного дна со встроенной системой поддержки принятия врачебных решений» (заявка №2023662661, дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 27.06.2023 г.). Правообладателем программы является ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023663680). Система позволяет определять наличие ДР у пациентов с сахарным диабетом (СД) по цифровым фотографиям сетчатки глаза, полученным при помощи фундус-камер.

Цифровая система «Офтальмик» объединяет в единую сетевую структуру МО г. Томска и муниципальных районов Томской области, которые предварительно были оснащены фундус-камерами для проведения цифровой фоторегистрации глазного дна у пациентов с СД (рис. 2).

Данный метод скрининга на ДР особенно актуален в географически удаленных районах Томской

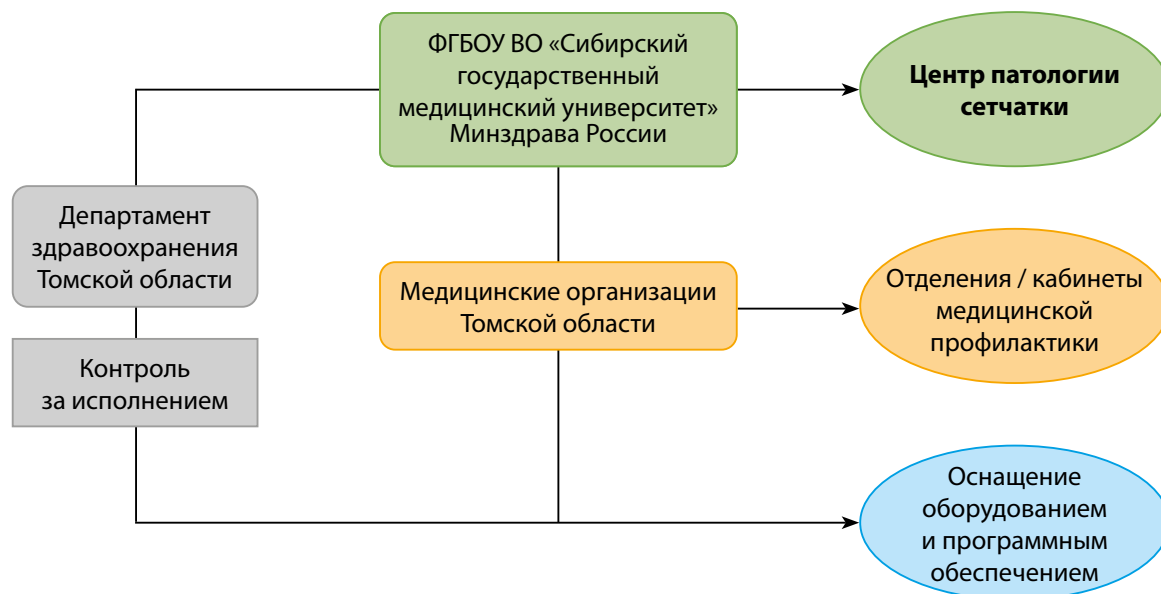


Рисунок 1. Центр патологии сетчатки в общей схеме участников системы скрининга диабетической ретинопатии в Томской области.

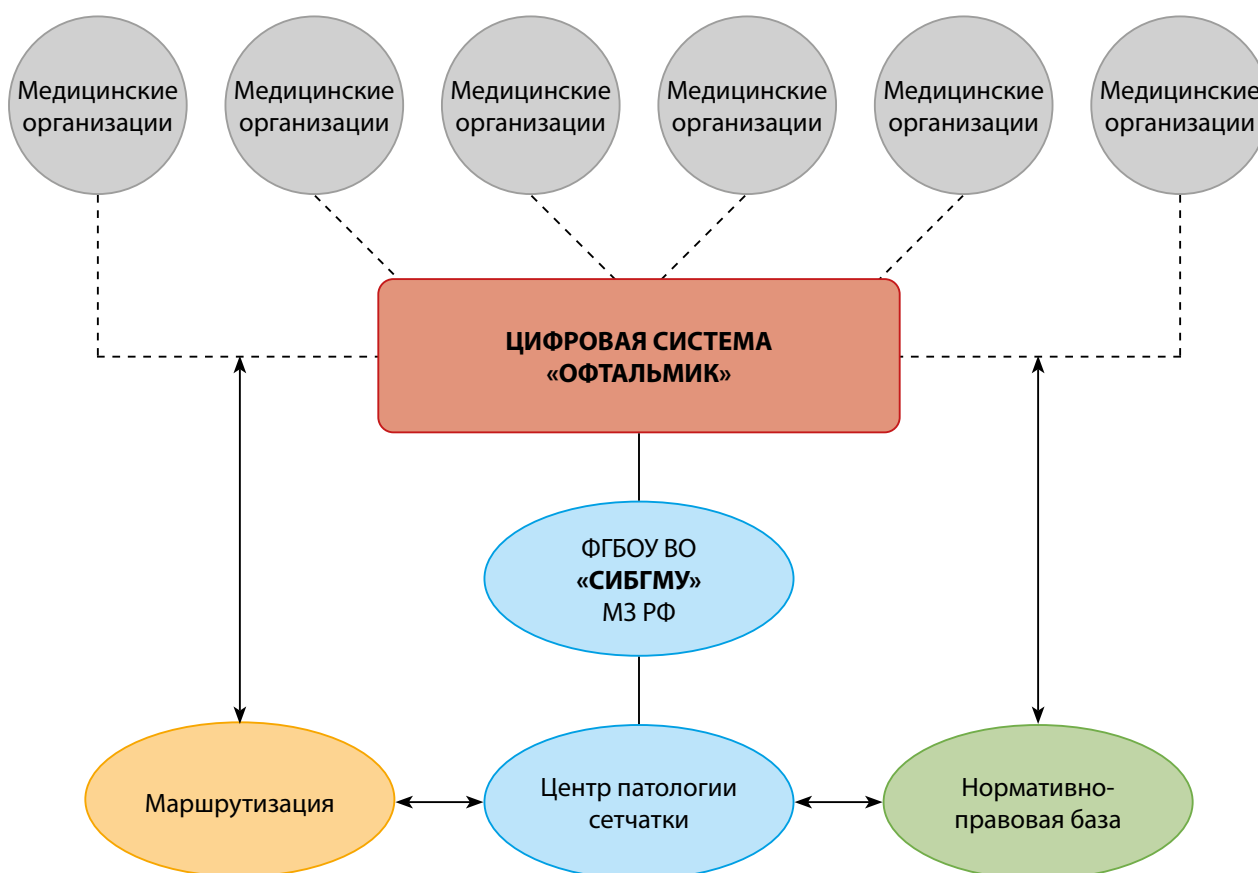


Рисунок 2. Место цифровой системы «Офтальмик» при внедрении системы скрининга диабетической ретинопатии на территории Томской области.

области, где могут отсутствовать врачи-офтальмологи. Фоторегистрация сетчатки глаза проводится пациенту с СД по месту жительства во время профилактического посещения кабинета медицинской профилактики средним персоналом кабинета с дальнейшей отправкой полученных фотографий в референс-центр по защищенному каналу VipNet. Полученные цифровые фотографии анализируются системой поддержки принятия лечеб-

ных решений, градируя их на норму и патологию, а затем оцениваются специалистом ЦПС, который формирует заключение о наличии или отсутствии ДР, а также рекомендации по дальнейшему наблюдению или лечению пациента, сроках, объемах, видах оказания МП, и оформляет его в системе медицинской информационной системы (МИС) «Барс», к которой подключены все МО Томской области (рис. 3).

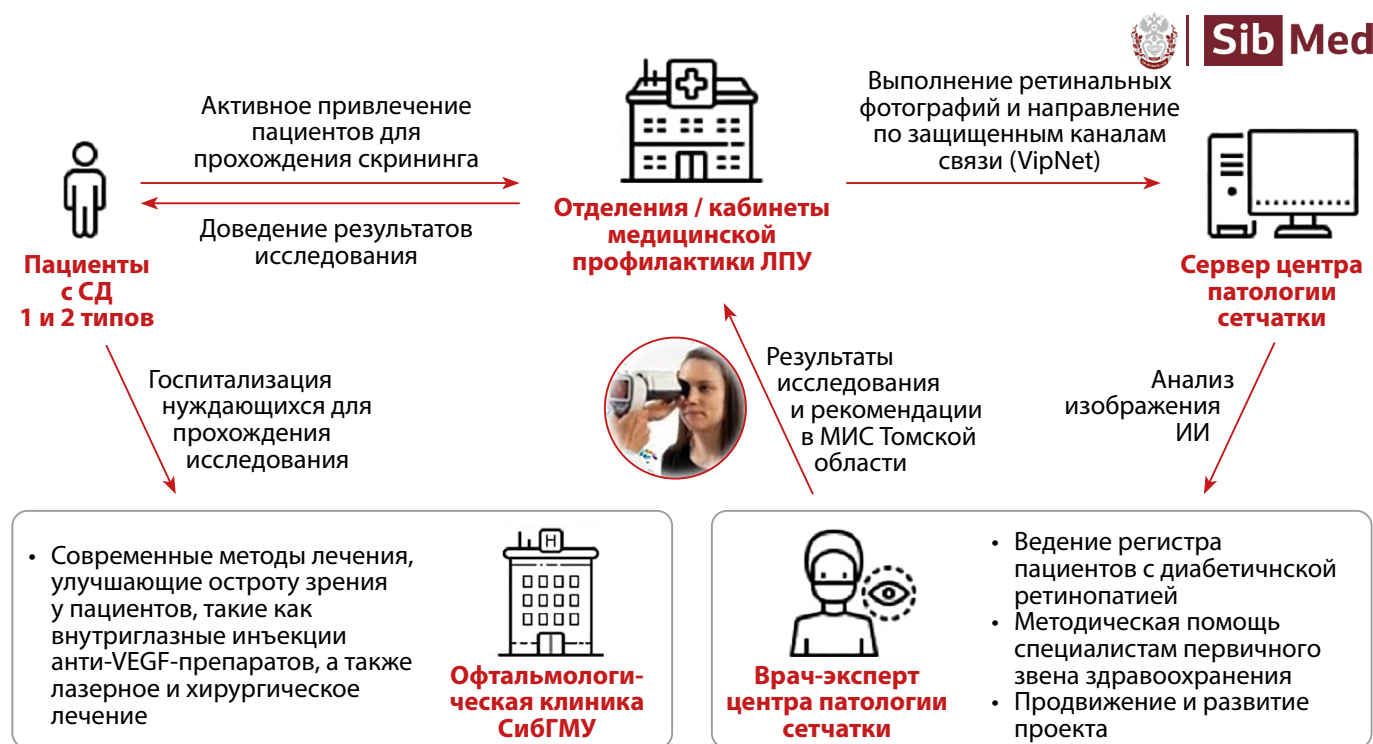


Рисунок 3. Общая схема организационной инфраструктуры при раннем цифровом скрининге диабетической ретинопатии в Томской области.

Примечание. ИИ — искусственный интеллект; МИС — медицинская информационная система.

Третьим условием внедрения и реализации цифровой инфраструктуры в Томской области является процесс адаптации маршрутизации пациентов с ДР в существующую схему с учетом специфики новой модели организации МП по профилю «офтальмология» в Томской области. Новый алгоритм маршрутизации пациентов был утвержден распоряжением Департамента здравоохранения Томской области «О скрининге диабетической ретинопатии у взрослого населения на территории Томской области» от 22 мая 2023 г. №610.

Четвертое условие состоит в проведении пилотного проекта с целью адаптации цифровой инфраструктуры в существующую схему организации МП по профилю «офтальмология», определении МО первой очереди, настройке цифровой связи между пилотными МО амбулаторно-поликлинического звена Томской области и ЦПС. Так, проведенный анализ абсолютного числа больных СД и ДР во всех муниципальных районах Томской области и г. Томска позволил определить шесть ключевых медицинских организаций Томской области, которые в первую очередь были оснащены фундус-камерами с целью внедрения системы скрининга на ДР (табл. 1).

Таблица 1. Перечень медицинских организаций, оснащенных фундус-камерами на первом этапе пилотного проекта

№ п/п	Наименование медицинской организации первой очереди
1	ОГАУЗ «Стрежевская городская больница»
2	ОГАУЗ «Кожевниковская районная больница»
3	ОГАУЗ «Колпашевская районная больница»
4	ОГАУЗ «Кривошеинская районная больница»
5	ОГАУЗ «Поликлиника №4»
6	ОГАУЗ «Томская районная больница»

Планируется расширить перечень медицинских организаций, оснащенных цифровыми фундус-камерами, установив их еще в 20 кабинетах медицинской профилактики.

Пятым пунктом, необходимым для успешного внедрения цифровой инфраструктуры, является внесение изменений на законодательном уровне. В связи с этим инициировано предложение по внедрению и реализации на территории Томской области регионального проекта «Профилактика слепоты вследствие патологии сетчатки». Проект был поддержан губернатором Томской области при заслушивании на совместных заседаниях комиссии по охране здоровья граждан и развитию здравоохранения общественной палаты РФ и экспертного совета по здравоохранению комитета Совета Федерации по социальной политике (2019 г., 2021 г.), экспертном совете по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва под эгидой ассоциации врачей-офтальмологов (2020 г.), заседании профильной комиссии по офтальмологии Минздрава РФ (2020 г., 2023 г.). Предложение о внесении изменений в постановление администрации Томской области от 27 сентября 2019 г. №353а «Об утверждении государственной программы «Развитие здравоохранения в Томской области» подано на рассмотрение Департамента здравоохранения Томской области.

ОБСУЖДЕНИЕ

Скрининг на ДР является эффективной мерой предотвращения нарушений зрения, слепоты и инвалидности. Внедрение и адаптация цифровой инфраструктуры в рамках реализуемой новой модели организации медицинской помощи по профилю «офтальмология» у пациентов с ДР направлена на решение стратегических задач системы здравоохранения Томской области по раннему выявлению данной патологии среди пациентов с СД,

своевременному началу лечения, снижению инвалидности и слепоты вследствие ДР, уменьшению числа повторных госпитализаций пациентов с осложнениями данного заболевания, снижению дней нетрудоспособности по причине развития поздних стадий.

Цифровая инфраструктура оказания медицинской помощи пациентам с ДР, внедренная в Томской области, является эффективной и экономически оправданной при проведении массового скрининга, особенно в удаленных районах Томской области, где, помимо низкой приверженности пациента СД к диагностике и лечению основного заболевания, существует вероятность недодиагностированности ДР, а также кадровый дефицит. При этом цифровой скрининг может значительно сократить время пациента и нагрузку на врача.

При этом особую роль, которая влияет на качество оказания медицинской помощи, играют программы цифровой автоматизированной передачи, хранения и обработки фотографий глазного дна пациента с СД, основанные на алгоритмах ИИ. Однако при внедрении разработанной нами системы поддержки принятия решений «Офтальмик» перед нами стоял ряд задач. Так, было необходимо определить границы применимости технологии автоматического распознавания признаков ДР нейросетью в реальной клинической практике. Важным моментом является то, что применение автоматической системы на основе ИИ ограничено объемом информации, на которой система обучается, а значит, на начальных этапах этого процесса существует большая вероятность ложных сигналов системы, что требует постоянного наполнения ее новыми данными. Таким образом, перед нами стояла задача по наполнению системы ИИ объективными данными о пациентах и определению таких ее параметров, как чувствительность, специфичность, наличие ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

В связи с этим при адаптации автоматической системы передачи, хранения и обработки снимков глазного дна со встроенной системой поддержки принятия врачебных решений «Офтальмик» на базе офтальмологической клиники СибГМУ нами были определены основные задачи.

1. Точное градирование фотографий глазного дна у лиц с СД, подтвержденное тремя экспертами.
2. Определение метрических характеристик системы ИИ, таких как чувствительность (%), специфичность (%), наличие ложноположительных и ложноотрицательных результатов (%).
3. Выявление случаев, при которых система ИИ выдает ошибку диагностики ДР.
4. Выявление расхождений в заключении врача-диагноста и результатах обработки цифровой фотографии системой ИИ.

Британская диабетическая ассоциация предложила, чтобы любая программа скрининга на ДР имела чувствительность не менее 80% и специфичность 95%. В настоящее время самая первая зарегистрированная нейросеть IDx-DR показывает специфичность 87% в отношении обнаружения кровоизлияний, экссудатов, неоваскуляризации и других поражений, характерных для ДР. Данные многих авторов систем ИИ указывают на диапазон допустимой чувствительности от 80 до 96%

и специфичности от 86 до 98%. Полученные метрические характеристики автоматической системы хранения снимков глазного дна со встроенной системой поддержки принятия врачебных решений «Офтальмик» — чувствительность 90,5%, специфичность 96% — соответствуют установленным критериям чувствительности и специфичности.

В целом система ИИ позволяет существенно ускорить время анализа фотографии глазного дна, на который приходится менее 1 минуты.

Таким образом, предложена цифровая модель организации раннего скрининга ДР в Томской области, важными элементами которой являются Центр патологии сетчатки, телемедицинская система «Офтальмик», которая объединила в единый цифровой контур медицинские организации амбулаторно-поликлинической службы Томской области и ЦПС, новая схема маршрутизации пациентов с СД и ДР, углубленное обследование пациентов на базе офтальмологической клиники СибГМУ, своевременное оказание специализированной медицинской помощи. Созданная цифровая инфраструктура, адаптированная к региональным условиям, позволяет максимально охватить пациентов с СД, в т.ч. из отдаленных муниципальных образований, и улучшить показатели качества и эффективности диспансерного наблюдения, приблизив показатель доли пациентов, состоящих на диспансерном учете при СД и ДР к 100%, существенно сократив наступление слепоты и инвалидности вследствие ДР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленная модель объединяет все важные этапы качественной ранней диагностики ДР. Важными компонентами для ее успешного внедрения стали: ЦПС (организационно-методический, учебно-практический и научный центр), телемедицинская система на основе ИИ, объединившая МО в Томской области в единый цифровой контур; адаптация маршрутизации пациентов с ДР; реализация пилотного проекта; внесение изменений в нормативно-правовую базу для реализации регионального проекта «Профилактика слепоты вследствие патологии сетчатки».

Выполнение вышеперечисленных условий позволило успешно внедрить цифровой проект на территории Томской области и создать организационную инфраструктуру по раннему выявлению и своевременному лечению пациентов с ДР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Мартусевич Я.А. — сбор материала и интерпретация данных, написание статьи; Кобякова О.С. — разработка концепции исследования, интерпретация данных, внесение существенных правок в текст статьи; Люцко В.В. — разработка концепции исследования, интерпретация 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.

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ г. Томска, протокол № 9647 от 29.01.2024 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Global report on diabetes. Zheneva: Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia; 2018. Litsenziia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.)]
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021
3. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021
4. Скрининг на диабетическую ретинопатию: Повышение эффективности, максимальное увеличение пользы и минимизация вреда. краткое руководство. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021. Лицензия: CCBY-NC-SA3.0IGO [Skринing na diabeticheskiju retinopatiju: Povyshenie jeffektivnosti, maksimal'noe uvelichenie pol'zy i minimizaciya vreda. kratkoe rukovodstvo. Kopengagen: Evropejskoe regional'noe bjuro VOZ; 2021. Licenzija: CCBY-NC-SA3.0IGO (In Russ.)]
5. Lanzetta P, Sarao V, Scanlon PH, et al. Fundamental principles of an effective diabetic retinopathy screening program [published correction appears in Acta Diabetol. 2020 Jul;57(7):907-908. doi: 10.1007/s00592-020-01541-5]. *Acta Diabetol.* 2020;57(7):785-798. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01506-8>
6. Драпкина О.М., Самородская И.В. Скрининг: терминология, принципы и международный опыт // *Профилактическая медицина*. — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 90-97. [Drapkina OM, Samorodskaja IV. Skринing: terminologija, principy i mezhdunarodnyj opyt [Screening: terminology, principles and international experience]. *Profilakticheskaja medicina [Russian Journal of Preventive Medicine]*. 2019;22(1):90-97. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20192201190>
7. Second Report of the National Screening Committee, October. Screening in the UK: making effective recommendations 1 April 2016 to 31 March 2017. [Internet]. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/649986/Screening_in_the_UK_making_effective_recommendations_2016_to_2017.pdf
8. Seedat F, Cooper J, Cameron L, et al. International comparisons of screening policy-making: a systematic review. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/444227/FINAL_REPORT_International_Screening.pdf
9. Лучшие программы скринингов в мире и их сравнение с Москвой [Электронный ресурс]: экспертный обзор / Н.Н. Камынина, А.А. Кравчук. — Электрон. Текстовые дан. — М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. — URL: https://niioz.ru/moskovskaya-medsina/izdaniya-nii/obzory/Luchshie_programmy_skriningov_v_mire_i_ikh_sravnenie_s_Moskvoi [Elektronnyi resurs]: ekspertnyi obzor / N. N. Kamynina, A. A. Kravchuk. — Elektron. Tekstovye dan. — M.: GBU «NIIOZMM DZM», 2022. — URL: <https://niioz.ru/moskovskaya-medsina/izdaniya-nii/obzory/> (In Russ.)]
10. Борщук Е.Л., Чупров А.Д., Лосицкий А.О., Фирсов А.С. Организация скрининга диабетической ретинопатии с применением телемедицинских технологий // *Практическая медицина*. — 2018. — Т. 16. — №4. [Borshhuk EL, Chuprov AD, Losickij AO, Firsov AS. Organizacija skринinga diabeticheskoy retinopatii s primeneniem telemeditsinskih tehnologij. *Practical medicine*. 2018;16(4). (In Russ.)]
11. Павлов В.Г., Сидамонидзе А.Л., Петрачков Д.В. Современные тенденции скрининга диабетической ретинопатии // *Вестник офтальмологии*. — 2020. — Т. 136. — №4. — С. 300-309. [Pavlov VG, Sidamonidze AL, Petrachkov DV. Sovremennye tendencii skринinga diabeticheskoy retinopatii [Current trends in the screening for diabetic retinopathy]. *Vestnik oftal'mologii [Russian Annals of Ophthalmology]*. 2020;136(4):300-309. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042300>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мартусевич Яна Александровна**, к.м.н. [Iana A. Martusevich, MD, PhD]; адрес: Россия, 634050, Томск, ул. Московский тракт, 2 [address: 2 Moskovsky Trakt street, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4826-4841>; eLibrary SPIN-код: 5667-4748; e-mail: [mma1@yandex.ru](mailto:mmma1@yandex.ru)

Кобякова Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор [Olga S. Kobyakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000000300981403>; eLibrary SPIN: 1373-0903; e-mail: kobyakovaos@mednet.ru

Люцко Василий Васильевич, д.м.н., доцент [Vasiliy V. Liutsko, MD, Docent]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2114-8613>; eLibrary SPIN: 6870-7472; e-mail: vasiliy_l@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мартусевич Я.А., Кобякова О.С., Люцко В.В. Ключевые этапы внедрения и адаптации цифровой инфраструктуры медицинской помощи пациентам с диабетической ретинопатией в Томской области // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 259-264. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13214>

TO CITE THIS ARTICLE:

Martusevich IA, Kobyakova OS, Liutsko VV. Key stages of implementation and adaptation of digital infrastructure for medical care for patients with diabetic retinopathy in the Tomsk region. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):259-264. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13214>

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: ТРЕНДЫ В РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ, ИСХОДЫ



© А.И. Корбут, В.В. Климонтов*

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одной из ведущих причин хронической болезни почек (ХБП). В данном обзоре проанализированы результаты исследований, оценивавших распространенность, клинические фенотипы и исходы ХБП при СД2. В последние 20–30 лет наблюдается глобальный тренд на увеличение числа больных СД2 и ХБП. При этом распространенность ХБП среди больных СД2, по-видимому, остается стабильной и составляет в среднем 25–30%. Исследования из разных стран демонстрируют как восходящие, так и нисходящие тренды в распространенности ХБП среди пациентов с СД2. Это может объясняться отличиями в дизайне исследований и полноте скрининга ХБП, а также истинными различиями в распространенности ХБП в разных популяциях. У больных СД2 ХБП гетерогенна по морфологическим и клиническим характеристикам, течению и исходам. Очевидным трендом в эпидемиологии ХБП у больных СД2 является увеличение распространенности снижения почечной функции при отсутствии альбуминурии. Женский пол, пожилой возраст, оптимальный контроль гликемии и артериальной гипертензии, применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и отсутствие диабетической ретинопатии ассоциированы с неальбуминурической ХБП при СД2. Больные СД2 с альбуминурическим фенотипом ХБП, по-видимому, имеют больший риск развития терминальной ХБП и основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в сравнении с пациентами с СД2 и неальбуминурической ХБП. Репортируемая заболеваемость терминальной почечной недостаточностью у больных СД2 варьирует в широких пределах, от 0,41 до 6,9 случая на 1000 пациенто-лет. Разнообразие данных может объясняться различиями исходных характеристик больных и разной длительностью наблюдения. Гетерогенность дизайна проведенных к настоящему времени исследований, небольшое число проспективных исследований на больших выборках затрудняют объективную оценку динамики распространенности и заболеваемости ХБП у больных СД2. Крайне необходимы исследования эпидемиологии ХБП у больных СД2 в реальной клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; хроническая болезнь почек; терминальная почечная недостаточность; скорость клубочковой фильтрации; альбуминурия; распространенность; заболеваемость.

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES: TRENDS IN PREVALENCE, CLINICAL PHENOTYPES AND OUTCOMES

© Anton I. Korbut, Vadim V. Klimontov*

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

Type 2 diabetes (T2D) is a leading cause of chronic kidney disease (CKD). This review analyzes the results of studies assessing the prevalence, clinical phenotypes, and outcomes of CKD in T2D. Over the past 20–30 years, there has been a global trend toward an increase in the number of patients with T2D and CKD. At the same time, the prevalence of CKD among patients with T2D appears to remain stable and averages 25–30%. Studies from different countries demonstrate both upward and downward trends in the prevalence of CKD among patients with T2D. This can be explained by differences in study design, CKD screening quality, and real differences in the prevalence of CKD in different populations. In patients with T2D, CKD is heterogeneous in morphological and clinical characteristics, course, and outcomes. An obvious current trend in the epidemiology of CKD in patients with T2D is an increasing prevalence of renal function decline in the absence of albuminuria. Female sex, older age, optimal glycemic and hypertension control, use of renin-angiotensin system blockers, and the absence of diabetic retinopathy are associated with non-albuminuric CKD in T2D. Patients with T2D with the albuminuric phenotype of CKD appear to have a higher risk of developing end-stage renal disease and major adverse cardiovascular events compared with patients with T2D and non-albuminuric CKD. The reported incidence of end-stage renal disease in patients with T2D varies widely, from 0.41 to 6.9 cases per 1000 patient-years. The diversity of data may be explained by differences in baseline patient characteristics and different durations of follow-up. The heterogeneity of the design of studies conducted to date, the small number of prospective studies on large patient samples make it difficult to objectively assess the dynamics of CKD prevalence and incidence in patients with T2D. Further real-world evidence studies are urgently needed to assess the epidemiology of CKD in patients with T2D.

KEYWORDS: type 2 diabetes; chronic kidney disease; end-stage renal disease; glomerular filtration rate; albuminuria; prevalence; incidence.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — одна из ведущих причин хронической болезни почек (ХБП) [1]. В данном обзоре обобщены результаты исследований распространенности, клинических фенотипов и исходов ХБП при СД2. Поиск источников проведен в базах данных Medline/PubMed, ClinicalTrials.gov и eLibrary. Представлены результаты оригинальных исследований и метаанализов, опубликованных преимущественно в период 2019–2023 гг. Для оценки динамики эпидемиологических показателей также анализировались более ранние работы. В некоторых случаях нами проводился дополнительный расчет статистических параметров на основе числовых данных источников. Если не указано иное, под ХБП понимается снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) менее 60 мл/мин^{1,73} м² и/или увеличение экскреции альбумина с мочой [2].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХБП У БОЛЬНЫХ СД2

Согласно оценкам экспертов Международного общества нефрологов (ISN), каждый десятый житель Земли имеет ХБП [3, 4]. По данным Международного исследования заболеваний (Global Burden of Disease Study, GBD), в 2017 г. число людей с ХБП в мире составило 697,5 млн человек (9,1% популяции), или 8,7 тыс. случаев на 100 тыс. населения. Глобальная распространенность ХБП увеличилась с 1990 г. на 29,3% [1]. Распространенность ХБП в России, по данным выборочных эпидемиологических исследований, проведенных в отдельных городах в 2017–2020 гг., составляла от 4 до 11,5% [5–7].

Эпидемия СД вносит несомненный вклад в увеличение глобальной распространенности ХБП. По оценкам экспертов Международной федерации диабета (IDF), число больных СД в возрастной группе 20–79 лет с 2000 по 2021 гг. увеличилось с 151 до 537 млн человек, или с 4,6 до 10,5% всей мировой популяции данного возраста; на долю СД2 приходится более 90% случаев заболевания [8]. В России с 2010 по 2022 гг. распространенность выявленного СД2 увеличилась с 2,0 до 3,2 тыс. больных на 100 тыс. населения [9]. По обобщенным данным, глобальная распространенность сочетания ХБП и СД2 возросла с 66,5 случая на 100 тыс. населения в 1990 г. до 129,6 случая на 100 тыс. населения в 2019 г. [10].

Данные о распространенности ХБП у больных СД2 в различных странах сильно варьируют в зависимости от популяции и дизайна исследований (табл. 1). По результатам анализа регистра амбулаторных больных MarketScan (США), распространенность ХБП среди больных СД2 увеличилась в 1,83 раза с 4,67 до 8,63% за период с 2013 по 2018 гг. при оценке по обращаемости [11]. При исследовании групп пациентов с СД2, обратившихся за специализированной амбулаторной диабетологической помощью либо госпитализированных в стационары по неотложной помощи, распространенность ХБП достигает 53 [12] и даже 97% [13]. Очевидными ограничениями исследований по обращаемости является смещение выборки в пользу больных с неудовлетворительным гликемическим контролем и другими факторами риска ХБП, а также сложность оценки длительности изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о патологии почек.

Большие базы данных (регистры), содержащие результаты мониторинга пациентов, могут быть важным источ-

ником информации о динамике распространенности ХБП среди больных СД2. Согласно результатам анализа данных Информационной системы по заболеваниям почек в США (the United States Renal Data System, USRDS), распространенность ХБП среди пациентов с СД2 составила 41% в 2005–2008 гг. и 39,4% в 2017–2020 гг. [14]. Анализ канадского регистра ХБП у лиц с СД (CREDO) показал несколько более высокое значение распространенности ХБП среди больных СД2 в 2019–2020 гг.: 47,9%. Однако в этом исследовании в качестве одного из признаков ХБП учитывали значения альбумин/креатинин мочи (АКМ) $\geq 2,0$ мг/ммоль, при общепринятом «отрезном» значении АКМ $\geq 3,0$ мг/ммоль [15]. Результаты исследований, проведенных в США, Китае и других странах с использованием регистров амбулаторных больных, оценивают распространенность ХБП у больных СД2 в диапазонах 24,1–31,6% в 2013–2016 гг. [16, 17] и 30–40% в 2017–2023 гг. [10, 18, 19].

Национальное исследование здоровья и питания NHANES (the National Health and Nutrition Examination Survey) продемонстрировало стабильную распространенность ХБП у больных СД2 в период с 1988 по 2014 гг. в США. Участники исследования были отобраны на основе вероятностной выборки среди лиц, не находящихся в условиях организованных коллективов. Распространенность стойких лабораторных признаков ХБП среди людей с СД2 составила 28,4% в 1988–1994 гг. и 26,2% в 2009–2014 гг. [20]. Близкое значение распространенности — 27% установлено в метаанализе 20 исследований, проведенных в 13 странах Азии, Африки, Европы, Северной Америки и Австралии [21]. В медико-статистическом исследовании болезней, травм и факторов риска (The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, GBD), в котором анализировалась информация из открытых источников из 204 стран мира, глобальная распространенность ХБП у больных СД2 составила 31,3% в 1990 г. и 29,6% в 2019 г. [10].

По данным Базы данных клинко-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации, распространенность ХБП среди пациентов с СД2 в период 2010–2022 гг. увеличилась с 5,2 до 19,1%, или в 3,7 раза. Зафиксировано также увеличение заболеваемости ХБП с 0,64 тыс. до 2,1 тыс. случаев на 100 тыс. взрослых СД2 [22]. Учитывая исходно низкие значения показателей, можно предположить, что тренд на увеличение распространенности и заболеваемости ХБП может быть следствием улучшения диагностики. Действительно, при анализе случайной выборки больных СД2 из 20 регионов России (N=3728), проведенном в 2009 г. сотрудниками Эндокринологического научного центра (Москва), распространенность ХБП составила 48,6%¹. В этом исследовании повышенная альбуминурия встречалась у 46,3% участников исследования, снижение pСКФ — у 6,5% [23]. По результатам работы мобильного диабетологического центра в Новосибирской области, ХБП диагностирована у 40,4% больных СД2 в 2010 г. (N=360) и у 36,9% больных в 2017 г. (N=2000) [24, 25].

При исследовании «госпитальных» выборок величины встречаемости ХБП в России оказываются более высокими. В исследовании КРЕДО (Кардио-РЕНальные Диабетические Осложнения), включавшем больных СД2, госпитализированных в многопрофильные стационары Москвы,

¹ Проценты рассчитаны авторами обзора самостоятельно на основе данных, приведенных в оригинальной статье.

Таблица 1. Распространенность хронической болезни почек среди больных сахарным диабетом 2 типа

Страна	Год	Количество пациентов	Распространенность	Характеристика исследования	Ссылка
Россия	2022	4,6 млн	19,1%	База данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации	[9, 22]
Гонконг (Китай)	2013–2016	35,1 тыс.	31,6%	Базы данных амбулаторных больных (анализ величины СКФ, АКМ)	[16]
США	2013	26,7 млн	4,67%	Базы данных амбулаторных больных (анализ кодов МКБ-10)	[11]
США	2018	15,9 млн	8,63%	Базы данных амбулаторных больных (анализ кодов МКБ-10)	[11]
Нью-Джерси, США	2014–2015	1,4 млн	24,1%	Базы данных амбулаторных больных	[17]
Сингапур	2011–2013	1861	53%	Проведение лабораторных исследований у пациентов, обратившихся за медицинской помощью	[12]
Исследование DISCOVER CKD (Великобритания, Франция, Германия, Швеция, Нидерланды, Италия, Испания, Китай, Япония, США, Канада, Бразилия, Австралия и др.)	2017–2019	5819	10,8%	Лабораторные исследования у пациентов (оценивалась только рСКФ)	[57]
Индия	2017–2020	3534	32,7%	Анализ медицинской документации в центре третьего уровня	[58]
Канада (CREDO)	2021	14,9 тыс.	47,9%	Базы данных больных	[15]
Китай	2022	5123	29,6%	Анализ медицинской документации нескольких учреждений. Проводилась оценка нескольких измерений	[60]
Финляндия	2015–2019	5112	30,1%	Анализ базы данных	[18]
Непал	2020–2021	201	86,6%	Обследование пациентов, обратившихся за медицинской помощью	[13]
Иордания	2019	1398	50,1%	Обследование пациентов, обратившихся за медицинской помощью	[60]
Мексика	2017–2023	1319	39,2%	Анализ обратившихся за медицинской помощью в амбулаторные центры	[19]
Ирландия	2022	7394	42%	Анализ базы данных	[61]
Мир	1990	66,5 млн	31,3%	Субанализ данных исследования GBD 2019	[10]
	2019	130 млн	29,6%	Субанализ данных исследования GBD 2019	[10]

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД — сахарный диабет; АКМ — альбумин/креатинин мочи; МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

распространенность ХБП составила 90%. При этом у 50% больных ХБП регистрировалась ранее, в остальных случаях диагноз ХБП был установлен впервые [26]. Таким образом, можно предполагать, что значительная часть случаев ХБП у пациентов с СД2 по-прежнему остается не выявленной.

ВАРИАНТЫ ХБП У БОЛЬНЫХ СД2

Гетерогенность этиологии ХБП при СД2

Морфологические исследования указывают на гетерогенность изменений в почках при СД2. Для многих больных СД2 характерны более выраженные изменения тубулоинтерстиция и артериол при минимальных либо умеренных изменениях клубочков [27, 28]. Недиабетические изменения в почках выявляются у 17–50% больных СД2, подвергнутых нефробиопсии [29–32]. В качестве причин недиабетической ХБП преобладают мембранозная нефропатия, IgA-нефропатия, фокальный сегментарный гломерулосклероз и гипертензивный нефроангиосклероз [32, 33]. При исследовании биопсийного материала, полученного от 103 больных СД2 в Москве, проявления диабетической нефропатии выявлены в 50,5% случаев, в 22,3% биоптатов обнаружено сочетание диабетической нефропатии и иной патологии почек, в 27,2% диагности-

рована иная патология без признаков диабетической нефропатии. Среди недиабетической патологии наиболее часто встречались фокальный сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатия, мембранозная нефропатия, экстракапиллярный гломерулонефрит и болезнь минимальных изменений [34]. Заметим, что при интерпретации высокой частоты недиабетических поражений почек по данным морфологических исследований необходимо учитывать вероятное смещение выборки при отборе пациентов на нефробиопсию. Хороший контроль гликемии и отсутствие диабетической ретинопатии повышают вероятность недиабетического генеза ХБП у больных СД2 [33].

Альбуминурический и неальбуминурический варианты ХБП при СД2

Эпидемиологические исследования фиксируют снижение распространенности повышенной альбуминурии у больных СД2 [35, 36]. Неальбуминурический фенотип ХБП (НА-ХБП), при котором фильтрация снижается без предшествующего или сопутствующего повышения альбуминурии, становится все более частым (табл. 2). Так, в исследовании NHANES увеличенная альбуминурия была зарегистрирована у 20,8% больных СД2 в 1988–1994 гг. и у 15,9% больных в 2009–2014 гг. Распространенность

Таблица 2. Распространенность различных признаков хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа

Страна	Год	N, тыс. чел.	Распространенность, %			Доля НА-ХБП среди больных с СКФ <60 мл/мин, %	Ссылка
			Увеличение альбуминурии	Снижение рСКФ <60 мл/мин×1,73 м ²	НА-ХБП		
Россия (База данных клинико-эпидемиологического мониторинга СД на территории Российской Федерации)	2010	2869	н/д	2,19% (42,1% среди ХБП)	н/д	н/д	[22]
	2022	4582	н/д	8,27% (43,3% среди ХБП)	н/д	н/д	
Россия, Новосибирская область	2017	2,0	21,6	20	15,3	70,8	[25]
США (NHANES)	1988–1994	1,4	20,8	9,2	7,6	н/д	[20]
	2009–2014	2,1	15,9	14,1	10,3	н/д	
Австралия, Азия, Европа и Северная Америка (исследование ADVANCE)	2001–2008	10,6	30,7	19,1	11,8	61,6	[62]
Швеция	2003–2006	66,1	23,9	17,2	10,2	59,5	[63]
Италия (исследование RIACE)	2007–2008	15,8	26,9	17,1	9,4	56,6	[64]
Шанхай, Китай	2016	3,3	25,2	6	1,9	31,7	[65]
Южная Корея	2016	1,1	60,7	38,8	9,2	23,8	[66]
Мексика	2017–2023	1,3	35,7	10,9	3,5	31,9	[19]
Иордания	2019	1,4	44,7	19,2	5,4	28,4	[60]
Ирландия	2022	7,4	36,2	9,56	8,4	25,1	[61]
Индия	2017–2020	3,5	30,6	5,5	2,1	39,1	[58]

Примечание. Н/д — в первичном источнике отсутствуют данные; ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation study; RIACE — the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; НА-ХБП — неальбуминурическая хроническая болезнь почек.

сниженной рСКФ при этом возросла с 9,2 до 14,1%, распространенность НА-ХБП увеличилась с 7,6 до 10,3% [20]. Распространенность альбуминурии у индейцев Пима с СД2 снизилась с 47,4% в 1980-х гг. до 42,4% в 2000-х гг., доля НА-ХБП среди больных с рСКФ 60 мл/мин/1,73 м² при этом возросла с 35,5 до 70,8% [37]. Тренд на снижение распространенности альбуминурии среди российских пациентов с СД2 можно проследить по данным исследований на основе мобильных диабетологических комплексов [23, 25].

Увеличение частоты встречаемости НА-ХБП связывают с широким применением антигипертензивных и сахароснижающих препаратов с нефропротективными свойствами, улучшением качества гликемического контроля, а также отказом от курения [35, 36]. По российским данным, НА-ХБП ассоциирована с пожилым возрастом, длительностью СД2 > 15 лет, женским полом и приемом диуретиков [38, 39]. Согласно результатам метаанализа 31 исследования, при сравнении с альбуминурическим вариантом НА-ХБП ассоциирована с более старшим возрастом, женским полом, меньшей продолжительностью СД2, меньшей величиной гликированного гемоглобина A1c (HbA_{1c}), отсутствием диабетической ретинопатии, меньшими значениями артериального давления и меньшей частотой использования блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [40].

Имеются данные, что больные СД2 с альбуминурией и нормальной рСКФ, в сравнении с больными СД2 без ХБП, характеризуются большими значениями объема ткани почки и почечной паренхимы, оцененной с помощью ультразвукового исследования, в то время как уменьшение объема ткани почки и почечной паренхимы ассоциировано со сниженной рСКФ [41]. В исследовании с нефробиопсией, включавшем больных СД2 со сниженной рСКФ (среднее значение 35 мл/мин/1,73 м²), показано, что типичные изменения почечных клубочков, характерные для диабетической нефропатии, значительно чаще встречаются у больных с альбуминурическим фенотипом ХБП, чем у пациентов с СД2 и НА-ХБП. Объем мезангиума клубочков коррелировал с альбуминурией, при этом у большинства больных СД2 с НА-ХБП наблюдался артериолосклероз различной степени выраженности [42]. С другой стороны, в исследовании аутопсийного материала, полученного от больных СД2, не обнаружено различий по встречаемости изменений клубочков, тубулоинтерстиция и кровеносных сосудов между больными СД2 со сниженной рСКФ и альбуминурией и больными СД2 без альбуминурии [43].

До настоящего времени в клинические исследования препаратов с защитным действием на почки включались в основном пациенты с альбуминурическими вариантами ХБП. Растущая доля НА-ХБП в структуре патологии почек при СД2 ставит вопрос о необходимости проведения специальных исследований по профилактике и лечению данного варианта.

ИСХОДЫ ХБП ПРИ СД2

Согласно отчету GBD за 2017 г., в мире ХБП была непосредственно ассоциирована с 1,2 млн смертей и в 1,4 млн случаев послужила фактором, повлиявшим на наступление смерти от сердечно-сосудистых причин [1].

Риск терминальной почечной недостаточности у больных СД2

Значимость СД как фактора риска терминальной почечной недостаточности (ТПН) возрастает. Анализ ситуации с ТПН в различных странах мира в период с 2000 по 2015 гг. показал увеличение распространенности СД среди больных ТПН с 19 до 29,7%, а также увеличение доли ТПН вследствие СД с 22,1 до 31,3% в структуре заболеваемости [44]. Рост заболеваемости ТПН диабетического генеза в период с 2003 по 2015 гг. отмечен в странах Юго-Восточной Азии (Малайзия, Филиппины, Сингапур), Австралии, Мексике, Республике Корея и ряде других стран. При этом в некоторых европейских странах (Австрия, Бельгия, Финляндия), а также в Китае и в США в тот же период наблюдалось снижение показателя [45]. В российской популяции больных СД2 в динамике с 2010 по 2022 гг. прослеживалось уменьшение заболеваемости ТПН с 0,46 случая на 1000 больных СД2 до 0,2 случая на 1000 больных СД2 в 2022 г.² [9, 22].

По данным финского общенационального популяционного когортного исследования, в которое включили 421 тыс. пациентов с СД2, диагностированным с 1990 до 2011 гг., заболеваемость ТПН (потребность в заместительной почечной терапии — ЗПТ) составила 0,44 случая на 1000 пациенто-лет. Кумулятивная заболеваемость за 10 лет болезни составила 0,29%, за 20 лет — 0,74% [46]. Исследования аналогичного дизайна, проведенные в Китае и Австралии, дают оценки заболеваемости ТПН в 0,41 и 0,7 случая на 1000 пациенто-лет соответственно [47, 48].

Исследования, в которые включали больных СД2 с уже развившейся ХБП, закономерно демонстрируют более высокие значения заболеваемости ТПН. По данным популяционного когортного исследования, проведенного в Великобритании (N=8413, средний период наблюдения 3,5 года), заболеваемость ТПН у больных СД2 и ХБП диабетического генеза составила 6,9 случая на 1000 пациенто-лет [49]. В когортном исследовании, проведенном в Гонконге (включено 6330 больных СД2 с рСКФ ≥ 60 мл/мин×1,73 м² и нормо- либо микроальбуминурией, медианный период наблюдения 13 лет), выявлено 5,6 новых случаев ТПН на 1000 пациенто-лет. Кумулятивная заболеваемость ТПН составила 7,2% [50]. В японском мультицентровом проспективном когортном исследовании (N=4904, 21% участников с исходной рСКФ < 60 мл/мин×1,73 м², период наблюдения 5 лет), заболеваемость ТПН у больных СД2 составила 4,1 случая на 1000 пациенто-лет. При этом у участников с рСКФ < 30 мл/мин×1,73 м² заболеваемость достигла 176,6/1000 пациенто-лет [51].

По данным метаанализа 15 исследований, проведенных в Китае, Франции, США и других странах, факторами риска развития ТПН у больных СД2 являются: мужской пол (RR=1,53, 95% ДИ 1,4–1,67), пожилой возраст (RR=1,11, 95% ДИ 1,01–1,21 на каждые 5–10 лет), длительность СД2 (RR=1,02, 95% ДИ 1,01–1,03 на каждый год болезни), артериальная гипертензия (RR=1,01, 95% ДИ 1,00–1,01 на каждый 1 мм рт.ст. величины систолического артериального давления), гипергликемия (RR=1,10, 95% ДИ 1,08–1,12 на каждый 1% величины HbA_{1c}) и гипертриглицеридемия (RR=1,75, 95% ДИ 1,34–2,29 на каждый 1 ммоль/л) [52].

² Показатели рассчитаны авторами обзора самостоятельно на основе данных, приведенных в оригинальных статьях.

Риск ТПН и других осложнений при разных вариантах ХБП

Данные о прогностической значимости различных вариантов ХБП у больных СД2 противоречивы. В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, N=10185, длительность наблюдения 5 лет) темпы снижения рСКФ у больных СД2 с альбуминурической ХБП оказались выше (-3,2% в год), чем у пациентов с альбуминурией без снижения функции почек (-2,6% в год), НА-ХБП (-1,1% в год) и без ХБП (-1,24% в год). Риск ТПН возрастал при наличии повышенной альбуминурии и сохранной функции почек в 1,7 раза, а при сочетании альбуминурии со сниженной функцией почек — в 4,5 раза. Наличие НА-ХБП не увеличивало риск ТПН [53]. В проспективном исследовании, проведенном в Индии (N=400, длительность наблюдения 1 год), пациенты с протеинурической ХБП (суточная экскреция белка <0,5 г/сутки и рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и протеинурической ХБП не различались по частоте удвоения уровня креатинина сыворотки либо развития ТПН в ходе исследования [54]. В исследовании, проведенном в Японии (N=2953, средний период наблюдения 9,7 года), больные СД2 с альбуминурическим и неальбуминурическим вариантами ХБП характеризовались сравнимыми показателями смертности, сердечно-сосудистых и почечных событий [55]. В гонконгском исследовании (N=19025, средняя продолжительность наблюдения 2 года 10 месяцев) группы больных с различными фенотипами ХБП демонстрировали сравнимые показатели смертности, частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и прогрессии ХБП [56].

В исследовании ACCORD частота смертельных исходов, а также неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт либо смерть от сердечно-сосудистых причин) была существенно выше в группе больных СД2 с альбуминурией и сниженной функцией почек при сравнении с пациентами без ХБП (HR=2,38, 95% ДИ 1,92–2,9, и HR=2,37, 95% ДИ 1,89–2,97 соответственно). У больных СД2 с альбуминурией и нормальной функцией почек риск смерти и сердечно-сосудистых катастроф был повышен в меньшей степени (HR=1,82, 95% ДИ 1,59–2,08, и HR=1,88, 95% ДИ 1,63–2,16 соответственно). Умеренное повышение риска смерти и сердечно-сосудистых событий показали пациенты с НА-ХБП (HR=1,42, 95% ДИ 1,14–1,78 и HR=1,44, 95% ДИ 1,13–1,84 соответственно) [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные исследования фиксируют увеличение числа больных с СД2 и ХБП в мире. При этом распространенность ХБП среди больных СД2, по-видимому, остается стабильной и составляет в среднем 25–30%. Данные, поступающие из разных стран, свидетельствуют

как об увеличении, так и уменьшении распространенности ХБП среди больных СД2. Отличия данных могут быть связаны с различиями в дизайне исследований, методах оценки рСКФ и альбуминурии, а также с истинными изменениями распространенности ХБП в разных популяциях. По-прежнему актуальна проблема неполного охвата скринингом ХБП у пациентов с СД2.

ХБП у больных СД2 гетерогенна по этиологии, клиническим и морфологическим признакам. В настоящее время наблюдается тренд на снижение распространенности альбуминурии и увеличение распространенности НА-ХБП среди больных СД2. Этот тренд может быть следствием лучшего контроля гипергликемии, артериальной гипертензии и широкого применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Дальнейшие исследования необходимы для расшифровки особенностей патогенеза, клинического течения и разработки подходов к лечению НА-ХБП при СД2.

Заболеваемость ТПН у больных СД2 сильно варьирует в разных исследованиях: от 0,41 до 6,9 на 1000 пациентов-лет. Различия данных могут быть связаны с разными исходными характеристиками включаемых пациентов, разной длительностью наблюдения и разной тактикой ведения больных. Альбуминурические варианты ХБП со снижением функции почек, по-видимому, ассоциированы с большим риском развития ТПН и основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с НА-ХБП.

Гетерогенность дизайна проведенных к настоящему времени исследований, небольшое число проспективных исследований на больших выборках пациентов затрудняют объективную оценку динамики распространенности и заболеваемости ХБП у больных СД2. Крайне необходимы качественные проспективные исследования для оценки этих показателей в реальной клинической практике. Данный вопрос приобретает особую актуальность в связи с широким внедрением в практику ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и других препаратов с защитным действием на почки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств государственного задания НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.

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

Участие авторов. Корбут А.И. — сбор информации, анализ данных, написание статьи.; Климонтов В.В. — разработка концепции и дизайна, анализ данных, написание статьи. 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. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
2. 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>

3. Bello AK, Levin A, Tonelli M, et al. Global Kidney Health Atlas: A Report by the International Society of Nephrology on the Current State of Organization and Structures for Kidney Care across the Globe. International Society of Nephrology, Brussels, Belgium. International Society of Nephrology; 2017. – [cited 2024 Nov 18]. Available from: <https://www.theisn.org/initiatives/global-kidney-health-atlas/>
4. ISN–Global Kidney Health Atlas: A Report by the International Society of Nephrology: An Assessment of Global Kidney Health Care Status Focussing on Capacity, Availability, Accessibility, Affordability and Outcomes of Kidney Disease. International Society of Nephrology, Brussels, Belgium.; 2023. – [cited 2024 Nov 18]. Available from: <https://www.theisn.org/initiatives/global-kidney-health-atlas/>
5. Дудко М.Ю., Котенко О.Н., Шутов Е.В., Васина Н.В. Эпидемиология хронической болезни почек среди жителей города Москвы // *Клиническая нефрология*. — 2019. — № 3. — С. 37–41. [Dudko MYu, Kotenko ON, Shutov EV, Vasina NV. Epidemiology of chronic kidney disease among residents of Moscow. *Nephrology*. 2019;3:37–41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/nephrology.2019.3.37-41>
6. Батюшин М.М., Касимова И.С., Гаврилов Д.В. и др. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «эпидемиология ХБП» (город Киров). // *Нефрология и диализ*. — 2021. — Т.23. — №2. — С. 192–202. [Batiushin MM, Kasimova IS, Gavrilov DV, et al. Prevalence of chronic kidney disease according to the retrospective cohort study “CKD epidemiology” (Kirov City). *Nephrology and Dialysis*. 2021;23(2):192–202 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2-192-202>
7. Кулябин А.А., Соинов А.В., Васильев М.Ю. Распространенность хронической болезни почек среди мужчин трудоспособного возраста города Ижевска. // *Уральский медицинский журнал*. — 2020. — Т. 198. — №6. — С. 130–134. [Vasiliev MY, Kulyabin AA, Soynov AV. The prevalence of chronic kidney disease among men of working age in the city of Izhevsk. *Ural Medical Journal*. 2020;198(6):130–134. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.06.29>
8. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS. 10th ed. International Diabetes Federation; 2021 – [cited 2024 June 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
9. 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>
10. Deng Y, Li N, Wu Y, et al. Global, Regional, and National Burden of Diabetes-Related Chronic Kidney Disease From 1990 to 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:672350. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.672350>
11. Feng XS, Farej R, Dean BB, et al. CKD Prevalence Among Patients With and Without Type 2 Diabetes: Regional Differences in the United States. *Kidney Med*. 2022;4(1):100385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.09.003>
12. Low SKM, Sum CF, Yeoh LY, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Acad Med Singap*. 2015;44(5):164–171 doi: <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.V44N5p164>
13. Joshi R, Subedi P, Yadav GK, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary care hospital in Nepal: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2023;13(2):e067238. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067238>
14. Pavkov ME, Miyamoto Y, Chronic Kidney Disease Initiative, Division of Diabetes Translation at the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. Diabetes and Kidney Disease. IDF Atlas Reports. 2023. – [cited 2024 Aug 12]. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/diabetes-and-kidney-disease/>
15. Chu L, Fuller M, Jervis K, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes: The Canadian Registry of Chronic Kidney Disease in Diabetes Outcomes (CREDO) Study. *Clin Ther*. 2021;43(9):1558–1573. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.07.015>
16. Mok KY, Chan PF, Lai LKP, et al. Prevalence of diabetic nephropathy among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus and different categories of their estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation in primary care in Hong Kong: a cross-sectional study. *J Diabetes Metab Disord*. 2019;18(2):281–288. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-018-00382-y>
17. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(7):1243–1252. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1168291>
18. Hagnäs M, Sundqvist H, Jokelainen J, et al. The prevalence of chronic kidney disease and screening of renal function in type 2 diabetic patients in Finnish primary healthcare. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(6):639–644. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.005>
19. Silva-Tinoco R, Cuatecontzi-Xochitlotzi T, Morales-Buenrostro LE, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Individuals With Type 2 Diabetes Within Primary Care: A Cross-Sectional Study. *J Prim Care Community Health*. 2024;15:21501319241259325. doi: <https://doi.org/10.1177/21501319241259325>
20. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988–2014. *JAMA*. 2016;316(6):602–610. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10924>
21. Fenta ET, Eshetu HB, Kebede N, et al. Prevalence and predictors of chronic kidney disease among type 2 diabetic patients worldwide, systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):245. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01202-x>
22. 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>
23. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. и др. Распространенность поражения почек при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации // *Сахарный диабет*. — 2009. — Т. 12. №4. — С. 47–51. [Maslova OV, Suntsov Yul, Shestakova MV et al. Prevalence of renal lesions in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2009;12(4):47–51. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5704>
24. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю., Максимова Е.Г. Результаты работы мобильного диабетологического центра в отдаленных районах Новосибирской области // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. — 2011. — Т. 26. — № 4–2. — С. 90–94. [Bondar IA, Shabelnikova OYu, Maksimova EG. Results of work of the mobile diabetological center in distant areas of Novosibirsk Region. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Tomsk)*. 2011;26(4-2):90–94. (In Russ.)]
25. Бондарь И.А., Зенкова Е.В., Краснопевцева И.П., Шабельникова О.Ю. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете 2 типа: частота, причины развития, особенности сахароснижающей терапии // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2017 — Т. 37. — № 1. — С. 81–87. [Bondar IA, Zenkova EV, Krasnopevtseva IP, Shabelnikova OYu. Chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus: frequency, causes of development, features of hypoglycemic therapy. *Sibirskij Nauchnyj Medicinskij Zhurnal*. 2017;37(1):81–87. (In Russ.)]
26. Анциферов М.Б., Котенко О.Н., Кабалова Ж.Д. и др. Оценка распространенности хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных в многопрофильные стационары: результаты проспективного наблюдательного многоцентрового исследования (КРЕДО) // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — № 3. — С. 204–213. [Antsiferov MB, Kotenko ON, Kobalava ZD, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes admitted to multidisciplinary hospitals: results of a prospective observational multicenter study (CREDO). *Diabetes mellitus*. 2024;27(3):204–213. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13146>

27. Di Vincenzo A, Bettini S, Russo L, et al. Renal structure in type 2 diabetes: facts and misconceptions. *J Nephrol*. 2020;33(5):901-907. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00797-y>
28. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(6):361-377. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0001-y>
29. Khan MZ, Hussain M, Khan AA, et al. Frequency Of Non-Diabetic Renal Disease In Type 2 Diabetes Mellitus Patients Undergoing Renal Biopsy. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2021;33(Suppl 1)(4):S757-S762
30. Li L, Zhang X, Li Z, et al. Renal pathological implications in type 2 diabetes mellitus patients with renal involvement. *J Diabetes Complications*. 2017;31(1):114-121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.10.024>
31. Wągrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Spectrum of biopsy-proven renal diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. A single center study. *Pol J Pathol*. 2015;66(4):361-367. doi: <https://doi.org/10.5114/pjp.2015.57247>
32. Grujicic M, Salapura A, Basta-Jovanovic G, Figurek A, Micic-Zrnica D, Grbic A. Non-Diabetic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus-11-Year Experience from a Single Center. *Med Arch*. 2019;73(2):87-91. doi: <https://doi.org/10.5455/medarch.2019.73.87-91>
33. Fan JZ, Wang R. Non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes: a single centre study. *Intern Med J*. 2018;48(4):451-456. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.13708>
34. Жилинская Т.Р., Столяревич Е.С., Томлина Н.А. Поражение почек при сахарном диабете 2 типа: клинко-морфологические корреляции и показания к биопсии // *Нефрология и диализ*. — 2016. — Т. 18. — №3. — С. 273-281. [Zhilinskaya TR, Stolyarevich ES, Tomilina NA. Renal pathology in type 2 diabetes mellitus: clinico-morphological correlations and grounds for biopsy. *Nephrology and Dialysis*. 2016;18(3):273-281. (In Russ.)]
35. Климонтов В.В., Корбут А.И. Нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — №10. — С. 94-98. [Klimontov VV, Korbut AI. Normoalbuminuric chronic kidney disease in diabetes. *Ter Arkh*. 2018; 90(10): 94-98. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh2018901094-98>
36. Klimontov VV, Korbut AI. Albuminuric and non-albuminuric patterns of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):474-479. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.014>
37. Pavkov ME, Mason CC, Bennett PH, et al. Change in the distribution of albuminuria according to estimated glomerular filtration rate in Pima Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1845-1850. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-2325>
38. Климонтов В.В., Корбут А.И., Фазуллина О.Н., и др. Клинико-лабораторная характеристика вариантов хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 22. — №6. — С. 515-525. [Klimontov VV, Korbut AI, Fazullina ON, et al. Clinical and laboratory characteristics of the patterns of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2019;22(6):515-525. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10277>
39. Korbut AI, Klimontov VV, Vinogradov IV, Romanov VV. Risk factors and urinary biomarkers of non-albuminuric and albuminuric chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2019;10(11):517-533. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i11.517>
40. Shi S, Ni L, Gao L, Wu X. Comparison of Nonalbuminuric and Albuminuric Diabetic Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:871272. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.871272>
41. Garofolo M, Napoli V, Lucchesi D, et al. Type 2 diabetes albuminuric and non-albuminuric phenotypes have different morphological and functional ultrasound features of diabetic kidney disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;39(1):e3585. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3585>
42. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3620-3626. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-5272>
43. D'Marco L, Puchades MJ, Escudero-Saiz V, et al. Renal Histologic Findings in Necropsies of Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *J Diabetes Res*. 2022;2022:3893853. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/3893853>
44. Cheng HT, Xu X, Lim PS, Hung KY. Worldwide Epidemiology of Diabetes-Related End-Stage Renal Disease, 2000-2015. *Diabetes Care*. 2021;44(1):89-97. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1913>
45. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3-16. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
46. Finne P, Groop PH, Arffman M, et al. Cumulative Risk of End-Stage Renal Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Nationwide Inception Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019;42(4):539-544. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1485>
47. Wan EYF, Fong DYT, Fung CSC, et al. Prediction of new onset of end stage renal disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus — a population-based retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):257. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0671-x>
48. Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, et al. Trends in Incidence of ESKD in People With Type 1 and Type 2 Diabetes in Australia, 2002-2013. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3):300-308. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.10.005>
49. González-Pérez A, Saez M, Vizcaya D, et al. Incidence and risk factors for mortality and end-stage renal disease in people with type 2 diabetes and diabetic kidney disease: a population-based cohort study in the UK. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002146. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002146>
50. Jiang G, Luk AOY, Tam CHT, et al. Progression of diabetic kidney disease and trajectory of kidney function decline in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2019;95(1):178-187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.026>
51. Iwase M, Ide H, Ohkuma T, et al. Incidence of end-stage renal disease and risk factors for progression of renal dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes: the Fukuoaka Diabetes Registry. *Clin Exp Nephrol*. 2022;26(2):122-131. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-021-02136-2>
52. Ren Q, Chen D, Liu X, et al. Derivation and Validation of a Prediction Model of End-Stage Renal Disease in Patients With Type 2 Diabetes Based on a Systematic Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:825950. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.825950>
53. Buyada O, Magliano DJ, Salim A, et al. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(1):122-129. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1438>
54. Sangha S, Yadav RK, Subbiah A, et al. Clinical Profile of Nonproteinuric Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients in India. *Indian J Nephrol*. 2023;33(4):283-288. doi: https://doi.org/10.4103/ijn.ijn_54_22
55. Yokoyama H, Araki SI, Kawai K, et al. The Prognosis of Patients With Type 2 Diabetes and Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease Is Not Always Poor: Implication of the Effects of Coexisting Macrovascular Complications (JDDM 54). *Diabetes Care*. 2020;43(5):1102-1110. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-2049>
56. Jin Q, Luk AO, Lau ESH, et al. Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular and Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes: Findings From the Hong Kong Diabetes Biobank. *Am J Kidney Dis*. 2022;80(2):196-206.e1. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.11.011>
57. Khunti K, Charbonnel B, Chen H, et al. Prevalence and progression of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes: Insights from the DISCOVER study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(8):1956-1960. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14401>
58. Jayakumari S, Gomez R, Dipin S, et al. Prevalence of normoalbuminuric chronic kidney disease among individuals with type 2 diabetes mellitus from India. *Indian J Med Res*. 2022;156(4 & 5):632-639. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2595_19
59. An L, Yu Q, Tang H, et al. The Prevalence, Progress and Risk Factor Control of Chronic Kidney Disease in Chinese Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Primary Care. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:859266. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.859266>
60. Farah RI, Al-Sabbagh MQ, Momani MS, et al. Diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):223. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02429-4>

61. Majeed MS, Ahmed F, Teeling M. The Prevalence of Chronic Kidney Disease and Albuminuria in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Attending a Single Centre. *Cureus*. 2022;14(12):e32248. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.32248>
62. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(8):1813-1821. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008121270>
63. Svensson MK, Cederholm J, Eliasson B, et al. Albuminuria and renal function as predictors of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes: a nationwide observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(6):520-529. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164113500798>
64. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2011;29(9):1802-1809. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283495cd6>
65. Guo K, Zhang L, Zhao F, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in Chinese individuals with type 2 diabetes: Cross-sectional study. *J Diabetes Complications*. 2016;30(5):803-810. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.03.020>
66. Lee HW, Jo AR, Yi DW, et al. Prevalent Rate of Nonalbuminuric Renal Insufficiency and Its Association with Cardiovascular Disease Event in Korean Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(4):577-585. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.4.577>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Корбут Антон Иванович, к.м.н. [Anton I. Korbut, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3502-5892>; Researcher ID: R-7923-2017; Scopus Author ID: 57151138800; eLibrary SPIN: 6313-6018; e-mail: korbutai@icgbio.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Корбут А.И., Климонт В.В. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете 2 типа: тренды в распространенности, клинические фенотипы, исходы // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 265-273. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/DM13281>

TO CITE THIS ARTICLE:

Korbut AI, Klimontov VV. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: trends in prevalence, clinical phenotypes and outcomes. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):265-273. doi:<https://doi.org/10.14341/DM13281>

ПСИХООРГАНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА: ОСЛОЖНЕНИЕ ДИАБЕТА ИЛИ СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ? ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© Е.Г. Старостина, Т.С. Котова*

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Психоорганический синдром (ПОС), также известный как энцефалопатия, характеризуется снижением когнитивных функций, недержанием эмоций (эмоциональной лабильностью) и астеническими симптомами. Он может развиваться вследствие целого ряда экзогенных и эндогенных факторов, и, несмотря на использование термина «диабетическая энцефалопатия», доказательства существования специфического диабетического генеза ПОС остаются ограниченными. В обзоре подробно рассмотрена история возникновения термина «ПОС» и его определение, компоненты ПОС и его возможные причины, «за» и «против» существования ПОС диабетического генеза. Обсуждены вероятность влияния дисгликемии на развитие ПОС и изменения в головном мозге у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) по данным нейровизуализации, а также их взаимосвязь друг с другом и с другими клиническими параметрами, в том числе с возрастом манифестации СД, длительностью заболевания, острыми осложнениями СД, диабетической ретинопатией как маркером длительного воздействия гипергликемии. У молодых взрослых с СД1 показатели когнитивных функций находятся в пределах возрастной нормы, а ассоциации с выраженностью гипергликемии или другими осложнениями диабета не воспроизводятся в крупных исследованиях. Анализ нейровизуализационных и патоморфологических данных также не дает убедительного подтверждения уникальных для СД1 изменений в структурах головного мозга. Таким образом, вопрос ПОС (энцефалопатии) при СД1 остается недостаточно изученным и противоречивым. Текущие данные не позволяют однозначно принять мнение о специфическом диабетическом характере ПОС при СД1. Необходимы дальнейшие исследования для определения вклада диабета и сопутствующих факторов в развитие ПОС, включая гистологические данные.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; психоорганический синдром; диабетическая энцефалопатия; когнитивные нарушения; болезнь мелких сосудов; магнитно-резонансная томография.

PSYCHOORGANIC SYNDROME IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS: A CONCOMITANT DISEASE OR A COMPLICATION OF DIABETES? (REVIEW)

© Elena G. Starostina, Tatyana S. Kotova*

Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russia

Psychoorganic syndrome (POS), also known as organic brain syndrome, or encephalopathy, is characterized by cognitive decline, emotional incontinence (emotional lability), and asthenic symptoms. It can develop due to a number of exogenous and endogenous factors, and despite the use of the term «diabetic encephalopathy», the evidence for a specific diabetic etiology of POS remains limited. The review provides a detailed history of the term POS and its definition, components and possible causes, pros and cons of the existence of POS of diabetic origin. The potential influence of dysglycemia on the development of POS and brain abnormalities in Type 1 diabetic patients (T1D) found at neuroimaging, as well as their associations between each other and with other clinical parameters, including the age at diabetes manifestation, disease duration, acute diabetic complications, and diabetic retinopathy as a marker of a long-term exposure to hyperglycemia, are discussed. In young adults with T1DM, cognitive function parameters fall within the age-related reference ranges, and their associations with the degree of hyperglycemia or severe hypoglycemia are not reproducible in larger samples. The analysis of neuroimaging and histological data also does not provide convincing evidence that brain abnormalities are unique to T1DM. Thus, the issue of POS (encephalopathy) in T1DM remains insufficiently studied and controversial. Current data does not allow to unequivocally accept the specific diabetic nature of POS/encephalopathy in T1D. Further studies are necessary to identify the contribution of diabetes and associated factors to the development of POS, including histological data.

KEYWORDS: Type 1 diabetes mellitus; psychoorganic; organic brain syndrome; diabetic encephalopathy; cognitive impairment; small vessel disease; magnetic resonance imaging.



ВВЕДЕНИЕ

Раннее достижение и поддержание целевых значений гликемии и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — основное условие профилактики и торможения прогрессирования диабетических микроангиопатий [1] для уменьшения инвалидизации, улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности. Непременным условием для достижения целей лечения сахарным диабетом 1 типа (СД1) является комплаентность, или осознанное выполнение пациентами рекомендаций врача и самостоятельная индивидуальная адаптация терапии [2]. Одной из групп факторов, препятствующих эффективности обучения и высокой комплаентности пациентов, могут быть сопутствующие нервно-психические заболевания, например, депрессивные и тревожные расстройства, психоорганический синдром (ПОС) (синоним — энцефалопатия [3]), которые влияют на эмоциональную и когнитивную сферы, а также поведение больных [2]. Депрессии и тревоге при сахарном диабете (СД) посвящено большое количество работ, а вот качественные исследования ПОС/энцефалопатии немногочисленны. Более того, в классификациях поражения нервной системы при СД диабетическое органическое поражение головного мозга (диабетическая энцефалопатия) отсутствует [4, 5], при этом в повседневной клинической практике диагноз «диабетическая энцефалопатия» разными специалистами используется нередко.

Органическое поражение головного мозга в принципе может быть вызвано самыми разнообразными причинами (см. далее). При анализе литературы на тему ПОС, обусловленного именно СД/гипергликемией и/или специфическими осложнениями СД, представляется целесообразным ограничиться данными по молодым пациентам с СД1, так как в старшем возрасте и тем более при СД2 к поражению центральной нервной системы (ЦНС) могут приводить другие коморбидности, накопленные в течение жизни: артериальная гипертензия (АГ), церебральный атеросклероз, хроническая болезнь почек, болезнь Альцгеймера, церебральная «болезнь мелких сосудов». Поэтому вычленив влияние собственно диабетических факторов будет крайне сложно. Поиск литературы провели в базах данных Pubmed, Medline, Google Scholar, Elibrary по указанным ключевым словам.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПСИХООРГАНИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ИСТОРИЯ ВОПРОСА, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭТИОЛОГИЯ

Современное отечественное определение ПОС гласит: «Психоорганический (органический, энцефалопатический) синдром — это состояние общей психической беспомощности со снижением памяти, сообразительности, ослаблением воли и аффективной устойчивости, снижением трудоспособности и иных возможностей адаптации. В легких случаях выявляются психопатоподобные состояния органического генеза, нерезко выраженные астенические расстройства, аффективная лабильность, ослабление инициативы. ПОС разной степени выраженности может быть резидуальным состоянием, а также расстройством, возникающим в течение прогрессивных [прогрессирующих — прим. авторов] заболе-

ваний органического происхождения. Психопатологическая симптоматика в этих случаях нередко сочетается с признаками очагового поражения головного мозга» [3]. Эти очаговые неврологические признаки имеют разную степень выраженности — от минимальных до грубых — и отчасти зависят от этиологии ПОС. Ведущие отечественные авторы отождествляют ПОС с энцефалопатией [9, 10]; мы разделяем эту точку зрения и в дальнейшем в данной публикации будем использовать эти термины как эквивалентные.

Термин «ПОС» впервые применил Э. Блэйлер в 1916 г. [8]. В дальнейшем была сформулирована диагностическая триада ПОС Вальтер-Бюэля [9]: снижение интеллекта, ухудшение памяти, недержание аффекта, т.е. широкий диапазон неспособности контролировать эмоции — от слабодушия (плаксивости и на негативные, и на позитивные события) до агрессии. Позднее отечественные авторы дополнительно включили в перечень симптомов ПОС психическую астению (снижение умственной работоспособности), вегетативные симптомы (головные боли, непереносимость жары и духоты, «укачивание» в транспорте) и метеочувствительность; считается, что метеопатический симптом (раздражительная слабость, гиперестезии при изменении атмосферного давления) коррелирует с тяжестью ПОС. Для клинически выраженного ПОС характерно ригидное, «вязкое», обстоятельное мышление, избыточное изобилием подробностями, с трудностями в осмыслении, отделении главного от второстепенного, абстрагировании [3, 10, 11]. Подчеркнем, что каждый из компонентов ПОС неспецифичен и может по отдельности встречаться при других состояниях, поэтому для постановки диагноза важно оценивать весь комплекс клинических признаков.

В отличие от отечественной классификации, в МКБ-10 единый симптомокомплекс ПОС был безосновательно расчленен на несколько рубрик: органическое расстройство личности, органическое эмоциональное лабильное расстройство и т.д., «что не может в полной мере отвечать реальным клиническим задачам» [11]. Наиболее близко к российскому пониманию ПОС в МКБ-10 стоит «органическое расстройство личности», критериями которого является наличие минимум двух из следующих типов нарушений [12]: 1) значительное необратимое изменение поведения, выражающееся преимущественно в сферах эмоций, влечений, потребностей, планирования и предвидения; 2) существенное снижение способности к целенаправленной деятельности, особенно требующей много времени или усилий; 3) эмоциональная лабильность, кратковременные приступы злобы и агрессии, эйфория, апатия; 4) стремление удовлетворять потребности и влечения без учета последствий и социальных ограничений; 5) когнитивные нарушения; 6) вязкость, обстоятельность в устной и письменной речи; 7) нарушение сексуального поведения (гипо- или гиперсексуальность или изменение полового предпочтения).

Репрезентативных данных по распространенности ПОС в популяции нет. В небольшом исследовании у работающих лиц, не наблюдающихся у психиатра, частота ПОС составила 15,2% [13]. У учащихся старших классов и профессионального училища, также никогда не обращавшихся к психиатру, ПОС был выявлен в 25,9% [14]. Среди

больных преимущественно старшего возраста, госпитализированных с различными соматическими заболеваниями, частота ПОС достигает уже 34,4–35,5% [15, 16], а у госпитализированных пациентов с психическими расстройствами — 20,9–27,3% [10].

Термин «органический» означает, что психические симптомы могут объясняться самостоятельным верифицированным церебральным или системным заболеванием [17]. Отсюда следует, что «ПОС» — наднозологический термин, к его развитию может привести множество этиологических факторов: нейрохирургические операции, лучевая терапия и травмы головного мозга, сосудистые заболевания ЦНС (атеросклероз, васкулиты) и опухоли головного мозга, эпилепсия, нейроинфекции (ВИЧ-инфекция, нейросифилис, энцефалиты, тропические инфекционные и паразитарные заболевания) другие заболевания нервной системы (болезнь Вильсона-Коновалова, Паркинсона, Пика, хорея Гентингтона), экзогенные вредности (острые и хронические интоксикации, включая алкоголь и лекарства), а также такие системные заболевания, как терминальная почечная и печеночная недостаточность, системная красная волчанка и другие коллагенозы, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперкортицизм и другие эндокринные и обменные заболевания, порфирия; дефицит витамина B12 [17, 18]. Кроме того, органическое поражение головного мозга может быть вызвано внутриутробным воздействием вредных факторов со стороны матери (инфекции, алкоголь, курение, прием некоторых лекарств, сильный стресс, колебания АД и температуры тела, облучение, акушерские осложнения, вызывающие гипоксию плода) [19].

2. ПСИХООРГАНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ: ЗА И ПРОТИВ

Как следует из перечня этиологических факторов ПОС в пп. 1, гипергликемия, СД и специфические осложнения СД, т.е. микроангиопатии, прямо не упоминаются в качестве причин органических психических расстройств в МКБ10 (атеросклероз и гипогликемия не специфичны для СД, так как встречаются не только при этом заболевании). Тем не менее в отечественной и зарубежной литературе действительно используется термин «диабетическая энцефалопатия» (т.е. эквивалент ПОС диабетического генеза), хотя многие исследователи подчеркивают недостаток доказательств его существования [20–22]. Этот термин впервые предложил De Jong в 1950 г., описав клинические симптомы и гистологические изменения всего у одного подростка с юношеским СД [23]. Но уже в 1958 г. Bodechtel и Erbslöh, обсуждая патологию со стороны ЦНС при диабетической коме, указали, что «специфической диабетической энцефалопатии не существует, нет даже характерных гистологических особенностей» [24]. В 1965 г. Reske-Nielsen и соавт. представили данные аутопсии 16 пациентов с длительностью СД1 16–34 года, при жизни имевших диабетическую ретинопатию (ДР) с исходом в слепоту, а также нефропатию с почечной недостаточностью, АГ и в большинстве случаев ишемическую болезнь сердца (ИБС); кроме того, некоторые перенесли острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Причинами смерти этих

пациентов были уремия, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболия легочной артерии. Гистологическая картина ЦНС у них характеризовалась демиелинизацией черепно-мозговых нервов, утолщением и фиброзом мягкой и паутинной оболочек, диффузными дегенеративными изменениями, выраженными атеросклеротическими изменениями крупных, средних и мелких артерий с формированием липидных бляшек в интиме и меди и их кальцификацией, гиалинозом артериол и утолщением базальной мембраны капилляров (УБМК); кроме того, имел место псевдокальциноз подкорковых ядер и у некоторых пациентов — очаги размягчения вещества мозга [25]. Они интерпретировали гистологическую картину как «диабетическую энцефалопатию», хотя почти все эти патологические изменения неспецифичны и встречаются при другой патологии ЦНС — в первую очередь, церебральном атеросклерозе, церебральной болезни мелких сосудов, а также декомпенсированном гипотиреозе (микседеме), нейродегенеративных заболеваниях и даже гипопаратиреозе, на что указали и сами авторы. Единственная гистологическая находка в данной работе, которая может быть отнесена к диабетическим изменениям, — это УБМК головного мозга. Более полувека УБМК считалось наиболее ранним характерным гистологическим признаком диабетической микроангиопатии, который обнаруживали не только в сетчатке и клубочках почек, но и в скелетных мышцах, коже, легких и периферии [26]. Доказывает ли наличие УБМК в ЦНС, обнаруженное Reske-Nielsen и соавт., именно диабетический генез микроангиопатии? Не вполне, ибо впоследствии УБМК было обнаружено не только при СД, но и при других заболеваниях ЦНС, например болезни Альцгеймера и даже шизофрении [27, 28]. Кроме того, некоторые полагают, что истинное УБМК можно выявить только методом электронной микроскопии [29], чего в работе [25] не могло быть выполнено.

Другие данные о патогистологической картине ЦНС при СД1 в дальнейшем практически не появлялись, за исключением отдельных сообщений об экспериментах на животных, описания секционных данных пациентов с СД1, умерших от тяжелой гипогликемии (ТГ) [30–32] и пожилых больных СД, у которых гистологическая картина определялась неспецифическим макрососудистым компонентом (атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ)) [33]. Более крупные аутопсийные серии, которые подтвердили бы существование специфической диабетической микроангиопатии головного мозга или иных специфических изменений в ЦНС в сопоставлении со здоровым контролем, отсутствуют. Вероятно, поэтому в ведущих руководствах по СД о «диабетической энцефалопатии» не упоминается [34–37].

Несмотря на это, отечественными авторами (как правило, неврологами) постоянно используется термин «диабетическая энцефалопатия» без убедительных доказательств специфичности ее генеза, но подкрепляемый теоретическими биохимическими аргументами или нейровизуализационными исследованиями, выполненными, главным образом, у больных СД 2 типа (СД2) и демонстрирующими не специфичные для СД изменения в виде атрофии коры, расширения субарахноидальных пространств и желудочков, а также

очагов лейкоареоза, т.е. патологическими изменениями, типичными для сосудистой и альцгеймеровских деменций, болезни Пика, АГ, цереброваскулярной болезни и других [38–40]. Так, Котов С.В. и соавт. [40], полагают, что «истинно диабетическая энцефалопатия — это энцефалопатия дисметаболическая, которую проблематично отделить от прогрессирующих цереброваскулярных нарушений, обусловленных развитием диабетической ангиопатии, АГ и автономной нейропатии». С этой гипотезой нельзя не согласиться, но ее нужно доказывать. Эти авторы совершенно правильно считают, что клиника метаболической энцефалопатии «представляет... значительные трудности в дифференциальной диагностике с неврологическими и психическими заболеваниями». Однако в своей работе они констатировали диабетическую энцефалопатию у 100% молодых больных СД1, отнеся к ее симптомам не только астенический синдром (при этом без поправки на степень компенсации СД) и когнитивные нарушения (вплоть до уровня легкой деменции у 2% пациентов, без дифференцирования ее с умственной отсталостью, более вероятной у молодых людей), но и снижение настроения, инсомнию, панические атаки и даже «гипогликемии с вегетативными нарушениями и с нарушением уровня сознания». Между тем вышеперечисленные симптомы вполне могли быть обусловлены другими соматическими и психическими расстройствами, а вегетативная симптоматика гипогликемий и нарушение сознания при ТГ не имеют отношения к энцефалопатии. Другие отечественные авторы также не сомневаются в существовании органического поражения головного мозга диабетической этиологии, но не анализируют всю совокупность противоречивых литературных данных на эту тему [41–43].

Что же мы знаем на сегодня об особенностях углеводного обмена в ЦНС и их потенциальном влиянии на структуру и функции головного мозга? Если раньше головной мозг относили к инсулиннезависимым тканям, то в последние 20 лет на нейронах, в том числе отвечающих за когнитивные функции, были обнаружены рецепторы к инсулину. Исследования на животных и, в меньшей степени, у человека (чаще *ex vivo*) указывают на то, что инсулин, в отличие от прежних представлений, проникает через гематоэнцефалический барьер, влияя на функции и структуру нейронов, в первую очередь холинергических, т.е. непосредственно связанных с когнитивными функциями, а также на разрушение амилоидного бета-пептида и фосфорилирование тау-белка как ключевых биомаркеров болезни Альцгеймера. Кроме того, в ЦНС инсулин влияет на реактивность церебральных сосудов, липидный обмен и цитокины [44]. Резистентность инсулиновых рецепторов в ЦНС сопровождается нарушением описанных выше процессов и вносит вклад в патогенез нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера [45]. Подавляющее большинство этих работ посвящены механизмам повышения риска болезни Альцгеймера при СД2 [46, 47]. В экспериментах на животных показано, что нарушение инсулинового сигналинга может иметь значение в патогенезе когнитивной дисфункции не только при локальной инсулинорезистентности, но и при инсулиновой недостаточности [48, 49]. Механизм изме-

нения серого вещества под действием гипергликемии при СД1 может быть сходным с универсальными не-сосудистыми механизмами при болезни Альцгеймера: усиление полиольного пути окисления глюкозы, окислительного стресса, гликирования белков и дисбаланса кальция, что в совокупности ведет к апоптозу нейронов [20]. Предположительно, важную роль может играть недостаточность инсулина/С-пептида в тканях ЦНС, также усиливающая нейрональный апоптоз через уменьшение содержания инсулиноподобного и других ростовых факторов; интересно, что введение С-пептида крысам с экспериментальным СД1 сопровождалось снижением выраженности апоптоза нейронов гиппокампа — одного из главных регионов, задействованных в когнитивном функционировании [50].

Признаком нарушения функциональной активности коры больших полушарий при СД1 считается также увеличение латентного периода вызванных Р300 потенциалов, которое обнаруживается у пациентов, еще не имеющих микроангиопатии. Клиническая значимость этих нейрофизиологических нарушений недостаточно ясна, с уровнем HbA_{1c} они не коррелируют, что затрудняет их объяснение дисгликемией [51, 52].

В этом разделе мы кратко описали результаты патогистологических и нейробиохимических исследований головного мозга при СД1. Клинические же исследования ПОС как многокомпонентного симптомокомплекса у больных СД1, в которых оценивались бы все возможные этиологические факторы ПОС, помимо диабета, а также связь ПОС с контролем гликемии и осложнениями СД, отсутствуют. В связи с этим целесообразно рассмотреть данные литературы по каждому отдельному компоненту ПОС при СД1 — эмоциональному, астеническому и когнитивному, а далее обсудить признаки органического поражения головного мозга, выявляемые методами нейровизуализации, сопоставив их с характеристиками течения СД и когнитивными функциями.

3. КОМПОНЕНТЫ ПСИХООРГАНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

Эмоциональный компонент

Как отмечалось в пп. 1, эмоциональный компонент ПОС представлен эмоциональной лабильностью, недержанием эмоций, тревожностью, апатическим, депрессивным или, напротив, эйфорическим синдромами. В работах по психоэмоциональным нарушениям у больных СД1 не оценивалось наличие у них признаков органического поражения ЦНС, при этом сведений по изучению эмоциональной лабильности как компонента ПОС при СД1 в доступной литературе нет. В связи с этим можно говорить только о депрессивных и тревожных расстройствах как таковых, которые обнаруживаются примерно у 25 и 20% больных соответственно, т.е. существенно чаще, чем аналогичные показатели в популяции молодых взрослых без СД [53]. У больных СД1 в стационаре распространенность депрессивных расстройств достигает 20,1–57%, тревожных — 22,2–35% [54, 55]. Значимость психоэмоциональных нарушений у больных СД1 обусловлена ухудшением контроля гликемии и повышением риска ТГ и диабетического кетоацидоза (ДКА) [56–57].

Астенический компонент

Одно из проявлений ПОС — астенический синдром, характеризующийся умственной утомляемостью и снижением продуктивности без видимых причин. Его распространенность в российской популяции составляет 10–45% [58, 59], в амбулаторном звене — до 45–90% [60]. В публикациях зарубежных авторов используется более узкий термин, не эквивалентный астеническому компоненту ПОС, а именно «синдром хронической усталости», или «миалгический энцефаломиелит/энцефалопатия», распространенность которого составляет 0,2–1,3% [61, 62]. Ни в одном из этих исследований не изучался астенический синдром в рамках ПОС или у больных СД1, а также недостаточно анализировались его потенциальные многочисленные причины.

Когнитивный компонент

Когнитивные функции (КФ) — наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и целенаправленное взаимодействие с ним [63]. КФ включают память, внимание, речь, восприятие, гнозис (способность опознавать образы), праксис (способность формировать и использовать двигательные навыки, включая их автоматизацию), интеллект и исполнительские функции (синтетическое взаимодействие нескольких КФ для постановки цели, планирования, организации и выполнения разных видов деятельности).

По МКБ10 выделяют две клинические формы когнитивных нарушений [17, 18]:

- 1) мягкое когнитивное расстройство (МКР) — субъективно ощущаемые пациентом нарушения памяти и/или внимания, которые подтверждаются при нейропсихологическом тестировании, но не оказывающие существенного влияния на повседневную жизнь. Популяционная распространенность увеличивается с возрастом: 5–14,8% среди лиц 60–80 лет и 25–40% после 80 лет [64, 65]. Как видно из приведенных показателей, МКР — патология людей старшего возраста, поэтому у молодых больных СД1 она не изучалась;
- 2) деменция — хронический прогрессирующий синдром с нарушением ряда высших корковых функций (память, ориентировка, мышление, понимание, способность к обучению и суждениям, интеллект) вплоть до утраты навыков самообслуживания на фоне ясного сознания. Деменция, кроме ее начальной стадии, диктует необходимость посторонней помощи в повседневной деятельности. Она отмечается у 4,7–8,7% лиц старше 60 лет [65]. СД является фактором риска деменции, однако эти данные показаны для больных СД2 [66]. У больных СД1 во всех возрастных группах распространенность деменции не отличается от популяционной [67], причем связь развития деменции с уровнем HbA_{1c} не выявлена [68, 69]. Риск деменции у пациентов с СД1 старше 50 лет увеличивается при наличии депрессии (на 72%) [70], ТГ (на 66%), ДКА (более чем в 2 раза) и сочетания ТГ и ДКА в анамнезе (в 6 раз) [71–73]. Однако не во всех указанных работах делали поправку на возраст, АГ и цереброваскулярный атеросклероз, т.е. наиболее важные факторы риска деменции.

Доклиническую, т.е. бессимптомную, когнитивную дисфункцию можно выявить с помощью нейропсихологических тестов, включая количественные валидизированные шкалы и опросники [74]. По результатам применения нейропсихологических тестов предложены следующие критерии когнитивных нарушений у больных СД1 [22, 75]:

- 1) снижение показателей по валидизированным нейропсихологическим тестам в одном или нескольких из когнитивных доменов (интеллект, психомоторная эффективность, когнитивная гибкость, зрительное внимание и зрительное восприятие) **более чем на 1,5 стандартного отклонения (СО)** (примеч. — выделено авторами) в сравнении с контрольными лицами аналогичного возраста и уровня образования;
- 2) хронический когнитивный дефицит, не вызванный острой гипо- или гипергликемией;
- 3) субъективные когнитивные жалобы (не обязательно);
- 4) несоответствие критериям деменции и исключение других этиологических причин когнитивного снижения, помимо СД.

Отсутствие зависимости между ухудшением КФ у взрослых и детей с СД1 и перенесенными ТГ было показано более 20 лет назад [76, 77], причем у детей когнитивная дисфункция коррелировала с ранним началом СД, мужским полом и выраженностью гипергликемии на момент диагноза. В дальнейшем было проведено множество исследований когнитивной дисфункции при СД1. В таблице 1 представлены результаты систематических обзоров и метаанализов на эту тему, а в таблице 1а в Приложении (см. Дополнительные файлы) приведено большинство отдельных работ; в обеих таблицах указаны только статистически значимые различия. Подчеркнем, что мы сочли целесообразным включить сюда только результаты преимущественно по молодым пациентам, реже — среднего возраста, в ряде случаев по детям и подросткам, но не по больным пожилого и старческого возраста, когда на КФ могут повлиять возрастные изменения и нажитые коморбидности.

На первый взгляд, данные таблиц 1 и 1А (Приложение, см. Дополнительные файлы) указывают на худшее состояние многих доменов когнитивной сферы у молодых больных СД1. Однако при анализе количественных показателей (в таблицах не приведены) обращает на себя внимание, что ни в одном крупном исследовании не было получено снижения КФ более чем на 1,5 СО от соответствующих показателей у здоровых лиц (см. критерии выше). В метаанализах эти различия были выражены еще меньше и не превышали 0,3–0,7 СО. Подобное когнитивное снижение, будучи статистически значимым, вряд ли может быть значимым клинически, то есть отражаться на повседневных видах активности. По этой причине мы не полагаем убедительным мнение некоторых авторов, которые считают, что эти небольшие нарушения ухудшают комплаентность к лечению СД или сказываются на других видах деятельности [86]. Во-первых, нарушение повседневной активности отмечается только при деменции, которая у этих пациентов отсутствует, во-вторых, показатели повседневной активности и комплаентности в этих работах не изучались в принципе.

Таблица 1. Метаанализы и систематические обзоры состояния когнитивных функций у больных сахарным диабетом 1 типа

Авторы, исследования, n больных СД1/ здоровых, возраст	Основные результаты у больных СД1 (в сравнении со здоровыми сверстниками, если не указано другое)
Метаанализы	
Brands и соавт. [78] 33 исследования 977/914, 18–55 лет	Хуже IQ, психомоторная эффективность, зрительное внимание и восприятие, устойчивость внимания, когнитивная гибкость, скорость обработки информации. Нет ассоциации КФ с анамнезом ТГ и плохим гликемическим контролем
Gaudieri и соавт. [79] 15 исследований 1029/751, <18 лет	Хуже IQ, внимание, исполнительные функции, зрительно-моторная координация, успеваемость, скорость обработки информации, психомоторные функции. Хуже IQ, успеваемость, зрительно-моторная координация, но лучше показатели зрительной памяти и обучения у больных с ТГ в анамнезе. Хуже обучаемость, память, внимание, исполнительные функции, успеваемость, IQ у больных с возрастом манифестации СД до 4–6 лет в сравнении с более поздним возрастом манифестации. Хуже память, научение, внимание, исполнительные функции, IQ, психомоторная эффективность, зрительно-моторная координация у больных с ранней манифестацией, в сравнении со здоровыми сверстниками. Хуже память, зрительное обучение, IQ, двигательная скорость, зрительно-моторная координация у больных с поздней манифестацией в сравнении со здоровыми сверстниками
Naguib и соавт. [80] 24 исследования 894/758, ≤19 лет	Хуже зрительно-пространственные способности, устойчивость внимания, общий, невербальный и вербальный IQ, замедление двигательной скорости, письма, чтения. Хуже краткосрочная память у больных с ТГ в анамнезе. Нет ассоциации КФ с возрастом манифестации
Blasetti и соавт. [81] 12 исследований 1001/389, 5–19 лет	Хуже память, внимание, способность к обучению у больных с ТГ в анамнезе в сравнении со здоровыми сверстниками и больными без ТГ (в 8 из 12 исследований)
Tonoli и соавт. [82] 55 исследований НД/НД, 4–42 года	Хуже общий IQ и двигательная скорость у больных до 18 лет, хуже пространственная память, общий IQ, исполнительные функции, двигательная скорость у больных после 18 лет. Отсутствие влияния ТГ на КФ до 18 лет. Хуже исполнительные функции, память, двигательная скорость у больных старше 18 лет с ТГ в анамнезе по сравнению с больными без анамнеза ТГ. Отрицательная обратная связь между памятью и уровнем гликемического контроля. Хуже внимание, пространственная память, координация, концентрация, IQ у больных с ДР. Хуже вербальный IQ, память, пространственная память, исполнительные функции у больных до 18 лет при ранней манифестации
He и соавт. [83] 19 исследований 1355/696; 4–18 лет	Хуже общий IQ и психомоторная скорость. Хуже память у больных с ТГ в анамнезе в сочетании с HbA _{1c} >8%. Нет ассоциации между КФ и возрастом первой ТГ (до или после 7 лет)
Систематические обзоры	
Moheet и соавт. [84] 4 исследования 312/257, 12–49 лет	Хуже IQ, внимание, когнитивная гибкость, зрительное восприятие и скорость обработки информации у больных моложе 50 лет в сравнении со здоровыми сверстниками. Нет ассоциации между КФ и наличием ТГ и их числом в анамнезе. Худшие показатели пространственного IQ и отсроченного воспроизведения информации у больных с первой ТГ до 5 лет. Замедление двигательной скорости и худшие показатели психомоторной эффективности у больных с HbA _{1c} >8,8%, чем <7,4%
Li и соавт. [85] 59 исследований НД/НД, 4–60,9 года	Худшие показатели исполнительных функций, памяти, вербального IQ, академической успеваемости, замедление скорости реакции у больных до 22 лет в сравнении со здоровыми сверстниками. Хуже КФ у больных с ДКА при манифестации в сравнении с пациентами с манифестацией без ДКА. Нет ассоциации КН с ТГ в анамнезе. Нет ассоциации КН с ДР Хуже невербальный IQ у молодых больных с возрастом манифестации до 7 лет

Примечание. ДКА — диабетический кетоацидоз; ДР — диабетическая ретинопатия; КФ — когнитивные функции; НД — нет данных; ТГ — тяжелая гипогликемия; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; IQ — коэффициент интеллекта (шкала Векслера или тест Стэнфорда-Бине).

Таким образом, показатели КФ молодых больных СД1 попадают в диапазон средних значений возрастной нормы, а минимальные статистические различия в уровне IQ, скорости обработки информации, внимания и памяти (как короткой, так и долгосрочной) не являются клинически значимыми и не ассоциированы с биологическими характеристиками течения СД, такими как ТГ, ДКА и длительность СД [78, 87–91]. В ряде работ ассоциация минимально выраженной когнитивной дисфункции с гипергликемией отмечалась только в смешанных возрастных группах подростков и взрослых больных СД1 [92, 93]. При исключении из анализа подростков эта ассоциация исчезала [78, 87, 94], что может указывать на улучшение компенсаторных возможностей головного мозга после завершения формирования его структур, т.е. у взрослых. С другой стороны, в исследовании компенсации СД1 и его осложнений с продолжением (DCCT-EDIC) [95] была выявлена значимая ассоциация между небольшой когнитивной дисфункцией (нарушение скорости движений и психомоторной эффективности) и хронической гипергликемией у взрослых пациентов с СД1 молодого и среднего возраста.

Таким образом, не исключено, что риск когнитивного дефицита увеличивается в периоды особой уязвимости мозга: 1) при манифестации СД1, особенно с тяжелого ДКА, до 5–7 лет (период незрелости мозга) и 2) на фоне старения, когда присоединяются возрастные нейродегенеративные изменения и другие этиологические факторы когнитивной дисфункции [20, 96–99]. Но и в отношении ранней манифестации СД1 данные достаточно противоречивы: часть исследований не подтверждает ее влияния на когнитивные способности детей [77, 80, 83, 100–107], в то время как в других получены худшие показатели обучаемости, рабочей памяти, внимательности, успеваемости и интеллекта [79, 82, 91, 108–111]. У молодых взрослых, больных СД1, худшие показатели вербального IQ при ранней манифестации были обнаружены только в одном исследовании [97, 112] и не подтвердились в остальных работах [87, 113]. Наконец, самое крупное проспективное исследование [87, 93, 107] не выявило ассоциации когнитивных нарушений с возрастом манифестации СД1.

У взрослых пациентов с СД1 молодого и среднего возраста ТГ и ДКА не ассоциированы с ухудшением когнитивных функций [78, 87, 98, 95, 112, 114–119], в то время как у детей, перенесших ТГ, метаанализы выявляют ухудшение памяти, внимания и вербального IQ, а у перенесших ДКА — снижение общего IQ [79–81, 83, 91, 116–121]. Как и в случае влияния гипергликемии в целом, основное неблагоприятное влияние острых осложнений СД, по-видимому, реализуется именно в детстве, в период, когда мозг не закончил созревание.

Что касается диабетической ретинопатии (ДР) как предположительного коррелята микроангиопатических изменений в ЦНС, то ряд авторов показали, что пролиферативная ДР наряду с автономной нейропатией, систолическим АД, длительностью СД и худшим гликемическим контролем являлась предиктором когнитивных нарушений у больных СД1 молодого и среднего возраста [82, 93, 95, 98, 112, 117, 118]. С другой стороны, крупный систематический обзор исследований у больных 6–60 лет [85] и исследование у молодых больных [97, 112] ассоциации между когнитивной дисфункцией и ДР не подтвердили.

4. ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА, ВЫЯВЛЕННЫЕ МЕТОДАМИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ, И ИХ КЛИНИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ

Методики нейровизуализации и их ограничения применительно к рассматриваемой теме

Сравнительный анализ результатов исследований с применением нейровизуализации у больных СД1 затруднен тем, что она проводилась с использованием аппаратов разной мощности (0,5–3 Тесла) и в разных возрастных группах. Следует подчеркнуть, что даже при применении одного и того же метода могут использоваться разные настройки, что в совокупности с индивидуальными анатомическими особенностями строения мозга и отсутствием стандартизованного подхода к оценке результатов нейровизуализации мешает сопоставлению разных исследований [122]. Некоторые авторы полагают, что достоверными могут быть только данные сравнения одного и того же пациента на одном и том же оборудовании, в связи с чем больший интерес представляют исследования в динамике, которые будут обсуждаться далее.

Сравнение объемов структур ЦНС при СД1 и у здоровых лиц

Описано несколько структур серого вещества, объем которых у взрослых больных СД1 меньше, чем у здоровых сверстников: правый гиппокамп [91, 94, 123], правые и левые таламусы [91, 123] и скорлупа [123, 124]. В исследованиях на малых выборках отмечалось уменьшение объемов серого вещества ряда других отделов головного мозга, однако в более крупных выборках эти результаты не воспроизводились [125, 126]. В метаанализах различия между взрослыми пациентами с СД1 и здоровыми лицами были получены только по объему таламусов [127–129]. Что касается объемов белого вещества, то ряд авторов также отмечает их уменьшение у больных СД1 18–45 лет в сравнении со здоровыми сверстниками [91, 94, 130].

У детей и подростков с СД1 суммарные объемы серого и белого вещества не отличаются от таковых у здоровых сверстников ни в проспективных исследованиях [131–136], ни в метаанализах [127–129], но выявлен меньший объем левого клина по данным 2 исследований и метаанализа [99, 129, 133–136].

Данные систематических обзоров и метаанализов нейровизуализирующих методов исследований (преимущественно различных вариантов МРТ, включая воксельную морфометрию) у больных СД1 представлены в таблице 2, а данные конкретных исследований — в таблице 2А в Приложении (см. Дополнительные файлы).

Связаны ли изменения объемов серого вещества с когнитивными нарушениями? У детей 4–10 лет с СД1 уровень общего IQ положительно коррелировал с объемом правой средней височной извилины [126] и фракционной анизотропией белого вещества правой верхней височной извилины и теменной области [105]. Однако на большей выборке пациентов корреляции IQ со структурами серого вещества найдено не было [133]. В другом исследовании малой группы подростков с СД1 когнитивные параметры также не коррелировали с объемами серого и белого веществ [99]. В отличие от этого, у взрослых больных СД1 выявлена положительная корреляция

Таблица 2. Метаанализы и систематические обзоры нейровизуализационных данных у больных сахарным диабетом 1 типа

Авторы, число исследований, n больных СД1/здоровых, возраст	Основные результаты у больных СД1 (в сравнении со здоровыми сверстниками, если не указано другое)
Метаанализы	
Moulton и соавт., [127] 10 исследований 613/375, 26,6 года	<p>Стандартная МРТ: нет различий в объемах мозга, СВ, гиппокампов.</p> <p>Воксельная морфометрия</p> <p>меньше объем таламусов у взрослых (18–48 лет) больных, но не у детей (7–17 лет) в сравнении со здоровыми.</p> <p>Отсутствие различий в других структурах СВ головного мозга</p>
Liu и соавт. [128] 6 исследований 414/216, 7–40,6 года	<p>Воксельная морфометрия</p> <p>Меньше объем СВ левых дорсолатеральных верхней и средней лобных извилин в 5 из 6 исследований.</p> <p>Меньше объем СВ правых язычной извилины, мозжечка, предклинья, левых нижней и средней височных извилин в 4 из 6 исследований.</p> <p>Нет ассоциации изменений объемов СВ с возрастом, ДД, HbA_{1c}</p>
Yu и соавт. [129] 7 исследований 509/351, 23,7±3,8 года	<p>Воксельная морфометрия</p> <p>Меньше объем СВ правой средней височной доли и левого клина.</p> <p>Нет ассоциации объема СВ с ДД и HbA_{1c}</p>
Систематические обзоры	
Pourabbasi и соавт., [137] 11 исследований, 710/333, 3–21 год	<p>Поражение различных структур СВ и БВ у детей и подростков.</p> <p>Ассоциация гипергликемии со структурными изменениями мозга (описаны для каждого отдельного исследования в таблице 2А в Приложении, см. Дополнительные файлы)</p>
Dolatshahi и соавт., [138] 19 исследований, -/-	<p>Диффузионно-тензорная визуализация</p> <p>Ниже значения ФА БВ в оптической лучистости, лучистой короне, мозолистом теле, лобных, теменных и височных областях у взрослых.</p> <p>Незначительные различия или непостоянный характер изменений ФА БВ у несовершеннолетних.</p> <p>Связь структурных изменений с возрастом, гипергликемией, ДКА, КФ</p>

Примечание. БВ — белое вещество головного мозга; ДД — длительность СД1; ДКА — диабетический кетоацидоз; КФ — когнитивные функции; МРТ — магнитно-резонансная томография; СВ — серое вещество головного мозга; ТГ — тяжелая гипогликемия; ФА — фракционная анизотропия; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

между объемом серого вещества и вниманием и скоростью обработки информации [123, 124], между объемами белого вещества и исполнительными функциями, вниманием и скоростью обработки информации [139], а также между фракционной анизотропией белого вещества и памятью [140], вниманием [141], исполнительными функциями и скоростью обработки информации [141–143]. Однако в каждом исследовании эти структуры разные, они не совпадают и не воспроизводятся, а в метаанализах ассоциации и вовсе не подтверждаются.

Влияние гипер- и гипогликемии на структуры головного мозга

Несмотря на то, что во многих исследованиях выявлены различия в объемах структур серого вещества головного мозга в зависимости от уровня HbA_{1c}/гипергликемии, в каждом отдельном исследовании эти структуры опять-таки были совершенно разными, т.е. не совпадали [92, 99, 105, 125, 132, 143, 144]. Лишь две работы показали отрицательную корреляцию HbA_{1c} с объемом правой

гиппокампальной извилины [126, 136]. Неудивительно, что при столь разнородных данных в метаанализах связь между объемами серого вещества в различных отделах ЦНС и контролем гликемии не подтвердилась [128, 129].

Если проанализировать косвенные характеристикикумулятивного воздействия гипергликемии — длительность СД и его раннюю манифестацию, то Mazaika и соавт. [134] выявили увеличение сглаженности поверхности коры головного мозга у детей 4–8 лет с СД1, но являются ли эти изменения стойкими или исчезают по мере созревания мозга, осталось неясным [135, 136, 145]. Не подтвердилось в динамике и увеличение объема белого вещества левого предклинья у детей 7–17 лет [131, 132]. Ранняя детская манифестация СД1 не сопровождалась структурными изменениями ЦНС у повзрослевших пациентов [146–148]. С длительностью СД1 у взрослых объем серого вещества правых прилежащего ядра и таламуса коррелировал лишь в одном крупном исследовании [124], а метаанализы не показали связи между длительностью заболевания и объемами структур ЦНС [128, 129].

Парадоксально, что у детей манифестация СД1 с ДКА сопровождалась увеличением объемов серого и белого вещества, но при более длительном наблюдении, независимо от типа манифестации, они уменьшались, отчасти коррелируя с неудовлетворительным метаболическим контролем [133, 135, 136].

У взрослых больных СД1 наличие ТГ в анамнезе ассоциировано с меньшими объемами серого вещества таламусов [91] и левой задней доли мозжечка [144], без существенных изменений объемов белого вещества [90]. У детей же в проспективном исследовании влияние ТГ на объемы серого вещества отсутствовало, а объем белого вещества при наличии ТГ в анамнезе был снижен [131, 132].

Таким образом, данные о влиянии дисгликемии на объемы различных структур головного мозга остаются противоречивыми и плохо воспроизводимыми, что не позволяет выявить закономерности.

Состояние микрососудистого русла и структурные изменения ЦНС

Сосуды сетчатки и головного мозга имеют общие анатомические, эмбриологические и физиологические характеристики [149], поэтому было высказано предположение, что патология сосудов сетчатки у больных СД1 отражает изменения микрососудистого русла в ЦНС. В поддержку этой точки зрения часто ссылаются на серию публикаций Wong TY и соавт. [150–152], которые показали более частые (в 1,4–4,2 раза) когнитивные нарушения и более выраженные изменения на МРТ у пациентов с любой стадией ДР. Однако эти работы имеют несколько методологических погрешностей, затрудняющих интерпретацию, в частности, в них не указан тип СД, а обследованная когорта включала, в том числе, пациентов пожилого возраста. Это, как уже отмечалось, не позволяет отделить влияние СД как такового на ЦНС от эффектов возраста и макрососудистых заболеваний, т.е. артериальной гипертензии и атеросклероза. Выявленная в небольших когортах взрослых больных ассоциация структурных изменений головного мозга с ДР [144, 147] не подтвердилась ни в одном крупном исследовании ни в отношении серого [124, 153], ни в отношении белого вещества [90].

У пациентов с СД1 обнаружено как увеличение, так и снижение перфузии головного мозга в сравнении со здоровыми лицами, в мозжечке, лобных и лобно-височных отделах, коррелировавшие с высоким уровнем HbA_{1c} и диабетическими микроангиопатиями [154–156]. Разнонаправленность выявленных изменений церебрального кровотока затрудняет интерпретацию этих результатов, а малые группы пациентов делают их недостаточно статистически мощными. Представляют интерес отечественные работы о нарушении ауторегуляции мозгового кровотока у больных с длительностью СД1 более 5 лет, обусловленном дисфункцией механизмов ауторегуляции сосудистого тонуса, но не структурными атеросклеротическими изменениями [157, 158]. В другой работе [159] методом контрастной и бесконтрастной МРТ у пациентов с СД1 и когнитивной дисфункцией было найдено уменьшение скорости кровотока в белом и сером веществе затылочной, лобных и височных долей, а также скорлупы по сравнению с пациентами без когнитивных нарушений, причем показатели перфузии коры коррелировали с гипер- и гипогликемией, индексами вариабельности глике-

мии и скоростью ее изменения, а также длительностью СД, наличием АГ и гиперхолестеринемии. Однако недостаток информации, представленной в данной публикации (например, не указаны методы оценки когнитивных функций, не проведен многофакторный анализ), также не позволял надежно интерпретировать полученные результаты.

В настоящее время активно изучается церебральная болезнь мелких сосудов (БМС) (англ. small vessel disease) — группа патологических процессов, приводящих к поражению мелких артерий, артериол, венул и капилляров [122]. В отечественной литературе ее называют церебральной микроангиопатией, хронической ишемией головного мозга и дисциркуляторной энцефалопатией [160]. БМС — этиологически неоднородное состояние, в генезе которого ведущую роль играет АГ, артериолосклероз и традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, а также амилоидная ангиопатия, генетические заболевания, коллагеноз вен, воспалительные и иммунные заболевания сосудов [160, 161]. Распространенность БМС среди клинически здоровых лиц в возрасте 44–48 лет составляет 50% [162], старше 65 лет — до 100%. Из перечисленного очевидно, что БМС в большинстве случаев — это патология, ассоциированная с возрастом (за исключением генетических синдромов). Диапазон ее клинических проявлений варьирует от отсутствия симптоматики до серьезной когнитивной дисфункции и инсульта, а к нейровизуализационным признакам относятся небольшие подкорковые и лакунарные инфаркты, лейкоареоз, расширение периваскулярных пространств, микрокровоизлияния, в дальнейшем — субатрофия коры. Разницы в распространенности лейкоареоза у молодых больных с СД1 и без него не обнаружено, причем даже выраженные когнитивные нарушения у этих пациентов не связаны с изолированным лейкоареозом [90, 94]. Более чувствительным маркером патологии капилляров по данным нейровизуализации (МРТ, T2 режим) считаются «микрокровоизлияния, указывающие на повышенную проницаемость сосудистой стенки» [163]. В малых выборках у больных СД1 с пролиферативной ДР 30–60 лет микрокровоизлияния в ЦНС действительно встречались чаще, чем у больных без ДР, причем их количество увеличивалось при $HbA_{1c} \geq 7,2\%$ [164, 165]. В более крупном исследовании у больных СД1 33–45 лет ассоциацию БМС в виде микрокровоизлияний и гиперинтенсивности белого вещества с ДР и уровнем HbA_{1c} подтвердить не удалось [166, 167], хотя микрокровоизлияния и гиперинтенсивность белого вещества при СД1 в целом встречались чаще, чем у здоровых, и коррелировали с систолической АГ и возрастом [166]. В многофакторном анализе с поправкой на возраст, систолическое АД, альбуминурию и уровень HbA_{1c} пролиферативная ДР была независимо ассоциирована с БМС (ОШ 2,57, 95% ДИ 1,04–6,35), хотя суммарный балл ретинопатии во всем диапазоне ее степени тяжести такой корреляции не демонстрировал [168].

Поскольку БМС обнаруживается как у клинически здоровых лиц, так и у больных СД1, ее нейровизуализационные признаки вряд ли можно рассматривать как специфический маркер диабетического повреждения микрососудов головного мозга. Более того, часть авторов склонна считать, что, несмотря на название, нейровизуализационные признаки БМС обусловлены не поражением капилляров, а только изменениями паренхимы головного мозга [161, 169, 170].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В повседневной врачебной практике одной из причин низкой комплаентности, препятствующей достижению целевого контроля гликемии, нередко считается «диабетическая энцефалопатия», причем этот «ярлык» присваивается пациентам, которые могут иметь десятки других причин не выполнять рекомендации врача, начиная от разнообразных психических расстройств — депрессивных, тревожных, фобий гипогликемий, расстройств приема пищи, хронических психозов и особенно расстройств личности (психопатий) и заканчивая отсутствием эффективной коммуникации врача с пациентом.

Однако если опираться строго на научные исследования, то вопрос о том, как именно органическое поражение головного мозга (ПОС, или энцефалопатия) влияет на течение и эффективность лечения СД1, и наоборот, как СД1 влияет на высшие психические функции, остается открытым. Как мы постарались показать в данном обзоре, научные факты, включая доклинические и клинические исследования, весьма противоречивы, недостаточны и плохо воспроизводимы. Несмотря на статистические отличия от здоровых лиц, когнитивные функции у молодых больных СД1 находятся практически в пределах возрастных норм. Нет окончательного ответа на вопрос о существовании специфического диабетического генеза ПОС, так как ни в одном клиническом исследовании у больных СД1 не изучались другие возможные этиологические факторы ПОС и их вклад в когнитивный дисбаланс и особенности течения СД. Иными словами, сомнения в существовании ПОС/энцефалопатии у части больных СД1 (как и вообще у всех людей) нет, а вот убедительные доказательства ее диабетической этиологии, на наш взгляд, пока недостаточны, так как при оценке когнитивных функций у больных СД1 не учитывались другие потенциальные причинные факторы, начиная

от депрессии и кончая множественными экзогенными вредностями. При констатации определенного когнитивного снижения, особенно у пациентов с ранней манифестацией СД1, не исследован вопрос о возможной роли психологических факторов — многие дети и подростки с СД1 нередко растут в сложном психологическом окружении, с недостаточной социализацией, в условиях стигматизации со стороны сверстников и сниженными «по гуманным соображениям» требованиями со стороны учителей; все это может сопровождаться худшим развитием когнитивных способностей.

Наконец, отсутствует самое важное подтверждение диабетического характера ПОС — сравнительные гистологические исследования, которые могли бы выявить (или не выявить) специфические изменения морфологии микрососудистого русла в ЦНС — подобно тому, как существует совершенно специфическая морфологическая картина ДР и нефропатии. Все эти аспекты чрезвычайно интересного раздела, находящегося на стыке диабетологии, психиатрии и неврологии, требуют дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена без привлечения дополнительных источников финансирования по инициативе авторов.

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

Участие авторов. Старостина Е.Г. — концепция и дизайн публикации, анализ данных и интерпретация результатов, редактирование текста, утверждение итоговой версии рукописи; Котова Т.С. — поиск литературы, анализ данных и интерпретация результатов, написание текста. Оба автора одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

Список литературы см. в дополнительных файлах электронной версии статьи.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Котова Татьяна Сергеевна**, аспирант [Tatyana S. Kotova, PhD student]; адрес: Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [61/2, Schepkina street, 129110 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8873-5301>; eLibrary SPIN: 4746-9517; e-mail: dr.tanya@inbox.ru

Старостина Елена Георгиевна, д.м.н., профессор [Elena G. Starostina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3328-2812>; ResearcherID: C-9409-2014; Scopus Author ID: 7003980023; eLibrary SPIN: 6977-0793; e-mail: elena.starostina@rambler.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Старостина Е.Г., Котова Т.С. Психоорганический синдром при сахарном диабете 1 типа: осложнение диабета или сопутствующая патология? Обзор литературы // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 274-283. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/DM13294>

TO CITE THIS ARTICLE:

Starostina EG, Kotova TS. Psychoorganic syndrome in type 1 diabetes mellitus: a concomitant disease or a complication of diabetes? (Review). *Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):274-283. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/DM13294>

ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФИНЕРЕНОНА У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОРЕНОМЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ



© А.Ю. Бабенко, Г.Г. Засыпкин*

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Сахарный диабет 2 типа (СД2) сопровождается гиперактивацией ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС) и повышенной концентрацией альдостерона в крови, что приводит к развитию и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Высокие уровни альдостерона, усиливая инсулинорезистентность, вызывают нарушение микроциркуляции, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, воспаление, дислипидемию и в итоге фиброз. Кроме того, у пациентов с СД2 в условиях персистирующего окислительного стресса и гипергликемии, даже в отсутствие избытка альдостерона или кортизола, запускается процесс патологической гиперактивации минералокортикоидных рецепторов (МКР), замыкающий порочный круг и усиливающий воспалительные и фиброзные изменения в сердце и почках пациента. В этой связи таргетная блокада МКР наиболее актуальна для снижения активности фиброза — наименее обратимого изменения при ХБП и ХСН. Однако спиронолактон не является строго селективным антагонистом МКР, что обуславливает множество его побочных эффектов, а эплеренон, обладая большей селективностью, имеет более низкое сродство к МКР, что обуславливает его более слабый кардиопротективный эффект. Финеренон — первый нестероидный антагонист МКР, рекомендуемый для лечения ХБП (с альбуминурией) у взрослых пациентов с СД2, обеспечивает наиболее выраженный противовоспалительный и антифиброзный эффект и не обладает побочными эффектами стероидных антагонистов МКР. Целью настоящего обзора стала оценка результатов клинических исследований влияния финеренона на сердечно-сосудистые и почечные события у пациентов с СД2. В обзоре представлена и проанализирована актуальная информация о влиянии финеренона на сердечно-сосудистые и почечные события у пациентов с СД2. Систематизированы и описаны дополнительные положительные кардиопротективные эффекты при применении финеренона.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиоренометаболический синдром; сахарный диабет 2 типа; хроническая болезнь почек; хроническая сердечная недостаточность; гиперактивация минералокортикоидных рецепторов; финеренон.

THE ORGANOPROTECTIVE EFFECTS OF FINERENONE IN PATIENTS WITH CARDIORENAL METABOLIC SYNDROME

© Alina Y. Babenko, German G. Zasyupkin*

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with hyperactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), leading to increased aldosterone levels in the blood. This can result in the development and progression of chronic kidney disease (CKD) and congestive heart failure (CHF). High aldosterone levels, in turn, contribute to insulin resistance, microcirculatory disorders, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammation, dyslipidemia, and fibrosis. Additionally, in T2DM patients, persistent oxidative stress and hyperglycemia can trigger pathological activation of mineralocorticoid receptors, even in the absence of aldosterone or cortisol. This results in a vicious cycle of inflammation and fibrosis in the heart and kidneys.

Therefore, targeting mineralocorticoid receptor (MCR) blockade is crucial for reducing fibrosis and other irreversible changes in CKD and CHF, as it can help break this cycle and reduce inflammation and fibrosis. However, spironolactone is not a highly selective MKR antagonist, which is one of the reasons for its many side effects. Eplerenone, with greater selectivity and lower affinity for the MKR, has a weaker cardioprotective effect due to its lower affinity. Finerenone, a first-in-class nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist indicated for the treatment of CKD with albuminuria in adult patients with T2DM, provides the most significant anti-inflammatory and antifibrotic effects without the side effects associated with steroidal anti-inflammatory medications.

The aim of this review is to evaluate the clinical trial results on the effects of finerenone on cardiovascular and renal outcomes in patients with T2DM. The review provides an up-to-date overview of the current literature on the impact of finerenone on these outcomes and systematically summarizes and describes additional positive cardioprotective benefits associated with its use.

KEYWORDS: CardioRenal Metabolic Syndrome; type 2 diabetes mellitus; chronic kidney disease; heart failure; mineralocorticoid receptor hyperactivation; finerenone.

ВВЕДЕНИЕ

В рамках кардиоренометаболического синдрома отмечается частое сочетание сахарного диабета 2 типа (СД2), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП), которые взаимно усугубляют течение друг друга [1, 2] (рис. 1). СД2 является самой частой причиной ХБП [3] и частой причиной ХСН, особенно фенотипа с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [4]. Сочетание СД2 и ХБП дополнительно удваивает риск развития ХСН [5]. Это диктует необходимость комплексного подхода к лечению коморбидных пациентов с СД2, ХБП и ХСН путем назначения препаратов, обладающих как кардио-, так и нефропротективными эффектами [6].

Пациенты с СД2 характеризуются патологической гиперактивацией ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС) и имеют повышенные концентрации альдостерона в крови [7]. На моделях мышей показано, что локальная секреция адипоцитами ангиотензиногена увеличивается при избыточном кормлении, что приводит к увеличению локального образования ангиотензина II (АТ II). Кроме того, связь между массой жировой ткани и артериальным давлением (АД) можно напрямую объяснить повышенной секрецией ангиотензиногена адипоцитами [8]. Известно, что жировая ткань продуцирует огромное количество эндокринных и воспалительных факторов, включая ангиотензиноген, АТ II и множество воспалительных факторов, активирующих РААС, продукция которых нарастает вместе с экспансией жировой ткани. Избыточная продукция АТ II и активация рецептора АТ II 1 типа приводит к увеличению выработки альдостерона, который еще больше ухудшает передачу сигналов инсулина, тем самым усиливая инсулинорезистентность и замыкая порочный круг, ведущий к прогрессии метаболического синдрома и развитию СД2. АТ II также может вызывать резистентность

к инсулину, препятствуя стимулированному инсулином увеличению активности фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), связанной с рецептором инсулина 1 типа. Важное место в реализации патологических эффектов РААС является ее локальная активация в тканях. Так, дополнительным компонентом в эффектах РААС на развитие СД является активация РААС в островках поджелудочной железы человека, экспрессия рецепторов которой чувствительна к концентрации глюкозы, а ингибирование связано со снижением окислительного стресса и улучшением секреции инсулина [9]. По мере формирования СД происходит гиперактивация локальной РААС в почках, увеличивается тканевая продукция АТ II [10, 11], что приводит к развитию ХБП по механизмам, описанным далее.

Таким образом, хотя основным источником альдостерона является клубочковая зона коры надпочечников, под воздействием паракринных факторов альдостерон может продуцироваться многими структурами почки, включая проксимальные канальцы, плотное пятно (macula densa) и мезангий, а также адипоцитами жировой ткани ренального синуса. Повышенный уровень альдостерона напрямую стимулирует экспрессию минералокортикоидных рецепторов (МКР), их активацию и перемещение к ядру, где этот гормон-рецепторный комплекс регулирует транскрипцию генов и синтез белков, приводящих к повышению активности процессов воспаления и фиброза. Альдостерон также обеспечивает быстрые негеномные эффекты гиперактивации МКР, локализованных в эпителиальных клетках почечных канальцев: такие как задержка натрия и воды, усиление окислительного стресса, митохондриальная дисфункция и инсулинорезистентность. Эти эффекты опосредованы активацией протеинкиназы С и янк-киназы [12, 13]. МКР также экспрессируются в тканях вне почки, включая гладкие мышцы кровеносных сосудов и эндотелиальные клетки [14], фибробласты [15] и моноциты [16]. Таким образом, блокада РААС, снижая уровень

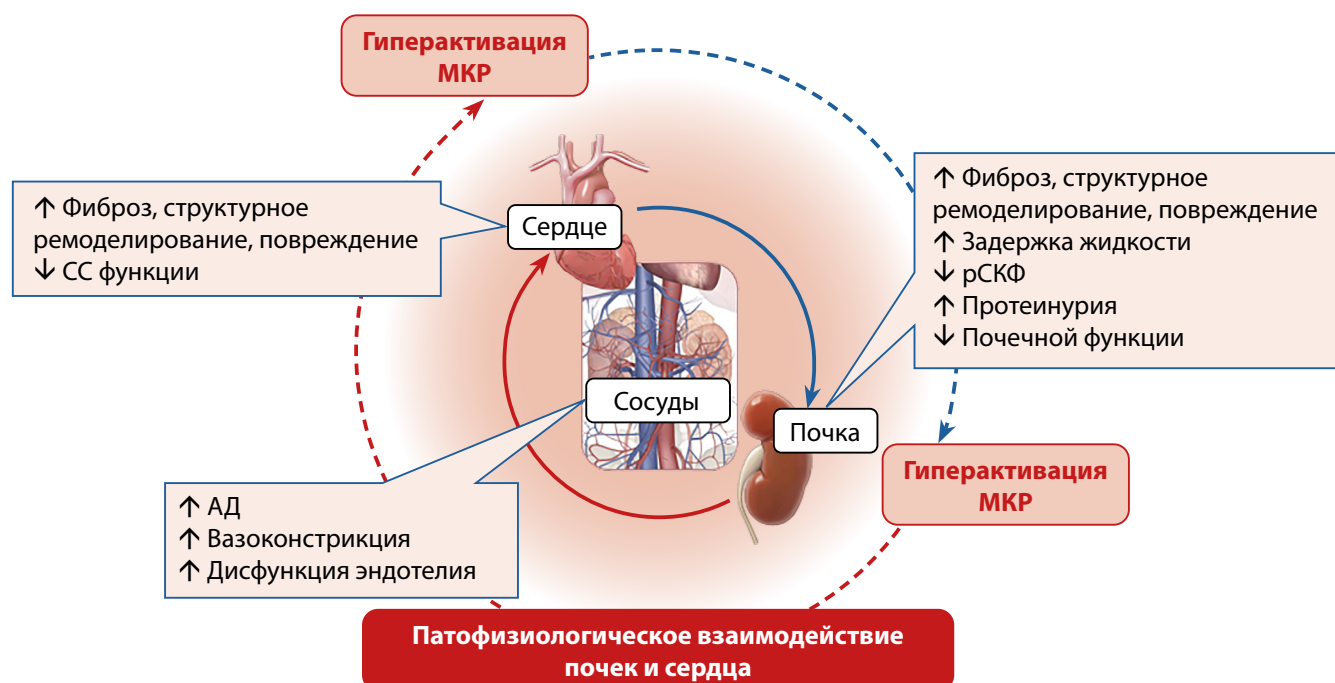


Рисунок 1. Патофизиологическое взаимодействие заболеваний почек и сердца.

Примечание. АД — артериальное давление; МКР — минералокортикоидные рецепторы; СС — сердечно-сосудистая; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

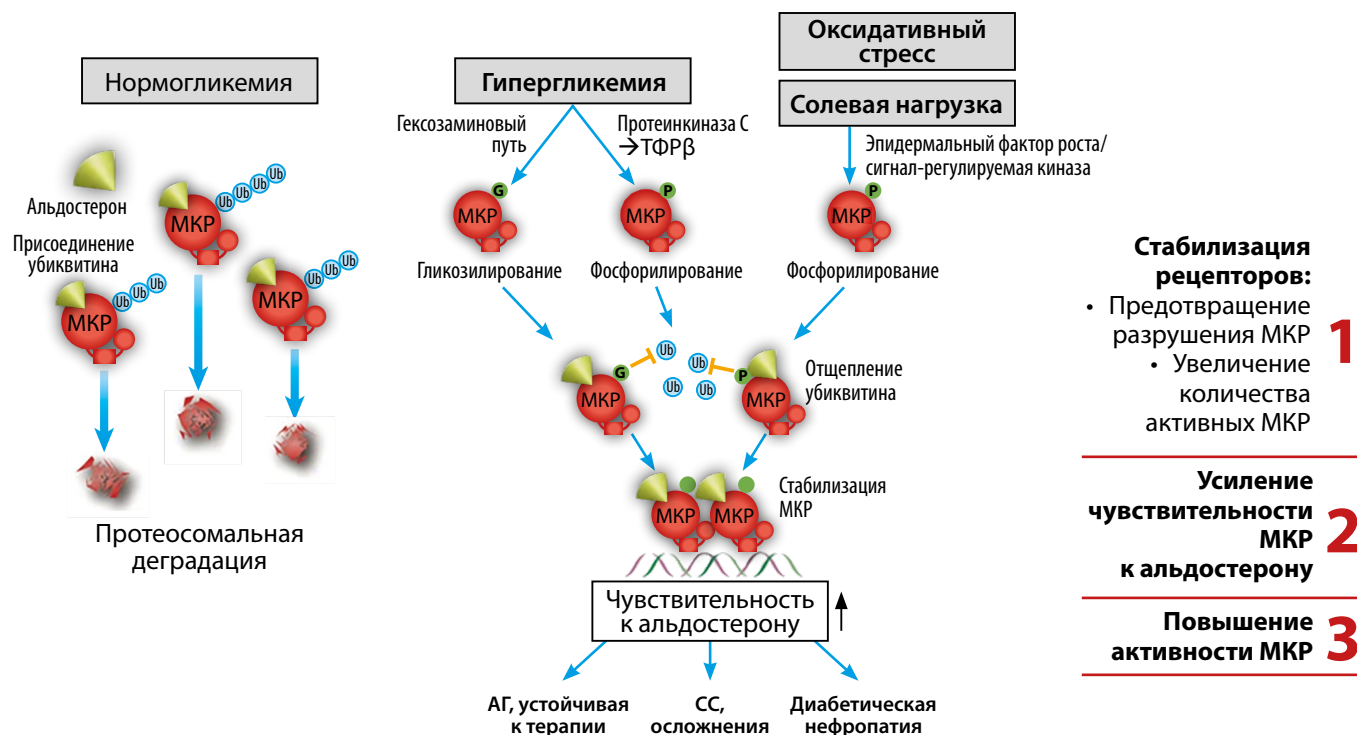


Рисунок 2. Процесс O-GlcNAc-гликозилирования минералокортикоидных рецепторов и их гиперактивации. Адаптировано из [27].

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; МКР — минералокортикоидные рецепторы; СС — сердечно-сосудистые; ТФРβ — трансформирующий фактор роста-бета.

АТ II в жировой ткани, тканях почки и поджелудочной железы, благотворно влияет как на чувствительность к инсулину, так и на сердечно-сосудистую и почечную функцию у пациентов с СД.

Между тем МКР могут активироваться и альдостероном, и кортизолом, и этот процесс модулируется 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназой 2 (11β-ГСД 2). В клетках, экспрессирующих 11β-ГСД 2, например, в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, альдостерон является основным лигандом для МКР. Инактивируя кортизол, 11β-ГСД 2 позволяет альдостерону выборочно активировать сосудистые МКР [17, 18]. Аномальная активация 11β-ГСД 1, фермента, преобразующего кортизон в кортизол, играет значительную роль в развитии инсулинорезистентности и метаболического синдрома [19]. Гиперактивность 11β-ГСД 1 приводит к увеличению тканевого уровня кортизола и индукции воспаления, фиброза, окислительного стресса и развитию диабетической нефропатии. Недавно было показано, что гиперактивность 11β-ГСД приводит к повышенной внутриклеточной продукции кортизола у пациентов с СД2, и в еще в большей степени у пациентов с ХБП на фоне СД2 [19]. Кроме того, гипергликемия при СД2 индуцирует активацию протеинкиназы С, что сопровождается повышением активности МКР [20]. МКР влияют на передачу инсулиновых сигналов в почке, включая мезангиальные клетки, подоциты и эпителиальные клетки канальцев [21]. Эти патофизиологические механизмы ухудшают передачу сигналов инсулина в почке, напрямую вызывая почечную дисфункцию, особенно на ранних стадиях развития диабетической нефропатии (рис. 1). Подоциты — ключевой компонент гломерулярного фильтра, обеспечивающий его фильтрационную функцию и предотвращающий попадание макромолекул в мочу [22].

Количество подоцитов напрямую связано с количеством здоровых функционирующих нефронов, и потеря даже 20% подоцитов ассоциирована с появлением альбуминурии и экспансией мезангия, определяющими развитие ХБП [23]. Гипергликемия при СД может способствовать дезадаптивным изменениям в подоцитах, приводя к их гибели и нарушению проницаемости фильтрационного барьера, что проявляется нарастанием альбуминурии [24]. Таким образом, у пациентов с СД2 может происходить гиперактивация МКР, запуская ряд внутриклеточных механизмов, приводящих к гибели и утрате подоцитов [25]. В свою очередь блокада МКР уменьшает ремоделирование клубочков, подоцитов и уменьшает альбуминурию, редуцируя вызванные нарушением сигналинга инсулина окислительный стресс и метаболические нарушения [26].

Метаболические нарушения, происходящие у пациентов с СД2, напрямую способствуют гиперактивации МКР посредством O-GlcNAc-гликозилирования рецепторов. Это особый вид модификации МКР, который делает их более устойчивыми к разрушению и активными в отношении запуска воспалительных и фиброзных процессов в органах-мишенях. Вначале происходит гликозилирование и стабилизация рецепторов: в условиях высокого уровня глюкозы молекула глюкозы присоединяется к МКР, предотвращая их разрушение. Это увеличивает количество активных МКР в клетках, особенно в тканях почек и сердечно-сосудистой (СС) системы. Далее у гликозилированных МКР повышается чувствительность к альдостерону, что в итоге приводит к тому, что рецепторы дольше остаются в активном состоянии и выполняют функцию «переключателя» для включения определенных генов, отвечающих за выработку медиаторов воспаления и фиброза (рис. 2) [27].

«ускользания» эффекта альдостерона — одна из ключевых причин, из-за которой эффективность ИАПФ и сартанов в отношении снижения риска развития почечной недостаточности, смертности или больших СС событий (катастроф) у людей с протеинурической стадией ХБП остается недостаточной. Таргетное блокирование МКР с помощью антагонистов МКР (АМКР) может способствовать замедлению прогрессирования ХБП независимо от уровня альдостерона. АМКР могут уменьшить протеинурию и систолическое АД у взрослых с ХБП, особенно при добавлении к блокаторам РААС, но неселективные препараты, такие как спиронолактон, могут также снизить скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и значительно увеличить риск гиперкалиемии, острого повреждения почек (ОПП) и гинекомастии. На сегодняшний день стероидные АМКР хорошо проявили себя как препараты, которые значительно снижают риск развития и улучшают течение сердечной недостаточности (СН) с низкой фракцией выброса левого желудочка и снижают риск внезапной сердечной смерти [32]. Следует отметить, что для пациентов с тяжелой ХСН характерно еще одно явление, называемое «прорывом» альдостерона. Недостаточное наполнение артериального кровотока при ХСН из-за снижения сердечного выброса еще больше активирует РААС и приводит к вторичному гиперальдостеронизму, способствуя прогрессии ХБП. Между тем роль стероидных АМКР в лечении ХБП остается неопределенной. С одной стороны, добавление их к блокаторам РААС дополнительно снижает протеинурию у пациентов с ХБП, как вследствие СД, так и недиабетического генеза [33]. С другой стороны, даже при использовании невысоких доз спиронолактона (25–50 мг/сут) было отмечено снижение СКФ, которое коррелировало с уменьшением альбуминурии [34]. Более современный Кохрейновский метаанализ 44 исследований показал, что АМКР могут снижать протеинурию, СКФ и систолическое АД у взрослых с ХБП 1–4 стадий, но могут увеличивать риск гиперкалиемии, ОПП и гинекомастии, особенно при добавлении к ИАПФ и/или блокаторам рецептора ангиотензина (БРА) [35]. Существенно большая частота неблагоприятных побочных эффектов, таких как гиперкалиемия, гипотония и ОПП, была отмечена при комбинации блокаторов РААС с неселективными стероидными АМКР.

Таким образом, соотношение баланса польза/риск для стероидных АМКР оказалось недостаточным для их использования у пациентов с ХБП для коррекции альбуминурии.

Также следует отметить, что из стероидных АМКР спиронолактон не является строго селективным антагонистом МКР, что обуславливает его побочные действия не только на уровень калия и СКФ, но также и на соотношение тестостерона и эстрогенов у мужчин (гинекомастия и импотенция) и женщин (нарушения менструального цикла), углеводный метаболизм (вызывает его нарушение) [36–38]. Эплеренон гораздо более селективен, однако имеет более низкое сродство к МКР, чем спиронолактон [39]. Фармакокинетические особенности молекулы определили ее более благоприятный профиль безопасности со стороны половой системы, но также обусловили менее выраженный кардиопротективный эффект [40, 36].

Финеренон — первый нестероидный АМКР, который обладает большей селективностью к рецепторам, чем спиронолактон, и лучшим сродством к рецепторам, чем эплеренон *in vitro* [41]. Финеренон отличается от стероидных АМКР по целому ряду существенных параметров. В отличие от плоской (стероидной) структуры, финеренон имеет объемную (нестероидную) структуру, что, во-первых, обеспечивает большее сродство к рецептору, а во-вторых, меняет конфигурацию рецептора. Финеренон оказывает модулирующее действие в отношении набора кофакторов, отвечающих за активацию процессов воспаления и фиброза на геномном уровне. Нестероидная структура и особенности механизма связывания финеренона с рецептором предопределили его более выраженный противовоспалительный и антифиброзный эффект в сравнении со стероидными АМКР. В то же время финеренон обладает самой высокой селективностью к МКР при сравнении со спиронолактоном и эплереноном, что обеспечивает отсутствие побочных эффектов со стороны половой системы. Короткий период полувыведения (2–3 часа) и отсутствие активных метаболитов обеспечивают наиболее высокую безопасность препарата [42, 43], мягкую выраженность эффектов на систолическое артериальное давление (САД) и уровень калия.

Итак, в силу очень высокой селективности, нестероидный антагонист МКР финеренон уменьшает протеинурию, воспаление, окислительный стресс и фиброз с существенно более низким риском гиперкалиемии [44, 45]. Еще одной важной особенностью, которая определена высокой селективностью в отношении МКР и эффективностью финеренона, является отсутствие негативного влияния на метаболические параметры. В исследованиях, изучивших влияние стероидных АМКР, прежде всего спиронолактона, на метаболические параметры, были выявлены негативные эффекты на уровень гликированного гемоглобина. Эти данные подтверждены в достаточно крупных метаанализах [46, 47]. Среди возможных причин обозначены повышение уровня кортизола, ухудшение секреции инсулина и адипокинового баланса со снижением уровня адипонектина [48, 36].

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) было показано, что финеренон снижает риски сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с СД2 и ХБП и, в отличие от спиронолактона, не оказывает негативных эффектов на уровень половых стероидов и метаболические параметры.

ИССЛЕДОВАНИЕ FIDELIO-DKD

В исследование [49] были включены пациенты старше 18 лет с СД2 и ХБП, получавшие лечение ингибитором ИАПФ или БРА в максимально переносимой дозе. Пациенты имели стойкую умеренно повышенную альбуминурию (соотношение альбумина к креатинину в разовой порции мочи (А/Кр) ≥ 30 – <300 мг/г) с расчетной СКФ (рСКФ) ≥ 25 – <60 мл/мин/1,73 м² и диабетическую ретинопатию, или стойкую, значительно повышенную альбуминурию (А/Кр ≥ 300 – ≤ 5000 мг/г) и рСКФ ≥ 25 – <75 мл/мин/1,73 м². Таким образом, в данное исследование были включены пациенты преимущественно с ХБП 3–4 стадии со значительно повышенной альбуминурией.

Первичная конечная точка представляла собой совокупность почечной недостаточности (терминальная стадия заболевания почек или рСКФ менее 15/мин/1,73 м²), устойчивого снижения рСКФ не менее чем на 40% от исходного уровня в течение периода не менее 4 недель или смерти от почечных причин.

Вторичная конечная точка представляла собой совокупность смерти от СС причин, нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта или госпитализации по поводу СН.

Частота возникновения почечной недостаточности, устойчивого снижения рСКФ не менее, чем на 40% от исходного уровня, или смерти от почечных причин была значительно ниже в группе финеренона, чем в группе плацебо, и наблюдалась у 504 пациентов (17,8%) и 600 пациентов (21,1%) соответственно.

Также было показано, что финеренон снижал на 31% А/Кр от исходного уровня к 4-му месяцу лечения по сравнению с плацебо.

Пациенты в группе финеренона также имели значительно более низкий риск смерти от СС причин, нефатального ИМ, нефатального инсульта или госпитализации по поводу СН, которые произошли у 367 пациентов (13,0%) в группе финеренона и у 420 пациентов (14,8%) в группе плацебо (коэффициент риска 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,75 до 0,99; P=0,03).

В рамках исследования FIDELIO-DKD также была проведена отдельная оценка влияния финеренона на СС события у пациентов с СД2 и ХБП. Была оценена частота наступления СС смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта или госпитализации по поводу СН в группах финеренона и плацебо. Полученные данные подтвердили результаты исследования Bakris GL с соавт., 2020 г. В предварительно определенных разведочных анализах частота смерти по причинам, связанным с СС заболеваниями, составила 4,5% (N=128) и 5,3% (N=150) пациентов в группах финеренона и плацебо соответственно (отношение рисков (ОР)=0,86 [95% ДИ 0,68–1,08]) [50].

FIGARO-DKD

В исследование [51] были включены пациенты старше 18 лет с СД2 и ХБП, получавшие лечение ИАПФ или БРА в максимально переносимой дозе. Пациенты имели устойчивую, умеренно повышенную альбуминурию (А/Кр \geq 30–<300 мг/г) с рСКФ \geq 25– \leq 90 мл/мин/1,73 м², или устойчивую, значительно повышенную альбуминурию (А/Кр \geq 300– \leq 5000 мг/г) и рСКФ \geq 60 мл/мин/1,73 м². Диапазон рСКФ в этом исследовании шире, чем в FIDELIO.

В РКИ FIGARO основные конечные точки были такими же, как в FIDELIO, однако в качестве первичных исходов наоборот оценивали риск развития СС событий, а вторичных — риск развития почечных событий. С этой целью в исследование были включены пациенты с более высоким верхним порогом рСКФ и менее выраженной альбуминурией.

Частота смерти от СС причин, нефатального ИМ, нефатального инсульта или госпитализации по поводу СН была значительно ниже в группе финеренона, чем в группе плацебо (458 из 3686 пациентов [12,4%] по сравнению с 519 из 3666 пациентов [14,2%]; ОР=0,87; 95% ДИ от 0,76

до 0,98; P=0,03). Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности была ниже в группе финеренона, чем в группе плацебо (117 пациентов [3,2%] против 163 [4,4%]; ОР=0,71; 95% ДИ от 0,56 до 0,90). Число пациентов, которым было необходимо лечение финереноном для предотвращения одного события конечной первичной точки, составило 47 (95% ДИ от 26 до 226) на основе абсолютной разницы между группами в 2,1 процентных пункта (95% ДИ от 0,4 до 3,8) через 3,5 года.

FIGARO-DKD не выявило статистически значимых различий в отношении частоты возникновения компонентов вторичной конечной точки в группе финеренона и в группе плацебо (350 пациентов [9,5%] в группе финеренона и 395 [10,8%] в группе плацебо; ОР=0,87; 95% ДИ от 0,76 до 1,01). Это, вероятно, обусловлено более выраженными СС рисками по сравнению с почечными в данной группе пациентов и более коротким периодом наблюдения, не позволяющим в полной мере оценить эффекты в отношении ХБП, характеризующейся медленными темпами прогрессирования.

ОБЪЕДИНЕННЫЙ АНАЛИЗ FIDELITY (FIDELIO-DKD И FIGARO-DKD)

С целью получения наиболее надежных доказательств влияния финеренона на СС и почечные события, на этапе написания протокола РКИ было спланировано проведение объединенного анализа данных исследований FIDELIO и FIGARO в широкой популяции пациентов с СД2 и ХБП [52].

СС конечная точка определялась как время до наступления события: СС смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта или госпитализации по причине СН.

Финеренон снизил частоту СС событий (825 (12,7%) пациентов группы финеренона, 939 (14,4%) пациентов группы плацебо (ОР=0,86; 95% ДИ, 0,78–0,95; p=0,0018) и риск госпитализации по причине СН (ОР=0,78; 95% ДИ, 0,66–0,92 (p= 0,0030)). Не было выявлено разницы в частоте возникновения нефатального инсульта.

Частота возникновения почечных событий (время до первого наступления почечной недостаточности, устойчивое снижение рСКФ на \geq 57% от исходного уровня в течение \geq 4 недель или почечная смерть) была значительно ниже при применении финеренона по сравнению с плацебо и наблюдалась у 360 (5,5%) пациентов, получавших финеренон, и 465 (7,1%) пациентов, получавших плацебо (ОР=0,77; 95% ДИ, 0,67–0,88; p= 0,0002). Риск устойчивого снижения рСКФ на \geq 57% снизился на 30% (ОР=0,70; 95% ДИ, 0,60–0,83; P<0,0001), а риск возникновения терминальной стадии ХБП, требующей инициации ЗПТ, снизился на 20% при применении финеренона по сравнению с плацебо (ОР=0,80; 95% ДИ, 0,64–0,99; P= 0,040). Риск устойчивого снижения рСКФ до <15 мл/мин/1,73 м² снизился на 19%.

Анализ подгрупп, разделенных по категориям рСКФ, показал, что самая высокая частота почечных исходов наблюдалась у пациентов с исходной рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² и у пациентов с исходным А/Кр \geq 300 мг/г. Положительные эффекты финеренона в отношении СС и почечной конечной точки были одинаково выраженными независимо от уровня рСКФ и альбуминурии. Однако абсолютное снижение риска было

более выраженным при применении финеренона по сравнению с плацебо в подгруппе с более высоким А/Кр по сравнению с подгруппой с более низким А/Кр. Поскольку почти 45% пациентов с ≥ 300 мг/г имели рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², эти данные подчеркивают необходимость скрининга пациентов на А/Кр и важность раннего лечения для улучшения результатов при ХБП и СД2 [44].

ВАЖНЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФИНЕРЕНОНА

Отдельное исследование было проведено с целью уточнения влияния финеренона на уровень А/Кр. Первичным результатом была оценка уровня А/Кр на 90-й день по сравнению с исходным уровнем. Было выявлено, что финеренон дозозависимо снижал А/Кр, причем снижение А/Кр наблюдалось уже спустя месяц приема препарата с последующим его усилением [53].

В только что завершившемся РКИ было показано, что одновременное назначение финеренона и эмпаглифлозина у пациентов с ХБП и СД2 продемонстрировало выраженное снижение альбуминурии по сравнению с исходным уровнем на 52% на 180-й день наблюдения, что на 29% (95% ДИ 0,61–0,82; $p < 0,001$) значимо больше по сравнению с группой монотерапии финереноном и на 32% (95% ДИ 0,59–0,79; $p < 0,001$) значимо больше по сравнению с группой монотерапии эмпаглифлозином [54].

Как было показано в исследовании FIDELIO-DKD, финеренон не оказывал влияния на уровень HbA_{1c}. В исследовании Agarwal R и соавт. [52] не было отмечено различий в кардио- и нефропротективных эффектах финеренона у пациентов с HbA_{1c} $<$ и $\geq 7,5\%$. В более широкой популяции исследования FIDELITY было получено

подтверждение индифферентности финеренона в отношении HbA_{1c}, а также независимости его кардионефропротективных эффектов от исходного значения HbA_{1c}, длительности течения СД и применения инсулина для терапии СД2 [52, 55]. При этом было сделано интересное наблюдение, которое заключалось в том, что при приеме финеренона гипогликемические нежелательные явления и серьезные нежелательные явления встречались реже, чем при приеме плацебо, особенно в подгруппах пациентов с HbA_{1c} $\geq 7,5\%$ и у пациентов, получавших инсулин.

Субанализ исследования FIDELIO-DKD позволил оценить гипотензивный потенциал финеренона у пациентов с СД2 и ХБП, а также зависимость кардионефропротективных эффектов финеренона от исходного САД. В общей популяции финеренон оказывал благоприятный умеренный эффект в отношении АД, в т.ч. у пациентов, получавших комбинированную антигипертензивную терапию. В среднем финеренон к 4-му месяцу наблюдения снижал САД на 3,2 мм рт.ст. В то же время у пациентов с ХБП, СД2 и резистентной артериальной гипертонии (АГ) финеренон дополнительно снижал АД и позволял достичь целевых значений, снижая потребность в назначении дополнительных гипотензивных средств. Выраженность антигипертензивного эффекта финеренона к первому месяцу зависела от исходного уровня АД (рис. 4).

Важно отметить, что проведенный анализ также продемонстрировал независимость кардионефропротективных эффектов финеренона от его влияния на АД.

Европейское общество по АГ в клинических рекомендациях (КР) от 2023 г. рекомендовали назначение финеренона пациентам с АГ, ХБП и СД2 с целью кардионефропротекции в дополнение к антигипертензивной терапии (1А) [56]. Прописанный в данных КР подход к терапии пациентов с АГ и сопутствующей ХБП и СД2 также

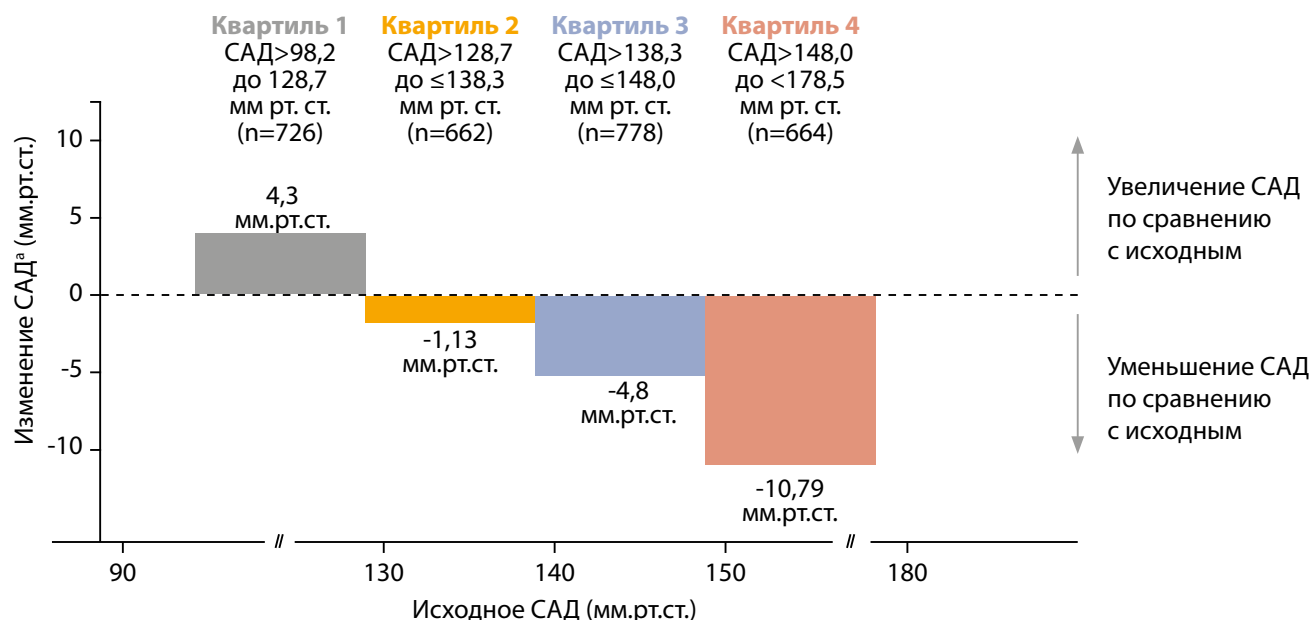


Рисунок 4. Эффекты финеренона на систолическое артериальное давление у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа.

Примечание. ^a — скорректированное среднее изменение САД по сравнению с исходным значением, рассчитанное методом наименьших квадратов (результаты группы плацебо не включены в анализ); САД — систолическое артериальное давление.

нашел свое отражение в опубликованных в конце 2024 г. КР Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2024 г.) [57].

Кроме того, ряд исследований выявил дополнительные кардиопротективные эффекты финеренона у пациентов с ХБП и СД2.

В исследовании Filippatos G. и соавт., 2021 г., оценивался эффект финеренона на частоту впервые возникших фибрилляции предсердий/трепетания предсердий (ФП/ТП). Впервые возникшая ФП/ТП наблюдались у 82 (3,2%) пациентов, принимавших финеренон, и у 117 (4,5%) пациентов, принимавших плацебо (ОР=0,71; 95% ДИ 0,53–0,94; $p=0,016$). Таким образом, финеренон может снижать риск возникновения ФП/ТП у пациентов с СД2 и ХБП [58].

Субанализ исследования FIGARO-DKD показал, что терапия финереноном имеет потенциал к снижению риска развития СН у пациентов с ХБП на фоне СД2, не имеющих СН исходно: в группе финеренона частота событий была на 32% меньше, чем в группе пациентов, получавших плацебо в дополнение к стандартной терапии (ОР=0,68; 95% ДИ 0,50–0,93, $p=0,016$) [59].

Filippatos G. с соавт. оценили потенциал финеренона в отношении первичной и вторичной профилактики событий, связанных с СН в широкой популяции пациентов с ХБП и СД2. Согласно результатам, финеренон снижал риски первичной госпитализации по поводу СН на 22% (ОР=0,78; 95% ДИ 0,66–0,92, $p=0,003$), а также риск СС смерти и госпитализации по поводу СН на 17% (ОР=0,83; 95% ДИ 0,74–0,93, $p=0,002$) по сравнению с плацебо. Схожий благоприятный эффект финеренон продемонстрировал в отношении повторных событий, связанных с СН, снижая риск повторных госпитализаций по поводу СН на 21%, и риск СС смерти и повторных госпитализаций по СН на 18% по сравнению с плацебо соответственно [60].

Благоприятный профиль эффективности финеренона в отношении рисков, связанных с СН, стал основанием для его рекомендации пациентам с ХБП и СД2 с целью профилактики госпитализаций по поводу СН с наивысшим уровнем доказательств (А) согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов «по диагностике и лечению сердечной недостаточности» и Американской ассоциации диабета «Стандарты оказания медицинской помощи при сахарном диабете» [61, 62]. Также резолюция междисциплинарного совета экспертов определили необходимость включения финеренона в клинические рекомендации и важность применения в реальной клинической практике [63]. И наконец, в опубликованных в мае 2025 г.

Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД (12 выпуск) обозначено показание для назначения финеренона, начиная с первых проявлений ХБП, пациентам с СД2 и нормальной концентрацией калия в сыворотке для снижения риска как прогрессирования ХБП, так и для профилактики развития кардиоваскулярных событий [64].

ВЫВОДЫ

В отличие от стероидных АМКР финеренон обладает существенной доказательной базой, подтверждающей его кардио- и нефропротективные свойства у пациентов с СД2 и ХБП. Поэтому назначение финеренона показано для снижения риска СС и почечных событий у пациентов с ХБП и СД2. Финеренон может позволить снизить риск смерти от СС причин, нефатального ИМ, нефатального инсульта или госпитализации по поводу СН, возникновения ФП/ТП у пациентов с СД2 и ХБП. Также согласно данным FIDELITY, финеренон может снизить частоту возникновения почечной недостаточности, устойчивого снижения рСКФ на $\geq 57\%$ от исходного уровня, прогрессирования альбуминурии, смерти от почечных причин. Важной особенностью данного препарата является отсутствие негативных эффектов на уровень половых стероидов и метаболические параметры, в частности уровень HbA_{1c} . Противовоспалительные и антифибротические эффекты финеренона открывают перспективы для дальнейшего его изучения для лечения ХБП и ХСН в других популяциях пациентов, прежде всего у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, учитывая выраженную гиперактивацию МКР в этих субпопуляциях пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проводилось без привлечения источников финансирования.

Конфликт интересов. Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер». Компания «Байер» поддерживала техническую редакцию статьи.

Участие авторов. Бабенко А.Ю. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, анализ и интерпретация данных, написание текста, окончательное утверждение для публикации рукописи; Засыпкин Г.Г. — сбор, анализ и интерпретация данных; написание текста, проверка критически важного интеллектуального содержания.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(2):99-111. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.279>
2. Song MK, Davies NM, Roufogalis BD, Huang TH. Management of cardiorenal metabolic syndrome in diabetes mellitus: a phytotherapeutic perspective. *J Diabetes Res.* 2014;2014:313718. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/313718>
3. Vijay K, Neuen BL, Lerma EV. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardiorenal Med.* 2022;12(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1159/000520909>

4. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, Stefanadis C. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *EurCardiol*. 2014;9(1):37-42. doi: <https://doi.org/10.15420/eur.2014.9.1.37>
5. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1607-1618. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14074>
6. Трубицына Н.П., Зайцева Н.Б., 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>
7. Hollenberg NK, Stevanovic R, Agarwal A, et al. Plasma aldosterone concentration in the patient with diabetes mellitus. *Kidney Int*. 2004;65(4):1435-1439. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00524.x>
8. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35(6):807-825. doi: [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(02\)00311-4](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(02)00311-4)
9. Ribeiro-Oliveira A Jr, Nogueira AI, Pereira RM, et al. The renin-angiotensin system and diabetes: an update. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(4):787-803 doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S1905>
10. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16(3):120-126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2005.02.003>
11. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — № 3. — С. 14-19. [Shestakova MV. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):14-19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5481>
12. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Vascular endothelial mineralocorticoid receptors and epithelial sodium channels in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *J Mol Endocrinol*. 2023;71(3):e230066. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-23-0066>
13. Jia G, Lockette W, Sowers JR. Mineralocorticoid receptors in the pathogenesis of insulin resistance and related disorders: from basic studies to clinical disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2021;320(3):R276-R286. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00280.2020>
14. Galmiche G, Pizard A, Gueret A, et al. Smooth muscle cell mineralocorticoid receptors are mandatory for aldosterone-salt to induce vascular stiffness. *Hypertension*. 2014;63(3):520-526. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01967>
15. Lothar A, Berger S, Gilsbach R, et al. Ablation of mineralocorticoid receptors in myocytes but not in fibroblasts preserves cardiac function. *Hypertension*. 2011;57(4):746-754. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163287>
16. Man JJ, Lu Q, Moss ME, et al. Myeloid Mineralocorticoid Receptor Transcriptionally Regulates P-Selectin Glycoprotein Ligand-1 and Promotes Monocyte Trafficking and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(11):2740-2755. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316929>
17. Jaffe IZ, Mendelsohn ME. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Circ Res*. 2005;96(6):643-650. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000159937.05502.d1>
18. Caprio M, Newell BG, la Sala A, et al. Functional mineralocorticoid receptors in human vascular endothelial cells regulate intercellular adhesion molecule-1 expression and promote leukocyte adhesion. *Circ Res*. 2008;102(11):1359-1367. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.174235>
19. Gant CM, Minovic I, Binnenmars H, et al. Lower Renal Function Is Associated With Derangement of 11- β Hydroxysteroid Dehydrogenase in Type 2 Diabetes. *J Endocr Soc*. 2018;2(7):609-620. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00088>
20. Hayashi T, Shibata H, Kurihara I, et al. High Glucose Stimulates Mineralocorticoid Receptor Transcriptional Activity Through the Protein Kinase C β Signaling. *Int Heart J*. 2017;58(5):794-802. doi: <https://doi.org/10.1536/ihj.16-649>
21. Daza-Arnedo R, Rico-Fontalvo J, Aroca-Martínez G, et al. Insulin and the kidneys: a contemporary view on the molecular basis. *Front Nephrol*. 2023;3:1133352. doi: <https://doi.org/10.3389/fneph.2023.1133352>
22. Murray IV, Paolini MA. *Histology, Kidney and Glomerulus*. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
23. Haruhara K, Kanzaki G, Sasaki T, et al. Associations between nephron number and podometrics in human kidneys. *Kidney Int*. 2022;102(5):1127-1135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.07.028>
24. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15018. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18>
25. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawachi H, Fujita T. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1. *Hypertension*. 2007;49(2):355-364. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000255636.11931.a2>
26. Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates glomerular filtration barrier remodeling in the transgenic Ren2 rat. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(5):F1013-F1022. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.90646.2008>
27. Jo R, Itoh H, Shibata H. Mineralocorticoid receptor overactivation in diabetes mellitus: role of O-GlcNAc modification. *Hypertens Res*. 2024;47(8):2126-2132. doi: <https://doi.org/10.1038/s41440-024-01734-3>
28. Jia G, Lastra G, Bostick BP, et al. The mineralocorticoid receptor in diabetic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2024;327(3):F519-F531. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00135.2024>
29. Calhoun DA. Aldosterone and cardiovascular disease: smoke and fire. *Circulation*. 2006;114(24):2572-2574. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668715>
30. Jia G, Habibi J, DeMarco VG, et al. Endothelial Mineralocorticoid Receptor Deletion Prevents Diet-Induced Cardiac Diastolic Dysfunction in Females. *Hypertension*. 2015;66(6):1159-1167. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06015>
31. Schrier RW. Aldosterone 'escape' vs 'breakthrough'. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(2):61. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.228>
32. Chilton RJ, Silva-Cardoso J. Mineralocorticoid receptor antagonists in cardiovascular translational biology. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2023;12(3):e0289. doi: <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000289>
33. Bombardieri AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(2):199-211. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.040>
34. van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens*. 2006;24(11):2285-2292. doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000249708.44016.5c>
35. Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD007004. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007004.pub4>
36. Pradhan A, Vohra S, Sethi R. Eplerenone: The Multifaceted Drug in Cardiovascular Pharmacology. *J Pharm Bioallied Sci*. 2020;12(4):381-390. doi: https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_338_19
37. Chatterjee S, Moeller C, Shah N, et al. Eplerenone is not superior to older and less expensive aldosterone antagonists. *Am J Med*. 2012;125(8):817-825. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.12.018>
38. Funder JW. Aldosterone Research: 65 Years, and Counting. *Vitam Horm*. 2019;109:1-15. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.09.001>
39. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C, Jaisser F. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350(2):266-272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.06.038>

40. Chung EYM, Strippoli GFM. Aldosterone Antagonists in Addition to Renin Angiotensin System Antagonists for Preventing the Progression of CKD: Editorial Summary of a Cochrane Review. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(5):810-812. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.11.019>
41. Bärkacker L, Kuhl A, Hillisch A, et al. Discovery of BAY 94-8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases. *Chem Med Chem*. 2012;7(8):1385-1403. doi: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201200081>
42. 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>
43. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(3):365-376. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14601>
44. Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD, et al. 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>
45. Agarwal R, Tu W, Farjat AE, et al. Impact of Finerenone-Induced Albuminuria Reduction on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes: A Mediation Analysis. *Ann Intern Med*. 2023;176(12):1606-1616. doi: <https://doi.org/10.7326/M23-1023>
46. Korol S, Mottet F, Perreault S, Baker WL, White M, de Zeeuw D. A systematic review and meta-analysis of the impact of mineralocorticoid receptor antagonists on glucose homeostasis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(48):e8719. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008719>
47. Zhao JY, Xu L, Lin SL, Schooling CM. Spironolactone and glucose metabolism, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(8):671-682. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.05.013>
48. Matsumoto S, Takebayashi K, Aso Y. The effect of spironolactone on circulating adipocytokines in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic nephropathy. *Metabolism*. 2006;55(12):1645-1652. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.07.025>
49. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-2229. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
50. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2021;143(6):540-552. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051898>
51. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-2263. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>
52. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-484. doi: [10.1093/eurheartj/ehab777](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777). [Corrected and republished from: *Eur Heart J*. 2022;43(20):1989. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab886>
53. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(9):884-894. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10081>
54. Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, et al. Finerenone with Empagliflozin in Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410659>
55. McGill JB, Agarwal R, Anker SD, et al. Effects of finerenone in people with chronic kidney disease and type 2 diabetes are independent of HbA1c at baseline, HbA1c variability, diabetes duration and insulin use at baseline. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(6):1512-1522. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14999>
56. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480). Corrected and republished from: *J Hypertens*. 2024;42(1):194. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003621>
57. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В., и др. Клинические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) и Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК) по диагностике и лечению артериальной гипертонии (2024 г.) // *Системные гипертензии*. — 2024. — Т. 21. — № 4. — С. 5-110. [Chazova IE, Chikhladze NM, Blinova NV, et al. Clinical guidelines of the Russian Medical Society on arterial Hypertension (RSH) and the Eurasian association of Cardiologists (EaC) for the diagnosis and treatment of arterial hypertension (2024). *Systemic Hypertension*. 2024;21(4):5-110. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-4-5-109>
58. Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, et al. Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(2):142-152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.079>
59. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. *Circulation*. 2022;145(6):437-447. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057983>
60. Filippatos G, Anker SD, Pitt B, et al. Finerenone and Heart Failure Outcomes by Kidney Function/Albuminuria in Chronic Kidney Disease and Diabetes. *JACC Heart Fail*. 2022;10(11):860-870. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.07.013>
61. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. doi: [10.1093/eurheartj/ehad195](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195). Corrected and republished from: *Eur Heart J*. 2024;45(1):53. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad613>
62. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S179-S218. doi: <https://doi.org/10.2337/dc24-S010>
63. Шестакова М.В., Добронравов В.А., Аметов А.С., и др. Перспективы применения финеренона в российской популяции пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа. Резолюция междисциплинарного Совета экспертов // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — № 5. — С. 492-499. [Shestakova MV, Dobronravov VA, Ametov AS, et al. Prospects of finerenone use in Russian population of patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. Resolution of multidisciplinary. Advisory board. *Diabetes mellitus*. 2023;26(5):492-499. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13020>
64. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухарева. — 12-й вып. — М.; 2025. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharным диабетом. 12th edition. Ed by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, O.Y. Sukhareva. — Moscow: 2025. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/algdc2025>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Засыпкин Герман Георгиевич**, аспирант [German G. Zasyepkin, MD, PhD student]; адрес: Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, 197341 Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9985-7946>; e-mail: germanzasyepkin@yandex.ru

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор [Alina Yu. Babenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; e-mail: alina_babenko@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бабенко А.Ю., Засыпкин Г.Г. Органопротективные возможности финеренона у пациентов с кардиоренометаболическим синдромом // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 284-294. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13330>

TO CITE THIS ARTICLE:

Babenko AY, Zasyupkin GG. The organoprotective effects of finerenone in patients with cardiorenal metabolic syndrome. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):284-294. doi: <https://doi.org/> <https://doi.org/10.14341/DM13330>

КЛИНИЧЕСКИЙ ПАРАДОКС: ИНСУЛИНОМА У ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© А.С. Аметов¹, М.М. Тавобилов², А.А. Карпов², Е.И. Закурдаев², Е.Ю. Пашкова^{1,2*}, Д.М. Анциферова^{1,3}

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

²Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина, Москва

³Эндокринологический диспансер, Москва

Инсулинома — редкая нейроэндокринная опухоль, происходящая из бета-клеток поджелудочной железы. Диагностика инсулиномы может оказаться затруднительной, особенно у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, причиной развития аналогичной клинической картины у которых может являться некорректная схема сахароснижающей терапии. В литературе встречаются описания случаев диагностики инсулиномы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Более парадоксальной клинической ситуацией является развитие инсулиномы у пациента с сахарным диабетом 1 типа (СД1). При анализе большого массива литературных источников было обнаружено всего три статьи с описанием инсулиномы у пациентов с СД1. Во всех случаях опухоли оказались злокачественными. Мы представляем впервые описанный в мировой и отечественной литературе клинический случай диагностики и лечения инсулиномы у пациента с латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA-диабет), а также обзор литературы по данной теме. Постепенное снижение потребности в препаратах экзогенного инсулина в сочетании с рецидивирующими гипогликемиями позволило заподозрить диагноз, который был подтвержден в результате пробы с голоданием, а также в ходе тщательного инструментального поиска опухоли с применением компьютерной томографии и эндоскопического УЗИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинома; сахарный диабет 1 типа; латентный аутоиммунный диабет взрослых; диагностика; клинический случай.

CLINICAL PARADOX: INSULINOMA IN A PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Alexander S. Ametov¹, Mikhail M. Tavobilov², Alexey A. Karpov², Evgeniy I. Zakurdaev², Evgeniya Y. Pashkova^{1,2*}, Daria M. Antsiferova^{1,3}

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Moscow, Russia

²Botkin Hospital, Moscow, Russia

³Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia

Insulinoma is a rare neuroendocrine tumor occurring from beta-cells of the pancreas. The diagnosis of insulinoma may be difficult, especially in patients with concomitant diabetes mellitus. The reason for the similar clinical picture in these patients could be an incorrect scheme of hypoglycemic therapy. There is a number of cases of insulinoma in patients with type 2 diabetes mellitus described in literature. A more paradoxical clinical situation is the development of insulinoma in a patient with type 1 diabetes mellitus (T1DM). Analyzing a huge amount of literature sources, only three articles describing insulinoma in patients with T1DM were discovered. In all the described cases, the tumors turned out to be malignant. We present the first described in literature clinical case of the diagnosis and treatment of insulinoma in a patient with latent autoimmune diabetes in adults (LADA-diabetes), as well as the review of the literature on this topic. A gradual decrease in the need for exogenous insulin in combination with recurrent hypoglycemia made it possible to suspect the diagnosis, which was confirmed during a fasting test and instrumental examination of the tumor using computer tomography and endoscopic ultrasound.

KEYWORDS: insulinoma; type 1 diabetes mellitus; latent autoimmune diabetes in adults; diagnosis; clinical case.

ВВЕДЕНИЕ

Инсулинома — наиболее распространенная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы (ПЖ), впервые описанная в 1927 г. [1]. Частота новых случаев инсулином остается низкой и составляет в среднем 1–4 случая на 1 миллион человек в год, однако со временем отмечается тенденция к увеличению количества заболевших [2, 3].

Несмотря на то, что первое описание инсулиномы касалось злокачественной опухоли, впоследствии выяснилось, что большинство из них являются доброкачествен-

ными [2, 3]. Злокачественные инсулиномы составляют 5–10% случаев [4], и данные о них все еще ограничены. Есть сведения, что общая выживаемость при злокачественной инсулиноме значительно хуже, чем при доброкачественной [3].

В большинстве случаев инсулиномы выявляются у людей с исходно нормальным углеводным обменом. Диагностика основана на выявлении классической триады Уиппла: нейрогликопенические симптомы, которые развиваются на фоне гипогликемии и купируются приемом углеводов [5]. Встречаемость инсулиномы, особенно злокачественной, у больных сахарным диабетом (СД) крайне

низка, а диагностика может быть затруднена из-за сопутствующего приема сахароснижающих препаратов, ошибочно принимаемых за причину гипогликемии.

Хотя клинические проявления инсулиномы и СД 2 типа (СД2) могут показаться взаимоисключающими, об их сосуществовании все же периодически сообщается. В ретроспективном исследовании, проведенном клиникой Майо в 1993 г., из 313 случаев инсулиномы за 65-летний период наблюдений был только один случай инсулиномы, диагностированной у пациента с СД2 [6].

Еще более парадоксальной и вызывающей множество вопросов клинической ситуацией является развитие инсулиномы у пациента с СД 1 типа (СД1). При анализе большого массива литературных источников нам удалось обнаружить всего три публикации с описанием инсулиномы у пациентов с СД1, все опухоли были злокачественными, и подробное описание этих случаев будет приведено в обсуждении. Под нашим наблюдением находился пациент с инсулиномой и ранее диагностированным латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA-диабет).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В феврале 2023 г. в эндокринологическое отделение ГБУЗ ММНKC им. С.П. Боткина ДЗМ поступил пациент 39 лет с направительным диагнозом: «Сахарный диабет 1 типа». Основной жалобой пациента являлись частые гипогликемии, преимущественно в ночное время и снижение потребности в препаратах инсулина вплоть до полной отмены.

Из анамнеза известно, что впервые жалобы на слабость, сухость во рту, учащенное мочеиспускание, снижение массы тела на 20 кг появились в феврале 2017 г. (в возрасте 33 лет). При обследовании в поликлинике по месту жительства в мае 2017 г. впервые было зафиксировано повышение гликемии до 13,1 ммоль/л. С целью дообследования и определения дальнейшей тактики лечения пациент был госпитализирован. При поступлении гликемия — 11,4 ммоль/л. По результатам обследований гликированный гемоглобин — 10,3%, глюкозурия — 28 ммоль/л, кетоновые тела в моче отрицательные, С-пептид — 1,03 нг/мл. Тогда же был установлен диагноз СД1 и инициирована базис-болюсная инсулиноterapia.

С целью более точной верификации диагноза пациент продолжил обследование после выписки из стационара. Учитывая избыточную массу тела (ИМТ — 27 кг/м²), отсутствие кетонурии на момент дебюта заболевания, для проведения дифференциальной диагностики было рекомендовано определение аутоантител, специфичных для СД1. Получены следующие результаты: антитела к глутаматдекарбоксилазе >2000 Ед/мл (<10), титр антител к бета-клеткам ПЖ 1:256 (<1:4), антитела к инсулину — 1,18 Ед/мл (<10). Таким образом диагноз «СД1» подтвердился.

При анализе дневника самоконтроля гликемии за тот период симптоматических гипогликемий зафиксировано не было, однако в ночное время часто отмечалось снижение глюкозы крови до 2 ммоль/л.

С учетом избыточного веса в декабре 2017 г. врачом-эндокринологом по месту жительства в дополнение к инсулинотерапии был рекомендован прием метформина (!) по 850–1000 мг 2 раза в день, который пациент принимал по февраль 2022 г. Тогда же, в декабре 2017 г., пациент стал отмечать частое развитие гипогликемических состояний, в связи с чем в дальнейшем неоднократно самостоятельно прекращал инъекции базального инсулина. Со слов, на фоне проводимой терапии (метформин+инсулин ультракороткого действия (ИУКД) аспарт) гликемия — 5–7 ммоль/л.

На представленной терапии пациент находился в течение 4 лет, врач-эндокринолог корректировал дозы инсулина, однако жалобы на частые гипогликемии сохранялись.

В феврале 2022 г. другим врачом-эндокринологом в поликлинике по месту жительства метформин отменен и рекомендовано возобновление базис-болюсной инсулинотерапии. В течение нескольких месяцев пациент придерживался данных рекомендаций, однако в связи с появлением более глубоких и частых гипогликемий, преимущественно в ночное время, самостоятельно прервал использование базального инсулина окончательно.

При поступлении в эндокринологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина в феврале 2023 г. терапия была представлена нерегулярными инъекциями ИУКД аспарт. В будние дни пациент не выполнял инъекции, регулярно занимался спортом, при использовании ИУКД отмечал гипогликемии. Со слов, гликемия колебалась в пределах 5–10 ммоль/л в течение дня. В выходные дни больной периодически осуществлял инъекции ИУКД по 2–6 ЕД перед приемами пищи с обильным содержанием углеводов. Правилами подсчета углеводов по системе хлебных единиц (ХЕ) не владеет. Объем инъекции определяет интуитивно, в зависимости от калорийности пищи и ее объема.

При поступлении в отделение гликемия — 5,4 ммоль/л. На тот момент пациент не применял никакой сахароснижающей терапии в течение 4 дней и при этом предъявлял жалобы на колебания гликемии от 2 до 18 ммоль/л и частые гипогликемии. Самоконтроль гликемии регулярный (2–4 р/д), в том числе перед занятиями спортом и в ночное время. Обращала на себя внимание избыточная масса тела пациента с наличием абдоминального ожирения (рост — 170 см, масса тела — 88 кг, ИМТ — 30,4 кг/м²). На фоне соблюдения диеты за 2 месяца потерял в весе 7 кг. Наследственность по СД не отягощена. Кетонурии не было.

При анализе данных медицинской документации выяснилось, что в течение всего периода заболевания гликированный гемоглобин пациента находился в пределах целевых значений несмотря на неоднозначную схему сахароснижающей терапии (табл. 1).

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований за все время заболевания

	05.17	10.18	04.19	11.19	03.20	10.20	07.21	05.22	12.22	02.23
HbA _{1c} , %	10,3	5,5	5,4	6,5	6,2	5,4	5,9	5,9	6	
С-пептид, нг/мл	1,15				1,89					3,1

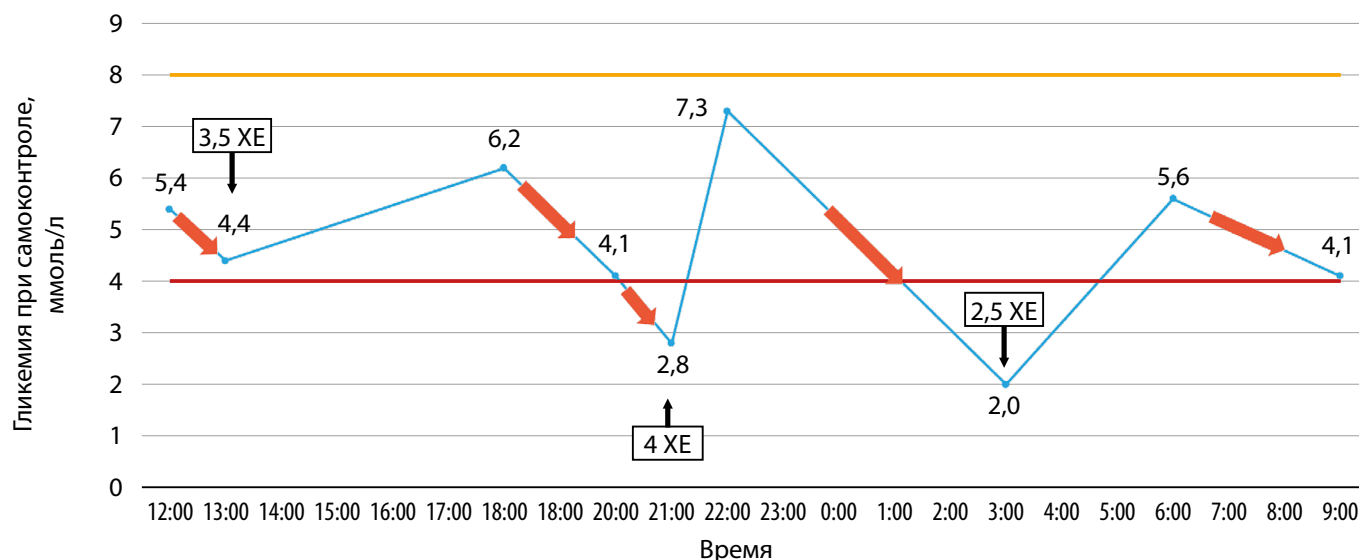


Рисунок 1. Результаты самоконтроля гликемии.
XE — хлебные единицы.

Таблица 2. Результаты пробы с голоданием

	8:30	11:00
Гликемия по глюкометру, ммоль/л	4,1	2,1
Гликемия (венозная плазма), ммоль/л	3,24	1,85
Уровень инсулина, мкМЕ/мл	21,12	12,8
С-пептид, нг/мл	3,1	2,34

При исследовании гликемической кривой за первый день госпитализации у пациента на фоне отсутствия сахароснижающей терапии отмечалось неоднократное снижение гликемии между приемами пищи, минимально до 2,0 ммоль/л в ночное время (рис. 1). Данное состояние купировалось приемом углеводов.

Было заподозрено наличие эндогенного гиперинсулинизма и принято решение о проведении пробы с голоданием. Перед началом пробы гликемия по глюкометру — 4,1 ммоль/л. В течение дальнейших 2,5 часов наблюдалось планомерное снижение гликемии вплоть до 2,1 ммоль/л по глюкометру, когда у пациента отметились появление жалоб на общую слабость, головокружение, головную боль. После приема углеводов вышеуказанные симптомы регрессировали. Результаты пробы с голоданием представлены в таблице 2.

Учитывая уровень инсулина (12,8 мкМЕ/мл) при гипогликемии, высокое соотношение инсулин/глюкоза (более 0,4), отсутствие адекватного подавления секреции инсулина в ходе пробы с голоданием, результат теста — положительный.

Таким образом, у пациента с СД1 выявлен эндогенный гиперинсулинизм, и с целью поиска инсулиномы был проведен ряд инструментальных обследований. По результатам УЗИ органов брюшной полости определяются признаки диффузных изменений ПЖ, объемных образований выявлено не было. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости с болюсным контрастированием определялись умеренные диффузные изменения печени и ПЖ. Патологических структурных изменений врачом лучевой диагностики не выявлено.

Учитывая результаты стандартных методов диагностики, было принято решение о проведении эндоскопического УЗИ. При сканировании в области перешейка ПЖ ближе к крючковидному отростку визуализировано объемное образование 13*12 мм, изоэхогенное, с четкими ровными контурами, однородной структуры, с тонкой гиперэхогенной капсулой. Образование интимно прилежало к воротной вене к зоне конfluence. При доплеровском сканировании определялись единичные локусы кровотока. В теле ПЖ визуализируются множественные аналогичные по эхоструктуре образования округлой формы от 2 до 5 мм в диаметре (рис. 2). С целью уточнения количества, размеров и локализации всех образований для дальнейшего решения вопроса о тактике лечения рассматривалось проведение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{68}Ga -DOTA-TATE, однако данный метод считается неинформативным при наличии образований размером менее 6 мм.

Необходимо отметить, что при повторном изучении результатов компьютерной томографии (КТ) консилиумом специалистов при обсуждении тактики лечения в головке ПЖ все же было визуализировано образование, описанное в дальнейшем на эндо-УЗИ.

Сочетание частых гипогликемических состояний, положительной пробы с голоданием и множественных образований ПЖ позволяет установить пациенту с СД1 конкурирующий диагноз: «Эндогенный гиперинсулинизм, множественные инсулиномы головки и тела ПЖ».

При повторном определении антител, ассоциированных с СД, получены следующие результаты: АТ к инсулину — 2,2 МЕ/мл (0–10), АТ к бета-клеткам

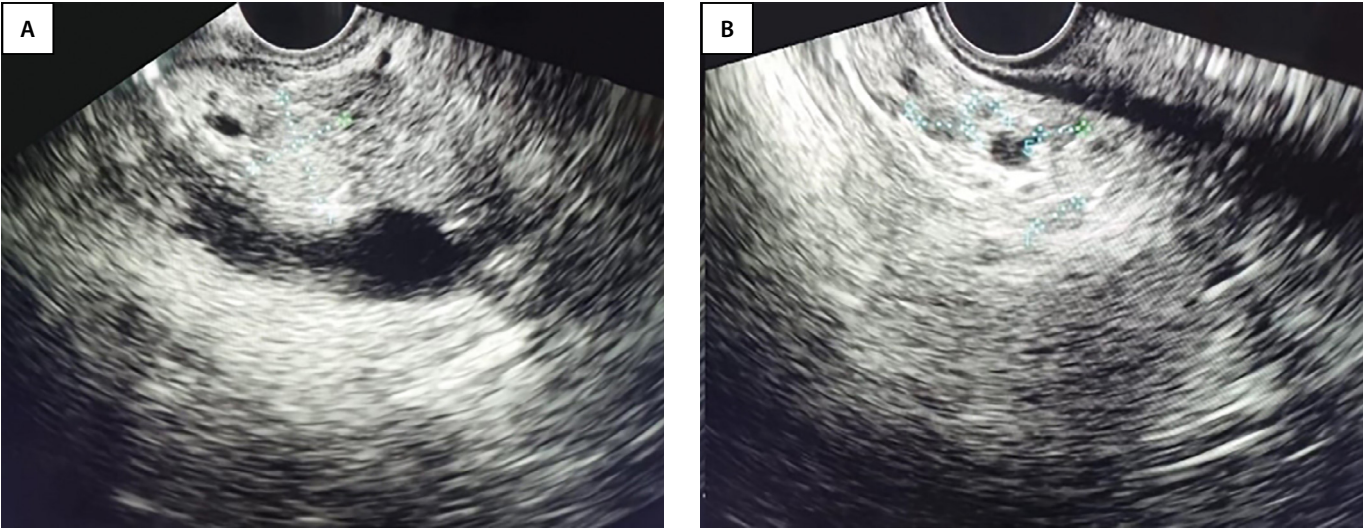


Рисунок 2. Эндо-УЗИ.

А — Объемное образование в области перешейка поджелудочной железы. В — Множественные образования в теле поджелудочной железы.

ПЖ — 0,86 (<0,95), AT-GAD — 1,00 ОЕ/мл (<1,0 — не обнаружено, 1,00–1,05 — сомнительный результат, >1,05 — обнаружено). Подобное снижение титра антител обусловлено стиханием активности аутоиммунного процесса, что типично для длительного течения СД1/LADA-диабета.

С целью обеспечения полномасштабного контроля за гликемией в периоперационном периоде пациенту была установлена система флэш-мониторирования гликемии. По данным непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) в течение нескольких дней до операции (рис. 3), отмечалась ежедневная тенденция к снижению

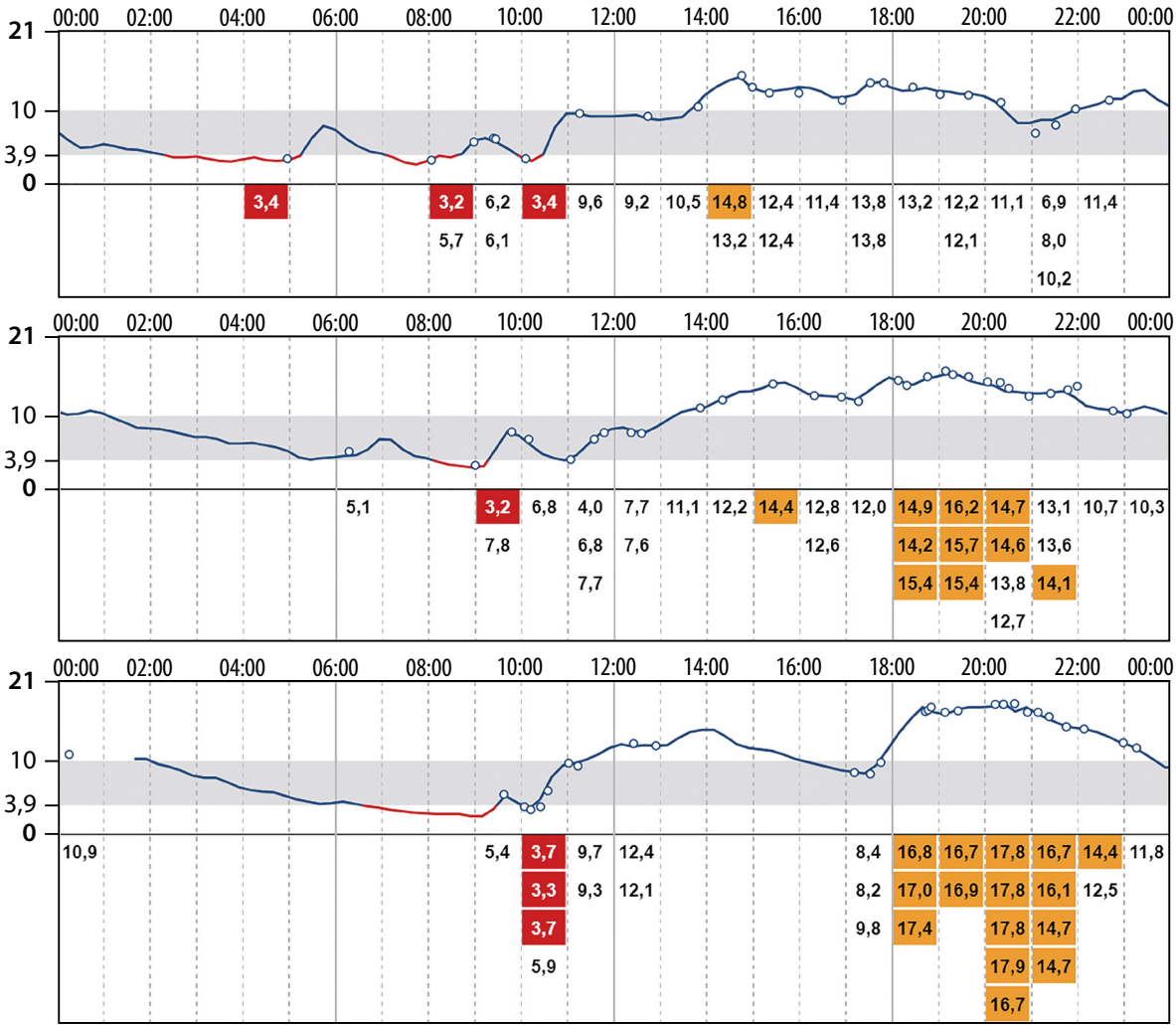


Рисунок 3. Результаты непрерывного мониторинга глюкозы до операции.

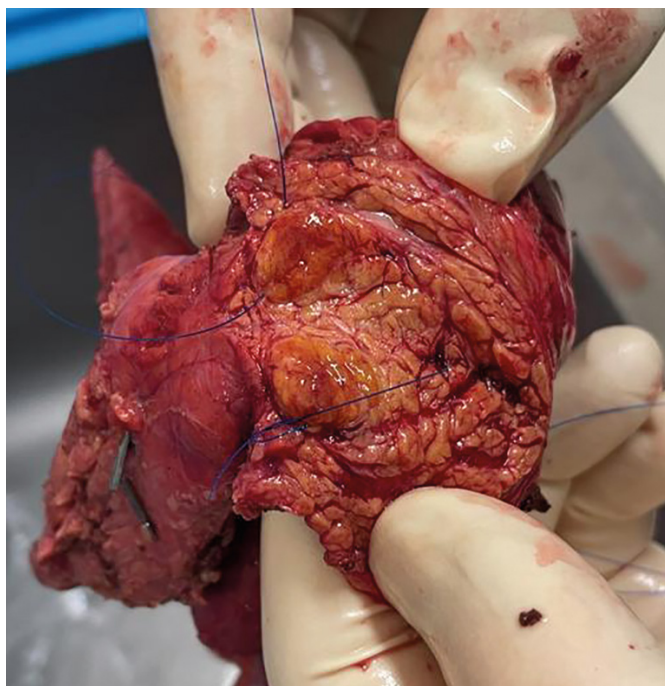


Рисунок 4. Опухоль головки поджелудочной железы на разрезе.

гликемии в ночное время и тенденция к гипергликемии в вечернее время.

Наличие множественных инсулином ПЖ стало показанием к выполнению тотальной дуоденопанкреатэктомии (ТДПЭ). Пациенту была проведена робот-ассистированная ТДПЭ с сохранением селезенки в модификации Kitura: удалены двенадцатиперстная кишка, ПЖ, общий желчный проток, желчный пузырь, 20 см начальных отделов тощей кишки. Послеоперационный период протекал без осложнений.

При патологоанатомическом исследовании операционного материала панкреатодуоденальной резекции в головке ПЖ имелась округлая желто-коричневая дольчатая опухоль 1,6x2,1 см (рис. 4). В остальном патологических изменений не было выявлено.

Микроскопически опухоль головки ПЖ была представлена гнездами, трабекулами и псевдожелезистыми структурами из мелких и средних клеток с эозинофильной и амфилофильной цитоплазмой, однородными округлыми ядрами с крапчатым хроматином, редкими митозами. Опухоль не имела фиброзной капсулы, но была довольно четко отграниченной от окружающей паренхимы ПЖ, которая не отличалась какими-либо изменениями (рис. 5).

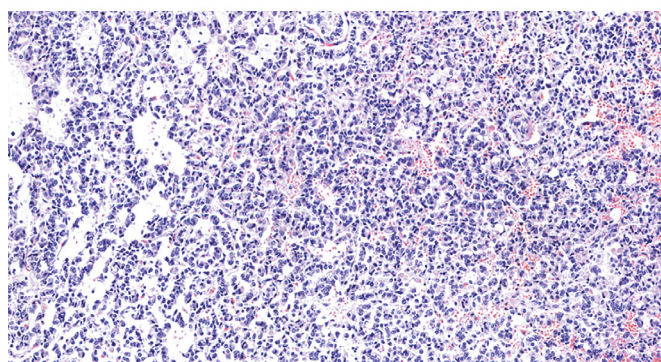
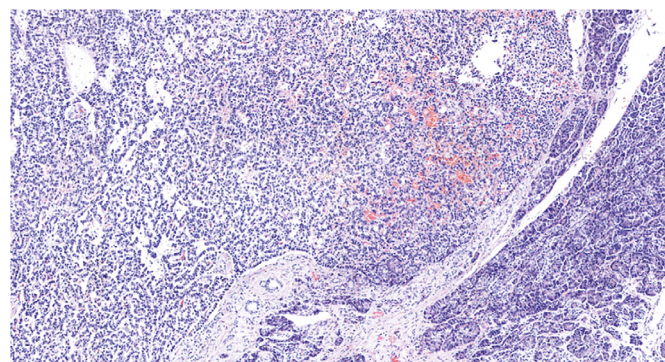
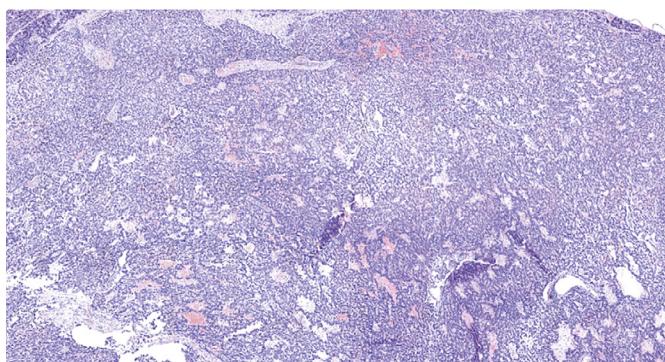
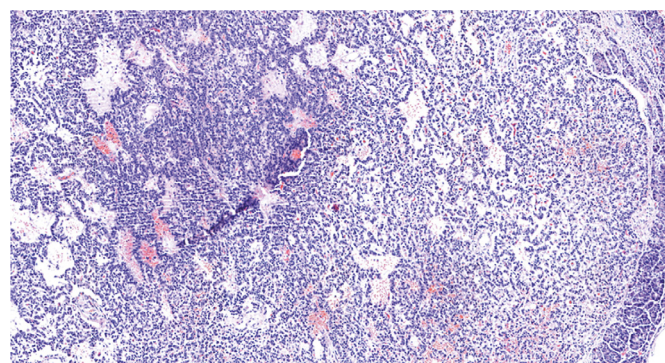
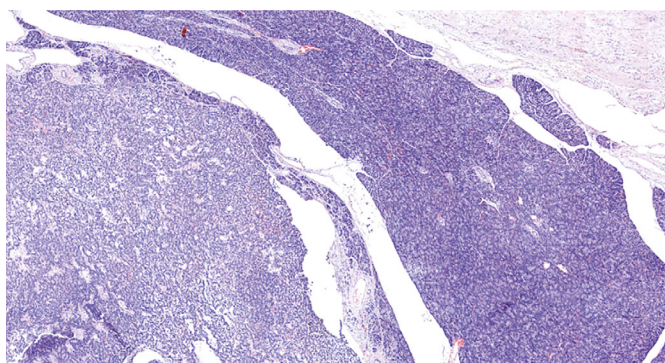


Рисунок 5. Гистологическая картина нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. Окраска гематоксилин эозин, ув. x5-x20.

В 15 регионарных лимфоузлах метастазов не выявлено.

Иммуногистохимическое исследование (рис. 6) показало диффузную экспрессию опухолевыми клетками нейроэндокринных маркеров (CD56, Synaptophysin, Chromogranin). Проллиферативная активность опухолевых клеток по Ki67 была повышена и составила 9%.

Строма опухоли и перитуморальная ткань были скудно инфильтрированы лимфоцитами (2% опухолевого микроокружения). Среди Т-лимфоцитов преобладали CD8-клетки, CD4-клеток было меньше (соотношение 1:3).

В микроокружении опухоли с использованием маркера CD68 выявлены и макрофаги, они занимали около 4% опухолевой стромы.

С учетом морфологии и иммунофенотипа опухоли сделано заключение о наличии в головке ПЖ высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли 2-й степени злокачественности (Grade 2).

В контексте с клинико-инструментальными данными нейроэндокринная опухоль головки ПЖ являлась инсулиномой.

После проведенного оперативного вмешательства был установлен диагноз: «Сахарный диабет в исходе

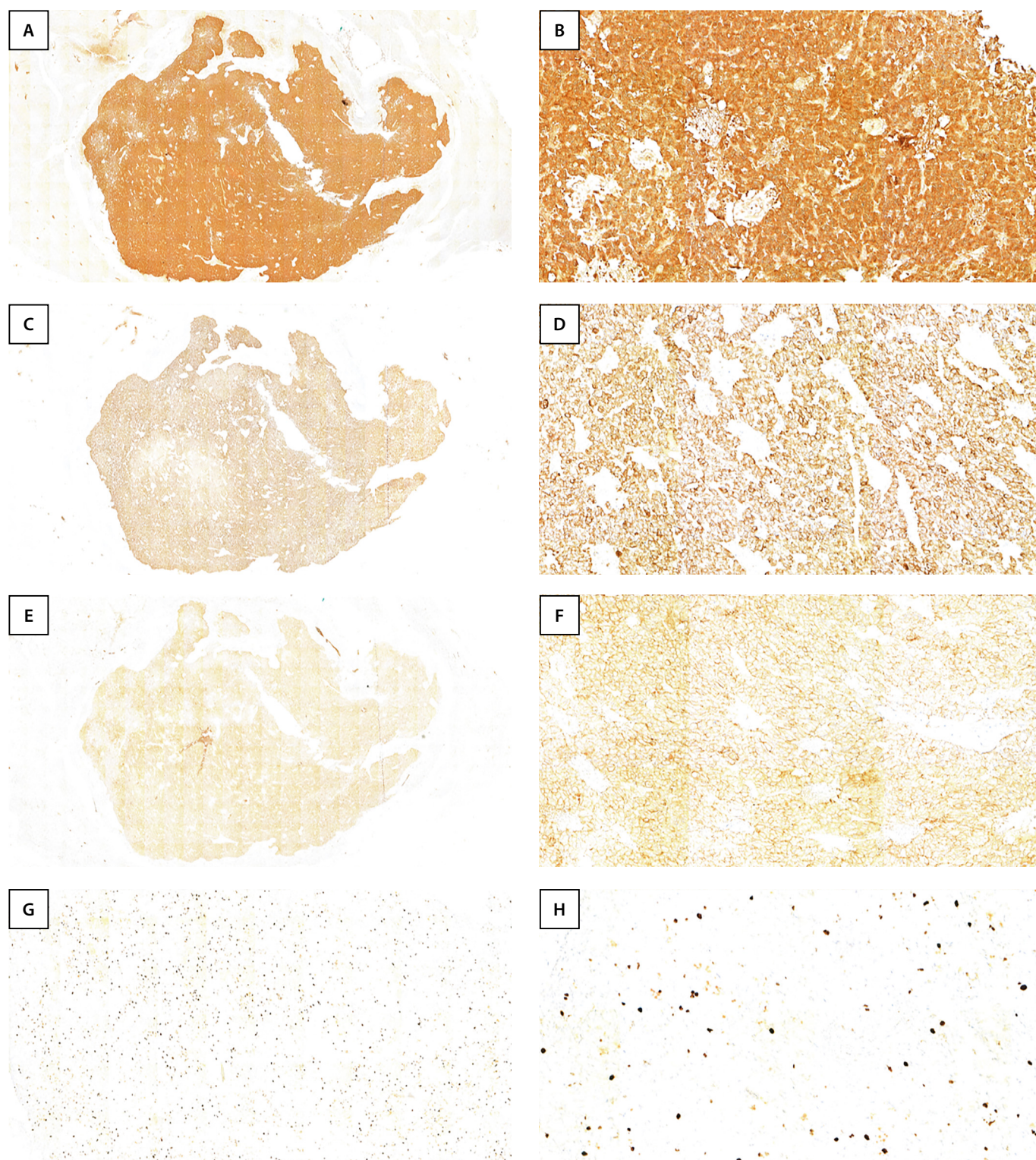


Рисунок 6. Иммуногистохимические реакции в ткани нейроэндокринной опухоли с Synaptophysin (a-b), chromogranin (c-d), cd56 (e-f), ki67 (g-h).

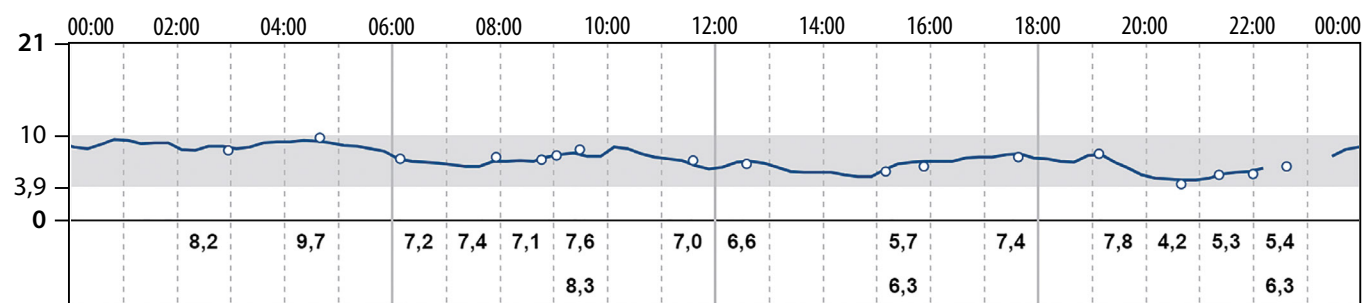


Рисунок 7. Результаты непрерывного мониторинга глюкозы на фоне базис-болюсной инсулинотерапии после панкреатэктомии.

тотальной дуоденопанкреатэктомии» и инициирована непрерывная внутривенная инфузия инсулина через инфузомат.

После стабилизации состояния пациент был переведен на базис-болюсную инсулинотерапию. В рамках госпитализации была подобрана схема: базальный инсулин детемир по 13 ЕД утром и по 7 ЕД на ночь и инсулин ультракороткого действия аспарт с учетом индивидуальных углеводных коэффициентов (1ХЕ:3ЕД перед завтраком и обедом, 1ХЕ:2,5 ЕД перед ужином). Помимо этого, у пациента имело место повышение гликемии в ранние утренние часы, что свидетельствовало о наличии феномена «утренней зари» и требовало введения ИУКД по 2–6 ЕД в 05:00 в зависимости от гликемии.

Во время госпитализации пациент в индивидуальном порядке был обучен подсчету углеводов по системе ХЕ, технике инъекций инсулина и способам самостоятельной коррекции инсулинотерапии.

В отделении, даже при тщательном учете углеводов пищи, были отмечены значимые колебания гликемии при введении одинакового количества инсулина на равное количество ХЕ в одно и то же время суток. Таким образом, у пациента имеет место лабильное течение заболевания, что типично для СД в исходе ТДПЭ. Именно поэтому целевой уровень гликированного гемоглобина установлен на уровне 7%.

На фоне проводимой терапии наблюдалась стабилизация показателей гликемии на уровне целевых значений. По результатам самоконтроля гликемии с использованием системы флеш-мониторирования время в целевом диапазоне — 80%, время ниже целевого диапазона — 2%, время выше целевого диапазона — 18%, что соответствует рекомендованным значениям (рис. 7).

В связи с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ пациенту рекомендован прием полиферментных препаратов микронизированного панкреатина по 120 000 ЕД перед основными приемами пищи и по 80 000 ЕД перед перекусами.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной статье описан случай верификации высокодифференцированной инсулинпродуцирующей нейроэндокринной опухоли G2 у пациента с СД1. Учитывая возраст манифестации диабета (33 года), постепенное начало, сохранную собственную секрецию инсулина в дебюте заболевания (базальный С-пептид 1,03 нг/мл), отсутствие кетонурии в дебюте, а также высокий титр

антител к глутаматдекарбоксилазе, вероятнее всего, у пациента имел место латентный аутоиммунный диабет взрослых.

Данный случай относится к редким и, можно сказать, казуистическим клиническим наблюдениям. Хорошо известно, что для СД1 характерен абсолютный дефицит инсулина вследствие тотальной деструкции β -клеток, поэтому наличие инсулин-продуцирующей опухоли вызывает вопросы о механизмах ее возникновения. В связи с этим стоит кратко рассмотреть ранее описанные наблюдения пациентов с СД1 и инсулиномой.

Первый случай выявления инсулиномы у пациента с СД1 был описан в 1996 г. [7]. Пациентка 33 лет с 20-летней длительностью СД1 обратилась за медицинской помощью в связи с жалобами на частые гипогликемии и четырехкратное развитие гипогликемических ком несмотря на снижение доз инсулина и последующий полный отказ от инсулинотерапии. В течение полугода до обращения за помощью пациентка отмечала наличие болей в животе, преимущественно в левом подреберье. Также в течение этого времени пациентка потеряла в весе 7 кг. При обследовании сывороточный инсулин и С-пептид составляли 86 мЕД/л (норма <20) и 2,8 нмоль/л (норма <1,9) соответственно, что явно указывало на эндогенную выработку инсулина. В ходе диагностической лапаротомии была выявлена опухоль в хвосте ПЖ с парапанкреатическим ростом и метастазами печени, а также опухоль яичника. Гистопатологическое исследование опухоли яичника и опухоли ПЖ показало, что недифференцированная аденокарцинома имела нейроэндокринное происхождение. В опухоли была выявлена реакция аргирофилов (Гримелиус) и иммунореактивность к хромогранину и гастрину, в то время как инсулин, соматостатин, глюкагон, РР и вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) были отрицательными. Пациентке была выполнена резекция хвоста ПЖ с удалением прилегающей опухолевой ткани и спленэктомия.

Авторы заявляют, что данный пациент является первым описанным в литературе случаем СД1 и инсулиномы. В данном случае инсулинома была злокачественной, а плюрипотентность клеток злокачественных эндокринных опухолей ПЖ хорошо известна, что, возможно, объясняет выработку инсулина и других пептидов опухолью.

В 2012 г. были описаны еще два случая инсулиномы в сочетании с СД1 [8].

Первым авторы описывают случай 71-летней пациентки, которая в течение 25 лет отмечала регулярное развитие синкопальных состояний. Во время одного из таких эпизодов потери сознания пациентка была доставлена

в стационар, где определялось снижение гликемии до 1,33 ммоль/л, уровень иммунореактивного инсулина составил 42,4 пмоль/л, уровень С-пептида 0,93 нмоль/л, что указывает на то, что секреция эндогенного инсулина физиологически не подавлялась, несмотря на тяжелую гипогликемию. Гликированный гемоглобин — 4,6%. При визуализирующем исследовании была обнаружена опухоль размером 22 мм, локализованная в головке ПЖ. Проведена хирургическая энуклеация опухоли. Патанатомический диагноз: «Нейроэндокринное новообразование ПЖ, вырабатывающее инсулин (инсулинома)».

Через 3 месяца после операции уровень глюкозы в плазме крови пациентки натощак составил 8,49 ммоль/л, уровень HbA_{1c} — 9,2%, а уровень С-пептида в сыворотке крови снизился до 0,30 нмоль/л. Нагрузочный тест с 1 мг глюкагона показал, что уровень С-пептида в сыворотке крови составил 0,30 нмоль/л до стимуляции и 0,53 нмоль/л через 6 мин после стимуляции, что указывает на нарушение секреции эндогенного инсулина. Кроме того, у нее был положительный результат на антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD) (130 ЕД/мл), (HLA)-DR4-гаплотип HLA II класса, ассоциированный с развитием СД1, что указывает на наличие аутоиммунного СД1.

Во втором случае пациент 49 лет в течение 4 месяцев страдал от повторяющихся приступов головокружения и изменений личности, связанных с гипогликемией. Анализы крови натощак показали уровень глюкозы в плазме крови 1,55 ммоль/л, уровень иммунореактивного инсулина — 43,8 пмоль/л и уровень С-пептида в сыворотке крови — 1,10 нмоль/л, что свидетельствует о неадекватной секреции инсулина. Гликированный гемоглобин — 6%. В последующем были выявлены и удалены две опухоли (18 мм в головке ПЖ, 7 мм в хвосте ПЖ).

Сразу после удаления опухолей уровень глюкозы в крови пациента повысился примерно до 22,2 ммоль/л, а в сыворотке крови уровень С-пептида снизился до 0,03 нмоль/л. У него также были обнаружены антитела к GAD (1228 ед/мл), что характерно для СД1.

В ходе гистологического исследования опухолевые клетки показали положительный результат на инсулин, но не на глюкагон (данные не показаны). Патологоанатомический диагноз: «Инсулинома». Интересно, что воспалительные клетки густо инфильтрировали часть очагов инсулиномы, аналогично инсулиту, наблюдаемому при типичном СД1.

Как отмечают авторы, подобные гистологические данные не наблюдались при типичной инсулиноме у других пациентов без СД1 (данные не приведены). В то же время в неопухолевой ткани ПЖ наблюдалась небольшая инфильтрация воспалительными клетками вокруг остаточных островков, которые состояли исключительно из глюкагон-положительных клеток, без инсулин-положительных клеток, что может быть связано с разрушением β-клеток аутоантителами. Количественная оценка показала, что положительные CD8 клетки были обнаружены в 36,7% (11 из 30) островков, а положительные CD68 клетки (моноциты) были обнаружены в 50% (15 из 30) островков, что свидетельствует о частичном сохранении антиостровкового аутоиммунитета.

Общей чертой этих двух пациентов было развитие гипергликемии после удаления инсулиномы, что можно отнести на счет сопутствующего СД1.

Учитывая, что у первой пациентки через нескольких месяцев после удаления инсулиномы в сыворотке крови был обнаружен относительно низкий уровень С-пептида, а также высокий титр антител к GAD и HLA-DR4, было сделано заключение, что у нее имелся медленно прогрессирующий СД1. Поскольку окружающая инсулиному непораженная ткань ПЖ не содержала никаких панкреатических островков в теле или хвосте, затруднительно ответить на вопрос, существовал ли в нормальной ткани ПЖ инсулит, приведший к СД1.

Любопытным моментом в этом исследовании является то, что у второго пациента описаны многочисленные воспалительные клетки, инфильтрировавшие инсулиному. Что касается этих результатов, исследование на животных показало, что у одной трансгенной мыши-диабетика без ожирения развился аутоиммунный диабет с сопутствующей инсулиномой в ПЖ. Очаги инсулиномы были инфильтрированы воспалительными клетками, а в неопухолевой ткани ПЖ выявлен типичный для СД1 инсулит [9].

Последний описанный случай сосуществования СД1 и инсулиномы относится к 2015 г. [10].

Приводится история пациента 31 года с СД1 с 3 лет. Верификация СД1 была основана на дефиците массы тела, склонности к развитию кетоацидоза и возрасте манифестации. Исследование антител, специфичных для СД1, на тот момент было недоступно, однако спустя 28 лет определялись незначительно повышенные антитела к GAD (1,2 МЕ/мл (< 1)).

На момент обращения за медицинской помощью гликированный гемоглобин составлял 15%, что говорит о преобладании гипергликемий у данного пациента. В дальнейшем, в связи с развитием частых гипогликемий, пациент был вынужден снизить суточную дозу инсулина, а затем отказаться от инсулинотерапии окончательно. На фоне отсутствия терапии в течение 4 месяцев кетоацидоза зафиксировано не было, вес пациента оставался стабильным, а гликированный гемоглобин снизился до 8,2%.

В ходе проведенной пробы с голоданием отмечалось снижение гликемии до 2,1 ммоль/л, инсулин — 18,06 мМЕ/мл (<13), С-пептид — 7,81 нг/мл (<3,53). Прием препаратов сульфонилмочевины был исключен лабораторно. По результатам КТ визуализировалась опухоль в головке ПЖ 63*56 мм в диаметре, которая в дальнейшем была удалена хирургически.

Патологоанатомический диагноз указывал на высококодифференцированную нейроэндокринную опухоль G2 (частота митозов 6/10 HPF, индекс деления >5%). Иммуногистохимическое окрашивание подтвердило экспрессию инсулина в цитоплазме 10% опухолевых клеток. Были обнаружены два метастатических узла, что окончательно подтвердило злокачественность. Анализ перитуморальной ткани ПЖ не выявил остаточных островков Лангерганса. Внутри- или околоопухолевой лимфоцитарной инфильтрации обнаружено не было.

Авторами одной из приведенных статей поднят вопрос о парадоксальном отсутствии аутоиммунного ответа к клеткам злокачественной инсулиномы при СД1. Известно, что лимфоциты пациентов с СД1 демонстрируют цитотоксичность по отношению к клеткам инсулиномы человека *in vitro* по сравнению с лимфоцитами здоровых

людей, не страдающих СД [11, 12]. Быстрое развитие деструктивного инсулита является хорошо известным явлением при трансплантации нормальных аллогенных эндокринных β -клеток реципиентам с СД1, и это было подтверждено сообщениями об исходах трансплантации ПЖ у монозиготных близнецов [13].

Такое бегство от аутоиммунного надзора может быть объяснено несколькими механизмами: клетки инсулиномы могут по-разному экспрессировать аутоантигены-мишени; процессинг нормальных аутоантигенов антигенпрезентирующими клетками может быть изменен; передача сигналов цитотоксическим Т-клеткам памяти может быть изменена посредством неизвестного механизма. Нет никаких доказательств в пользу какого-либо одного объяснения, за исключением того, что отсутствие инсулита вокруг или внутри опухолевой ткани свидетельствует против экспансии регуляторных Т-клеток, в то время как сохранение низких уровней аутоантител к GAD может быть объяснено некоторой степенью иммуногенности опухоли и/или незначительным количеством остаточных здоровых β -клеток. Клетки инсулиномы грызунов и человека обычно сохраняют свою иммунореактивность *in vitro* и *in vivo* [14–16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай является первым в мировой и отечественной литературе описанием возникновения злокачественной инсулиномы у пациента с LADA-диабетом. Постепенное снижение потребности в препаратах экзогенного инсулина в сочетании с рецидивирующими гипогликемиями позволило заподозрить диагноз, который был подтвержден в результате пробы с голоданием.

Хотелось бы сделать акцент на том, что после лабораторного подтверждения эндогенного гиперинсулинизма необходимо провести тщательный инструментальный поиск опухоли. КТ может быть недостаточно чувствительной для диагностики инсулиномы небольших размеров, и в нашей практике ранее встречались подобные пациенты с несомненной клинико-лабораторной

картиной эндогенного гиперинсулинизма и отсутствием образования в поджелудочной железе по данным КТ. В такой ситуации необходим пересмотр результатов КТ одним или по возможности несколькими экспертами. При отсутствии визуализации образования по данным КТ показано проведение эндоскопического УЗИ врачом экспертного уровня.

Необходимо подчеркнуть, что с учетом данных литературы инсулинома у пациента с СД1 с большой долей вероятности будет злокачественной. Данный клинический пример наглядно демонстрирует неожиданную возможную причину рецидивирующих гипогликемий у пациента с СД1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Аметов А.С. — участие в консилиуме, редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи, утверждение рукописи для публикации; Тавобилов М.М. — проведение хирургического вмешательства, участие в консилиуме, заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы, редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи; Карпов А.А. — участие в консилиуме, редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи; Закурдаев Е.И. — патологоанатомическое исследование операционного материала, написание текста, внесение в текст статьи правок с целью повышения научной ценности статьи; Пашкова Е.Ю. — заведующий отделением эндокринологии, лечащий врач, написание текста, редактирование текста статьи, внесение правок с целью повышения научной ценности статьи, обработка, анализ и интерпретация данных; Анциферова Д.М. — клинический ординатор отделения эндокринологии, написание текста, обзор публикаций по теме статьи, оформление статьи, обработка, анализ и интерпретация данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией и выразили согласие нести ответственность за все аспекты проведенной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Wilder RM, Allan FN, Power MH, et al. Carcinoma of the islands of the pancreas: hyperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA*. 1927;89(5):348-355. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMA.1927.02690050014007>
2. Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, et al. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. *Arch Surg*. 2012;147(3):261-266. doi: <https://doi.org/10.1001/ARCHSURG.2011.1843>
3. Service FJ, McMahon MM, O'Brien Peter C, et al. Functioning insulinoma—incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc*. 1991;66(7):711-719. doi: [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)62083-7](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62083-7)
4. Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, et al. Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. *J BUON*. 2020;25(3):1302-1314
5. Rostambeigi N, Thompson GB. What should be done in an operating room when an insulinoma cannot be found? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(4):512-515. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2009.03527.X>
6. Kane LA, Grant CS, Nippoldt TB, et al. Insulinoma in a patient with NIDDM. *Diabetes Care*. 1993;16(9):1298-1300. doi: <https://doi.org/10.2337/DIACARE.16.9.1298>
7. Svartberg J, Stridsberg M, Wilander E, et al. Tumour-induced hypoglycaemia in a patient with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med*. 1996;239(2):181-185. doi: <https://doi.org/10.1046/J.1365-2796.1996.405750000.X>
8. Oikawa Y, Katsuki T, Kawasaki M, et al. Insulinoma may mask the existence of Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(7):e138-41. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1464-5491.2012.03615.X>
9. Zwicker K, Chatten C, Gratton K, et al. Spontaneous autoimmunity sufficiently potent to induce diabetes mellitus is insufficient to protect against insulinoma. *J Immunol*. 2009;183(3):1705-1714. doi: <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.0800902>
10. Lablanche S, Chobert-Bakouline M, Risse O, et al. Malignant insulinoma may arise during the course of type 1 diabetes mellitus: A case report. *Diabetes Metab*. 2015;41(3):258-261. doi: <https://doi.org/10.1016/J.DIABET.2014.08.004>
11. Roep BO, Arden SD, De Vries RRP, et al. T-cell clones from a type-1 diabetes patient respond to insulin secretory granule proteins. *Nature*. 1990;345(6276):632-634. doi: <https://doi.org/10.1038/345632A0>
12. Huang SW, MacLaren NK. Insulin-dependent diabetes: a disease of autoaggression. *Science*. 1976;192(4234):64-66. doi: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.769160>

13. Ishida-Oku M, Iwase M, Sugitani A, et al. A case of recurrent type 1 diabetes mellitus with insulinitis of transplanted pancreas in simultaneous pancreas-kidney transplantation from cardiac death donor. *Diabetologia*. 2010;53(2):341-345. doi: <https://doi.org/10.1007/S00125-009-1593-3>
14. Vliet E Van, Roep BO, Meulenbroek L, et al. Human T cell clones with specificity for insulinoma cell antigens. *Eur J Immunol*. 1989;19(1):213-216. doi: <https://doi.org/10.1002/EJL1830190136>
15. Monetini L, Cavallo MG, Barone F, et al. T cell reactivity to human insulinoma cell line (CM) antigens in patients with type 1 diabetes. *Autoimmunity*. 1999;29(3):171-177. doi: <https://doi.org/10.3109/08916939908998532>
16. Bashratyan R, Sheng H, Regn D, et al. Insulinoma-released exosomes activate autoreactive marginal zone-like B cells that expand endogenously in prediabetic NOD mice. *Eur J Immunol*. 2013;43(10):2588-2597. doi: <https://doi.org/10.1002/EJL201343376>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Пашкова Евгения Юрьевна**, к.м.н., доцент [Evgeniya Y. Pashkova, MD, PhD, Associate Professor];
адрес: Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5 [5 Botkinskiy proezd, 125284 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>; eLibrary SPIN: 4948-8315; e-mail: parlodel@mail.ru

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary.ru SPIN: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Тавобиллов Михаил Михайлович, к.м.н., доцент [Mikhail M. Tavobilov, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0335-1204>; eLibrary SPIN: 9554-5553; e-mail: botkintmm@yandex.ru

Карпов Алексей Андреевич [Alexey A. Karpov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5142-1302>;
eLibrary SPIN: 9877-4166; e-mail: botkin.karpov@yandex.ru

Закурдаев Евгений Иванович, к.м.н. [Evgeniy I. Zakurdaev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8613-9609>;
eLibrary SPIN: 2404-1579; e-mail: ezakurdaev@yandex.ru

Анциферова Дарья Михайловна, аспирант [Daria M. Antsiferova, MD, PhD student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3920-5914>; eLibrary SPIN: 5461-2590; e-mail: cifrenda@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Аметов А.С., Тавобиллов М.М., Карпов А.А., Закурдаев Е.И., Пашкова Е.Ю., Анциферова Д.М. Клинический парадокс: инсулинома у пациента с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 295-304. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13240>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ametov AS, Tavobilov MM, Karpov AA, Zakurdaev EI, Pashkova EY, Antsiferova DM. Clinical paradox: insulinoma in a patient with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):295-304. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13240>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПАЦИЕНТКИ С СОЧЕТАНИЕМ ДВУХ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СЕМЕЙНОЙ ПАРЦИАЛЬНОЙ ЛИПОДИСТРОФИИ 4 ТИПА И HNF1A-MODY НА ФОНЕ ЛЕПТИН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ



© Н.В. Фролкова^{1*}, Е.Р. Радкевич¹, Е.О. Кокшарова¹, Ф.Ф. Бурумкулова², П.А. Васильев³, И.Р. Миннихметов¹, И.А. Еремина¹, М.В. Шестакова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова», Москва

²Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского, Москва

³Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва

Липодистрофии — группа орфанных заболеваний (по разным источникам, распространенность заболевания варьируется от 1 до 5 случаев на 1 000 000 населения), которые могут иметь как наследственный, так и приобретенный характер. Заболевания данной группы представляют симптомокомплекс, характеризующийся различной степенью потери жировой ткани: полной (генерализованная липодистрофия) или частичной (парциальная липодистрофия), а также неправильным распределением подкожной жировой клетчатки, при условии отсутствия влияния алиментарного фактора и катаболических состояний. Липодистрофии характеризуются метаболическими изменениями: дислипидемией, нарушениями углеводного обмена, инсулинорезистентностью, метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Отдельно стоит обозначить репродуктивные нарушения, такие как синдром поликистозных яичников, бесплодие, невынашивание беременности и другие. Уменьшение содержания жировой ткани в организме приводит к снижению выработки гормона лептина, который влияет на нейроны гипоталамуса, регулирующие чувство голода и насыщения, а также увеличивает расход энергии за счет стимуляции термогенеза. Гиполептинемия является основной причиной метаболических нарушений, связанных с липодистрофией. В настоящее время зарегистрирован рекомбинантный аналог человеческого лептина — метрелептин, улучшающий качество жизни пациентов посредством достижения компенсации метаболических нарушений, уменьшения гиперфагии, а также оказывая благоприятное влияние на фертильность.

HNF1A-MODY — сахарный диабет с аутосомно-доминантным типом наследования, ассоциированный с гетерозиготными вариантами гена *HNF1A*, участвующего в дифференцировке и функционировании поджелудочной железы. Для заболевания характерны: дебют в молодом возрасте, преобладание постпрандиальной гипергликемии, наличие глюкозурии, прогрессирующее течение с высоким риском развития микро- и макрососудистых осложнений, эффективность терапии препаратами сульфонилмочевины с появлением со временем потребности в назначении инсулинотерапии.

В данной статье представлен первый в России клинический случай, демонстрирующий беременность пациентки с сочетанием двух орфанных заболеваний: семейной парциальной липодистрофии 4 типа и MODY 3 (перечень редких (орфанных) заболеваний Минздрава России от 06 февраля 2023 г.), получавшей патогенетическое лечение метрелептином до подтверждения факта беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственные липодистрофии; семейная парциальная липодистрофия; сахарный диабет; MODY 3; *PLIN1*; *HNF1A*; беременность; орфанные заболевания; метрелептин; фертильность.

A CLINICAL CASE OF PREGNANCY OF A PATIENT WITH A COMBINATION OF TWO ORPHAN DISEASES: FAMILIAL PARTIAL LIPODYSTROPHY TYPE 4 AND HNF1A-MODY ON THE BACKGROUND OF THERAPY WITH RECOMBINANT HUMAN METHIONYL LEPTIN

© Nadezhda V. Frolkova^{1*}, Elizaveta R. Radkevich¹, Ekaterina O. Koksharova¹, Fatima F. Burumkulova², Peter A. Vasiliev³, Ildar R. Minniakhmetov¹, Irina A. Eremina¹, Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V.I. Krasnopol'sky, Moscow, Russia

³Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Lipodystrophies are a group of orphan diseases (according to different sources, the prevalence of the disease varies from 1 to 5 cases per 1,000,000 population), which can be either hereditary or acquired. Diseases of this group represent a symptom complex characterized by varying degrees of loss of adipose tissue: complete (generalized lipodystrophy) or partial

(partial lipodystrophy), as well as abnormal distribution of subcutaneous fat, provided that there is no influence of alimentary factors and catabolic conditions. Lipodystrophies are characterized by metabolic changes: dyslipidemia, carbohydrate metabolism disorders, insulin resistance, metabolically associated fatty liver disease. Separately, it is worth mentioning reproductive disorders, such as polycystic ovary syndrome, infertility, miscarriage, and others. A decrease in the body's fat content leads to a decrease in the production of the hormone leptin, which affects the hypothalamic neurons that regulate hunger and satiety, and increases energy expenditure by stimulating thermogenesis. Hypoleptinemia is the main cause of metabolic disorders associated with lipodystrophy. Currently, a recombinant analogue of human leptin has been registered — metreleptin (methionyl leptin), which improves the quality of life of patients by achieving compensation for metabolic disorders, reducing hyperphagia, and also having a beneficial effect on fertility.

HNF1A-MODY is diabetes mellitus with an autosomal dominant type of inheritance associated with heterozygous variants of the *HNF1A* gene, which is involved in the differentiation and functioning of the pancreas. The disease is characterized by onset at a young age, prevalence of postprandial hyperglycemia, presence of glucosuria, progressive course with a high risk of developing micro- and macrovascular complications, effectiveness of therapy with sulfonylurea drugs with the emergence of the need for insulin therapy over time.

This article presents the first clinical case in Russia demonstrating the pregnancy of a patient with a combination of two orphan diseases: familial partial lipodystrophy type 4 and MODY 3 (list of rare (orphan) diseases of the Ministry of Health of Russia, dated February 6, 2023), who received pathogenetic treatment with metreleptin before confirmation of the fact of pregnancy.

KEYWORDS: hereditary lipodystrophies; familial partial lipodystrophy; diabetes mellitus; MODY 3; *PLIN1*; *HNF1A*; pregnancy; orphan diseases; metreleptin; fertility.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром липодистрофии — это группа крайне редких заболеваний, подразделяющаяся по этиологии на наследственные и приобретенные формы, по степени потери подкожной жировой клетчатки (ПЖК) — на генерализованные (полное отсутствие ПЖК практически во всех участках депонирования жира в организме человека) и на парциальные (отсутствие ПЖК затрагивает отдельные участки тела, например, верхние и нижние конечности). При парциальных липодистрофиях наблюдается также неправильное перераспределение ПЖК (по абдоминальному типу, иногда повышенное депонирование в области щек, надключичных областях и пр.), что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики, например, с типичным экзогенно-конституциональным абдоминальным ожирением, гиперкортицизмом, акромегалией и пр. Вышеперечисленные фенотипические изменения возникают при условии отсутствия предшествующего голодания или кatabолического состояния [1–3]. Генез наследственных липодистрофий обусловлен мутацией одного из генов, отвечающих за адипогенез, дифференцировку и регуляцию апоптоза адипоцитов. Дефицит ПЖК приводит в свою очередь к дефициту лептина — гормона, участвующего в регуляции энергетического обмена, оказывая анорексигенное влияние на организм.

В настоящее время с целью патогенетического лечения липодистрофий зарегистрирован рекомбинантный аналог человеческого лептина — метрелептин, улучшающий качество жизни пациентов посредством достижения компенсации метаболических нарушений, центрального воздействия на нервную систему, уменьшения гиперфагии, а также благоприятного влияния на фертильность. В связи с увеличением выявляемости и распространенности синдромов липодистрофии врачи различных специальностей должны быть информированы о особенностях ведения и лечения данной когорты пациентов. Особое значение имеет компетентность врачей в вопросах лечения пациенток репродуктивного

возраста с синдромом липодистрофии и информированность о влиянии лептин-заместительной терапии на регуляцию репродуктивной системы.

HNF1A-MODY — сахарный диабет (СД) с аутосомно-доминантным типом наследования, ассоциированный с гетерозиготными вариантами гена *HNF1A*, кодирующего гепатоцитарный ядерный фактор 1А, необходимый для дифференцировки и функционирования поджелудочной железы. Для заболевания характерно начало в подростковом или молодом возрасте, преобладание постпрандиальной гипергликемии, наличие глюкозурии даже при компенсированном углеводном обмене. HNF1A-MODY имеет прогрессирующее течение с высоким риском развития микро- и макрососудистых осложнений. У большинства пациентов эффективна терапия препаратами сульфонилмочевины с появлением со временем потребности в назначении инсулинотерапии.

В данной статье представлен первый в России клинический случай пациентки с СД вследствие семейной парциальной липодистрофии 4 типа (гетерозиготный вариант с.1210-1delG в гене *PLIN1*) в сочетании с HNF1A-MODY (вариант с.1699G>A в гетерозиготном состоянии в гене *HNF1A*), получавшей патогенетическое лечение метрелептином до подтверждения факта беременности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка О., 35 лет, с семейной парциальной липодистрофией 4 типа вследствие гетерозиготного варианта с.1210-1delG в гене *PLIN1* и HNF1A-MODY вследствие гетерозиготного варианта с.1699G>A в гене *HNF1A* поступила в отделение терапии диабета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в июне 2024 г. на 8-й неделе физиологической беременности с жалобами на повышение гликемии до 20,0 ммоль/л, изжогу, чувство голода.

Из анамнеза известно, что в 1999 г., в возрасте 11 лет, пациентка отметила фенотипические изменения (мускулистые руки и ноги при отсутствии активной физической нагрузки).

В 2003 г., в возрасте 15 лет, пациентка амбулаторно обследована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, диагностировано нарушение толерантности к глюкозе по результатам перорального глюкозотолерантного теста (гликемия натощак — 4,5 ммоль/л, через 120 мин — 10,5 ммоль/л). Была инициирована пероральная сахароснижающая терапия метформином по 850 мг 2 раза в день, принимала в течение 2 лет, затем отменила самостоятельно. В то же время на основании жалоб на нерегулярные менструации (менархе с 11 лет), при обращении к гинекологу был диагностирован синдром поликистозных яичников (СПЯ), по поводу которого пациентка длительно получала различные комбинированные оральные контрацептивы (КОК). В этот же период времени пациентка была впервые госпитализирована с диагнозом «Острый панкреатит», впоследствии происходили ежегодные госпитализации в связи с обострениями панкреатита (более 20 приступов, последний в феврале 2023 г.). Одновременно с этим, по данным УЗИ органов брюшной полости, были визуализированы изменения печени по типу жировой инфильтрации.

С 2006 г., в возрасте 18 лет, в биохимическом анализе крови впервые выявлена дислипидемия (гипертриглицеридемия), назначалась терапия фибратами и статинами, которая принималась нерегулярно. Максимальный уровень триглицеридов за весь период наблюдения, со слов, 73 ммоль/л (медицинская документация не представлена).

В 2007 г., в возрасте 19 лет, в связи с зафиксированным повышением уровня артериального давления (АД) была инициирована антигипертензивная терапия (в разное время назначались препараты из групп ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента /блокаторы рецептора ангиотензина II (АПФ/БРА)), впоследствии — в комбинации с β -блокаторами, а также диуретиками, со слов, с достижением целевых значений АД.

В 2009 г., в возрасте 21 года, при госпитализации в стационар по поводу острого аппендицита был диагностирован СД 2 типа (СД2) (уровень глюкозы плазмы — 20 ммоль/л). По данным обследований от 2010 г.: антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD) 0,46 Ед/мл (менее 1,0), к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA) — отрицательные, эндогенная секреция инсулина сохранена (С-пептид — 1,31 нг/мл), гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) — 9,5%. Назначен глимеиприд 2 мг/сут, на фоне приема в течение 6 мес. показатели гликемии не улучшились. В связи с чем доза глимепирида была увеличена до 3 мг/сут, добавлен инсулин детемир 14 Ед на ночь и метформин 1000 мг на ночь.

В 2011 г., в возрасте 23 лет, при обследовании на предмет наличия поздних осложнений СД была впервые диагностирована дистальная диабетическая полинейропатия. В 2017 г., в возрасте 29 лет, была впервые диагностирована непролиферативная ретинопатия, данных за диабетическую нефропатию ранее получено не было.

В 2018 г. исключена семейная гиперхолестеринемия. Учитывая фенотипические особенности пациентки (атлетическое телосложение, рельефность икроножных мышц, множественные ксантомы, acanthosis nigricans подмышечных и локтевых областей, стрии белого цвета на груди и животе, усиление венозного рисунка на нижних конечностях), данные проведенных обследований, а также семейный анамнез (подобные изменения

во внешности (мускулистые руки и ноги) имелись у матери пациентки, которая умерла в возрасте 62 лет от инфаркта миокарда; у бабушки по материнской линии был диагностирован СД2, наследственность по отцовской линии не известна), у пациентки была заподозрена семейная парциальная липодистрофии.

В 20.07.2020 г. пациентка обследована в Медико-генетическом научном центре им. ак. Н.П. Бочкова. В результате массового параллельного секвенирования кастомной панели из 60 генов был выявлен гетерозиготный вариант в гене перилипина *PLIN1*: NM_002666.4:c.1210-1delG в гетерозиготном состоянии. Наличие данного генетического варианта было подтверждено с помощью прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. На основании критериев ACMG (2015 г.) и руководства по интерпретации данных массового параллельного секвенирования [4] данный вариант был оценен как патогенный (критерии PM2, PVS1, PP5). А также нуклеотидная замена NM_000545.6:c.1699G>A в гетерозиготном состоянии в гене *HNF1A*. В базе данных мутаций в генах человека (The Human Gene Mutation Database (HGMD)) описан как патогенный у пациентов с СД MODY3.

После генетического подтверждения диагноза пациентки на протяжении нескольких лет по настоящий момент находится под динамическим наблюдением в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ с диагнозом «Сахарный диабет вследствие семейной парциальной липодистрофии 4 типа и HNF1A-MODY».

При обследовании в июне 2021 г., в возрасте 33 лет, был определен уровень лептина 2,87 нг/мл (3,70–11,10) и произведена рентгеновская денситометрия Total Body, в ходе которой при оценке жировой ткани получены следующие показатели: процент тканевой — 21,6%, процент регионарный — 20,8%, висцеральный жир — 642 г, жировая масса — 13,715 г. (в настоящее время точные диагностические критерии не установлены).

Во время госпитализации в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в июне 2021 г. был проведен медицинский консилиум, по результатам которого, учитывая наличие прогрессирующего орфанного заболевания, высокий риск осложнений, низкую эффективность консервативного лечения, рекомендовано назначение патогенетической терапии аналогом лептина — метрелептином.

12.05.2023 г. в ГБУЗ МО «Балашихинская областная больница» была инициирована патогенетическая терапия метрелептином, было выполнено 30 инъекций препарата, последняя инъекция от 11.06.2023, далее по техническим причинам пациентка препарат не получала.

В июле 2023 г. пациентка была госпитализирована в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ с диагнозом:

основное заболевание: «Семейная парциальная липодистрофия 4 типа (гетерозиготный вариант c.1210-1delG в гене *PLIN1*)» [Код по МКБ-10: E88.1];

осложнения основного заболевания: «Сахарный диабет вследствие семейной парциальной липодистрофии 4 типа в сочетании с HNF1A-MODY (гетерозиготный вариант c.1699G>A в гетерозиготном состоянии в гене *HNF1A*). Дислипидемия, гипертриглицеридемия. Неалкогольная жировая болезнь печени. Хронический панкреатит, ремиссия»;

осложнения сахарного диабета: «Непролиферативная диабетическая ретинопатия правого глаза. Препролиферативная диабетическая ретинопатия левого глаза. Дистальная диабетическая полинейропатия, сенсорная форма»;

сопутствующие заболевания: «Гипертоническая болезнь II стадии, 1 степени на фоне терапии, риск ССО 4. Миопия слабой степени обоих глаз. Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия. Киста правой молочной железы. Мочекаменная болезнь: конкремент левой почки. Киста правой почки. ХБП С1А1. Липома/миофиброма левой голени. Нарушение менструального цикла репродуктивного возраста. Синдром поликистозных яичников».

На момент госпитализации пациентка получала многокомпонентную лекарственную терапию:

- гипогликемическая: инсулин гларгин 300 ЕД/мл 65 ЕД, инсулин аспарт + никотинамид + аргинин по 30–50 Ед из соотношения УК 1 ХЕ:5-10 ЕД, дополнительно 5–15 ЕД на коррекцию гипергликемии. Ранее сахароснижающая терапия значительно варьировалась с 2010 до 2023 г., в том числе в виду реклассификации диагноза на СД 1 типа (СД1) в 2012 г., последовательность изменений сахароснижающей терапии продемонстрирована в таблице 1, однако достичь компенсации углеводного обмена не удавалось на всем протяжении заболевания;
- антигипертензивная терапия: лозартан 100 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут;
- гиполипидемическая терапия: фенофибрат 145 мг на ночь, розувастатин 20 мг на ночь;
- комбинированная эстроген-гестагенная контрацептивная терапия: этинилэстрадиол 30 мкг + дроспиренон 3 мг.

Однако, несмотря на многокомпонентную лекарственную терапию, по результатам биохимического анализа крови выявлен хилез, что не позволило оценить



Рисунок 1. Внешний вид плазмы крови пациентки по окончании процедуры плазмафереза.

другие показатели анализов крови. В связи с высоким риском развития острого панкреатита (жалобы на момент госпитализации на боли в животе, тошноту, анамнестические данные о многократных обострениях панкреатита, текущий хилез), проведен 1 сеанс плазмафереза, внешний вид плазмы крови по окончании процедуры приведен на рисунке 1.

Таблица 1. Последовательность изменений сахароснижающей терапии и оценка ее эффективности с момента постановки диагноза «Сахарный диабет»

Дата	Сахароснижающая терапия	Эффективность терапии
2010 год	Глимепирид 2 мг/сут	HbA _{1c} — 9,5%
2010 год (через 6 мес.)	Глимепирид 2 мг/сут → 3 мг + Метформин 1000 мг/сут, + инсулин детемир 14 Ед вечером	Данные не предоставлены
2011 год	Отменен метформин Глимепирид 3 мг → репаглинид 10 мг/сут	HbA _{1c} — 7,4%
2012 год	Базис-болюсная инсулинотерапия посредством шприц-ручек	HbA _{1c} — 8,0%
2017 год	Непрерывная инсулинотерапия при помощи помповой инсулинотерапии	HbA _{1c} - 9,3 %
2018 год	Базис-болюсная инсулинотерапия посредством шприц-ручек	Данные не предоставлены
2019 год	+ Дапаглифлозин 10 мг/сут с последующей отменой через несколько месяцев (дискомфорт при мочеиспускании)	HbA _{1c} - 7,3 %

Примечание. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Учитывая неэффективность проводимой многокомпонентной терапии, 13.07.2023 г. в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ повторно был проведен медицинский консилиум, согласно которому рекомендовано инициировать лечение метрелептином. Лептин-заместительная терапия в регулярном режиме начата в сентябре 2024 г.

С июля 2023-го по январь 2024 гг. в НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова МЗ РФ проводились регулярные процедуры липидной фильтрации. В связи со стойким снижением уровня триглицеридов до 3–4 ммоль/л проведение терапевтического афереза прекращено в январе 2024 г.

Динамика лабораторных показателей относительно приема патогенетической терапии представлена в таблице 2.

Весной 2024 г. пациентка самостоятельно прекратила прием прогестерона и КОК, на фоне чего наступила бере-

менность (по данным УЗИ ОМТ от 03.06.2024 г. УЗ-признаки прогрессирующей маточной беременности 6 недель 5 дней), ввиду чего терапия метрелептином была приостановлена (последняя инъекция метрелептина выполнена 27.05.2024 г.).

Принимая во внимание беременность и отсутствие компенсации основного заболевания, в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ была произведена коррекция терапии, включающая увеличение дозы инсулина длительного действия, уточнена потребность в прандиальном инсулине в разное время суток, с целью коррекции гипергликемических состояний в ночные часы рекомендовано выполнение инъекций ИУКД. Принимаемая ранее антигипертензивная терапия была скорректирована, инициирована терапия антигипертензивным препаратом центрального действия метилдопой, на фоне чего показатели АД

Таблица 2. Динамика метаболических показателей на фоне проводимого лечения

		НbA _{1c} (%)	С-пептид, нг/мл	Холестерин общий, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м²	Альбумин/креатинин в моче, мг/ммоль
10.2019		7,3	-	4,1	2,449	0,678	2,48	65,4	108	0,78
06.2021		11,1	1,37	7,32	2,01	0,52	15,6	64,9	108	1,49
07.2023		8,8	-	Хилез					-	23,1
		Сахароснижающая терапия: инсулин гларгин 300 ЕД/мл 65 Ед вечером, инсулин аспарт 40–50 Ед перед основными приемами пищи, дополнительно 4–10 Ед для коррекции гипергликемии Инициация терапии метрелептином								
09.2023	Проведение сеансов липидной фильтрации	-	-	5,60	1,35	0,5	13,24	65,5	105	-
12.2023 (до сеанса)		-	-	3,82	2,28	0,55	4,09	69,4	98	-
12.2023 (после сеанса)		-	-	1,63	0,86	0,42	1,67	61,4	113	-
01.2024		-	-		0,86	0,42	1,67	-	-	-
05.2024		Сахароснижающая терапия: инсулин гларгин 300 ЕД/мл 30–40 Ед вечером, инсулин лизпро 20–30 Ед перед основными приемами, исходя из расчета углеводного коэффициента 1ХЕ:3 Ед перед завтраком и обедом, 1ХЕ:2,5 Ед перед ужином, дополнительно 2–8 Ед для коррекции гипергликемии Последняя инъекция метрелептина (отмена в связи с наступлением беременности)								
06.2024		8,0	-	3,5	2,0	0,69	1,8	60,8	Не применимо	0,63
		Сахароснижающая терапия: инсулин гларгин 300 ЕД/мл 45–55 Ед вечером, инсулин лизпро 40–50 Ед перед основными приемами, исходя из расчета углеводного коэффициента 1ХЕ:6 Ед перед завтраком и обедом, 1ХЕ:5 Ед перед ужином, дополнительно 6–15 Ед для коррекции гипергликемии								
09.2024		-	-	6,36	2,6	0,52	15,1	54,6	Не применимо	-



Рисунок 2. Фенотипические особенности пациентки О.

находились в пределах целевых значений. К терапии добавлены фолиевая кислота 400 мкг/сут, калия йодид 200 мкг/сут, рекомендован приема колекальциферола 500 МЕ/сут.

В ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ проведен медицинский консилиум, по результатам которого, учитывая наличие беременности сроком 8 недель, несмотря на наличие тяжелого, прогрессирующего орфанного заболевания принято решение приостановить патогенетическую терапию аналогом лептина — метрелептином вплоть до родоразрешения. Принимая во внимание высокий риск осложнений, в том числе острого панкреатита, низкую эффективность консервативного лечения, а также противопоказание к приему таких классов гиполипидемических препаратов, как статины и фибраты в виду беременности, для коррекции метаболических нарушений до момента возобновления терапии метрелептином целесообразно проведение симптоматической терапии, в том числе сеансов липопротеинового афереза (липидной плазмофильтрации). Для решения вопроса о периодичности сеансов афереза была проведена консультация кардиолога, специализирующегося на дислипидемиях, рекомендован контроль показателей липидного спектра с частотой 1 раз в 2 недели.

Пациентка была предупреждена о возможных рисках для плода (перинатальная смертность) и отсроченных неблагоприятных последствиях для новоро-

жденного (пороки развития), связанных с зачатием ребенка на фоне приема метрелептина и антагониста рецепторов ангиотензина II, проинформирована о возможности развития пороков и фетопатий плода в связи с декомпенсацией углеводного обмена на момент наступления беременности, связанной с отсутствием подготовки к беременности на прегравидарном этапе, а также предупреждена о возможном дальнейшем ухудшении состояния компенсации липидного обмена с последующим высоким риском развития осложнений, связанным с временной отменой патогенетической терапии на период гестации. Принимая во внимание состояние здоровья пациентки, с целью минимизации возможных рисков рекомендован мультидисциплинарный подход к ведению беременности, а также приверженность к назначенной терапии.

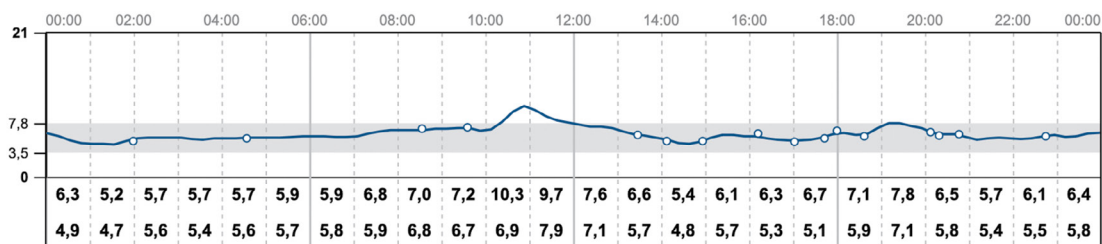
На момент октября 2024 г.: беременность 25–26 недели (рис. 2), пациентка соблюдает все предписанные рекомендации врачей. Зафиксирована положительная тенденция в достижении целевых показателей углеводного обмена (рис. 3), однако у пациентки отмечено ухудшение показателей липидного обмена (триглицериды 10–16,0 ммоль/л), в виду чего 10.10.2024 г. в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова выполнен сеанс липопротеинового плазмафереза.

ПТ 18 окт.

Глюкоза ммоль/л

Макс.

Мин.

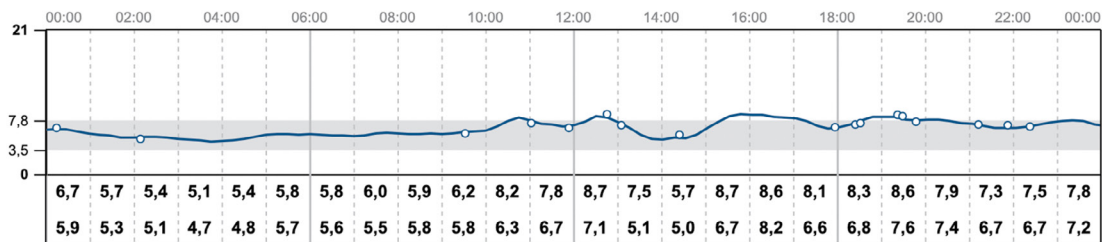


СБ 19 окт.

Глюкоза ммоль/л

Макс.

Мин.



ВС 20 окт.

Глюкоза ммоль/л

Макс.

Мин.

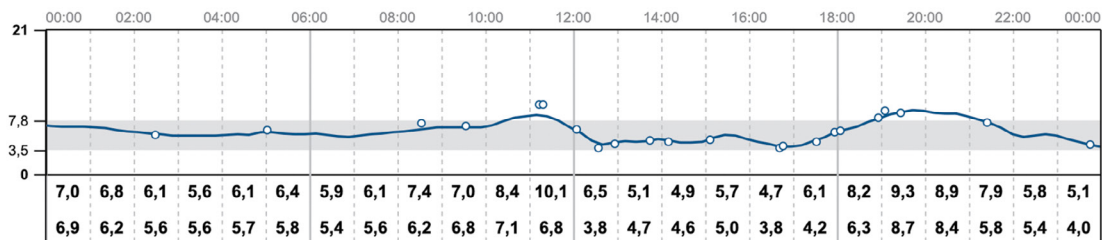


Рисунок 3. Показатели углеводного обмена пациентки О. на фоне коррекции инсулинотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдромы липодистрофий ассоциированы с полной или частичной потерей подкожной жировой клетчатки, которая является местом синтеза лептина — гормона, ответственного за регуляцию энергетического гомеостаза, метаболизма и иммунной реакции благодаря своему воздействию на центральную нервную систему и периферические ткани. Именно гиполептинемия, обусловленная прямой зависимостью степени продукции гормона от содержания жировой ткани, является причиной метаболических нарушений, связанных с липодистрофией [5].

Метрелептин является препаратом патогенетической терапии, используемой при генерализованной липодистрофии, а также у пациентов с парциальной липодистрофией, у которых симптоматическое лечение не позволило достичь адекватного метаболического контроля заболевания [6]. Данный препарат аналогично действию эндогенного лептина влияет на энергетические процессы путем механизмов, направленных на коррекцию нарушений углеводного (снижение глюконеогенеза в печени и жировой ткани, усиление утилизации глюкозы в скелетных мышцах) и липидного (усиление окисления жирных кислот, уменьшение эктопического накопления липидов в печени и мышцах) обменов, а также контроля над чувством голода посредством воздействия на дугообразное ядро в гипоталамусе, подавляя секрецию орексигенных нейропептидов и стимулируя секрецию анорексигенных нейропептидов [7]. Благодаря описанным выше механизмам действия препарата удается достичь коррекции метаболических нарушений, нивелируя негативное влияние глюкозо- и липотоксичности на организм пациента, и повысить качество и продолжительность жизни таких пациентов. Вопрос влияния на продолжительность жизни пациентов с липодистрофиями социально значим, ос-

новными причинами смертности среди данной когорты пациентов являются кардиоваскулярные заболевания (кардиомиопатии, инфаркт миокарда, различные нарушения ритма сердца), рецидивирующие панкреатиты, заболевания печени, в том числе цирроз, который может осложняться геморрагическим синдромом и гепатоцеллюлярная карцинома. Помимо тяжелых органических осложнений важно помнить, что фенотип таких пациентов влияет на их эмоциональный фон, порождая неудовлетворенность в собственной внешности и суицидальные мысли [6].

К. Cook и соавт. провели исследование, оценивающее влияние терапии метрелептином на качество жизни пациентов с генерализованной и парциальной липодистрофиями. Анализ базировался на данных медицинских карт пациентов, получавших лечение в течение 12 месяцев, а также на результатах опроса здоровых добровольцев. Изучались изменения симптомов до и после терапии, а также их влияние на качество жизни. В эксперименте здоровые респонденты выбирали между гипотетическими профилями здоровья, различающимися по степени нарушений и продолжительности жизни. Эти данные были сопоставлены с клиническими показателями для расчета прироста качественно скорректированных лет жизни (QALY) — показателя, отражающего продолжительность и качество жизни, с учетом улучшений, достигнутых благодаря лечению. Результаты показали прирост QALY: на 0,313 для генерализованной формы и 0,117 для парциальной. Таким образом, терапия метрелептином сократила разрыв между состоянием пациентов, не получающих патогенетическое лечение, и идеальным здоровьем примерно на 59 и 31% соответственно [5].

Одним из характерных проявлений липодистрофий является СПЯ, обусловленный выраженной инсулино-

резистентностью, являющейся ключевым медиатором образования кист яичников и причиной чрезмерной продукции андрогенов яичниками. СПЯ сопровождается такими клиническими проявлениями, как нарушения менструального цикла и репродуктивная дисфункция, обусловленная хронической ановуляцией, одним из механизмов развития которой является вызванная инсулином преждевременная фолликулярная атрезия и остановка дифференцировки на уровне антрального фолликула [8, 9]. Помимо стимулирующего выработку андрогенов влияния инсулина на тека-клетки за счет повышенной активности P450c 17 (17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза), в яичниках имеются рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-I), избыточное воздействие инсулина на которые может приводить к развитию гиперандрогении [9, 10, 11]. В гиперандрогении, обусловленной инсулинорезистентностью, отдельное место отводится ингибирующему влиянию, оказываемому инсулином на синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), приводя к увеличению концентрации свободных андрогенов и, следовательно, действию периферического андрогена [9]. Известно также, что инсулин является фактором, стимулирующим секрецию андрогенов, в частности тестостерона, стимулируя экспрессию рецепторов к гонадотропин-рилизинг гормону (ГнРГ) в гипофизе, что усиливает выброс ЛГ [12]. В научной литературе приводятся данные, подтверждающие генетическую теорию СПЯ, однако среди предполагаемых генов не отмечено вариантов, ответственных за развитие синдромов липодистрофий [8].

В статье Н. Mosbah, и соавт. приводятся данные, что именно жалобы гинекологического характера (60% опрошенных женщин заявили о нерегулярных менструациях, 24% — о нарушениях фертильности) мотивируют пациенток обращаться за консультацией к специалистам. Информированность врачей-гинекологов о синдромах липодистрофий приводит к верному диагностическому поиску и впоследствии клиническому диагнозу [13]. В литературном обзоре М.С. Vantyghem, и соавт. демонстрируются данные о том, что у пациенток с липодистрофиями частота бесплодия была выше, чем у женщин с СПЯ с аналогичным ИМТ, а уровень акушерских осложнений был не только выше, чем в общей популяции, но и выше, чем у пациенток с СПЯ без липодистрофии [14].

Помимо описанных выше механизмов развития СПЯ, еще одним механизмом является гиполептинемия, которая совместно с низкими уровнями адипонектина и интерлейкина-6, а также повышенным содержанием в крови фактора некроза опухоли -альфа (ФНО- α) способствует усилению инсулинорезистентности у пациенток с липодистрофиями и приводит к потере пульсирующей секреции гонадотропинов, что влияет на нерегулярную стимуляцию ЛГ, необходимого для нормальной работы репродуктивной системы [8, 15]. Эффект влияния низкого уровня лептина на ультрадиантический ритм секреции гонадотропина был доказан в ходе эксперимента на животных, а также на клетках яичников человека, подвергшихся воздействию лептина *in vitro* [11, 16]. Экзогенное введение лептина может восстановить фертильность, однако М.С. Vantyghem, и соавт. приводят данные, что не только низкий уровень

лептина, но и гиперлептинемия способствует снижению фертильности [14].

Лечение СПЯ осуществляется согласно международным или локальным клиническим рекомендациям, в соответствии с которыми в лечении данного синдрома применяются инсулиносенсибилизирующие методы терапии, такие как снижение массы тела или прием метформина. Основной линией лечения СПЯ является гормональная терапия КОК, однако применение препаратов данной группы ограничено у пациенток с подтвержденным диагнозом синдрома липодистрофии, что обусловлено влиянием эстрогенов на риск развития гипертриглицеридемии и как следствие последней — панкреатита и панкреонекроза [6]. Согласно международным консенсусам по ведению пациентов с синдромами липодистрофии [6], с целью коррекции нарушений менструального цикла рекомендовано применение препаратов прогестагенового ряда; для контрацепции следует рассмотреть возможность использования только прогестиновых или негормональных препаратов. При необходимости заместительной терапии эстрогенами, следует использовать трансдермальные формы, что является предпочтительным ввиду отсутствия метаболизма в печени данной группы препаратов и меньшего влияния на триглицериды [6, 17].

Пациенткам с наследственными липодистрофиями особенно важно проводить прегравидарную подготовку с целью снижения гестационных и эмбриональных рисков. Сниженный уровень эндогенного лептина приводит к нарушению фертильности [7]. Согласно инструкции к метрелептину, имеются данные о повышении фертильности среди принимающих данный препарат пациенток и увеличении случаев незапланированной беременности. Такое влияние на репродуктивную функцию женщин обусловлено воздействием метрелептина на секрецию ЛГ [18]. Лептин за счет повышения экспрессии кисспептина — нейропептида, участвующего в процессах эндокринной регуляции репродукции, опосредованно приводит к усилению синтеза ГнРГ в медиальном базальном отделе гипоталамуса, за счет чего повышается высвобождение ЛГ из передней доли гипофиза, что в свою очередь оказывает стимулирующее влияние на выработку половых стероидов, устраняя проявления гипогонадотропного гипогонадизма [12]. Помимо вышеупомянутых эффектов, лептин оказывает прямое влияние на развитие фолликула, ооцита и эмбриона, а также на рецептивность эндометрия [16]. Полученные в ходе эксперимента данные показали, что у мышей, имеющих низкую фертильность, ожирение и подтвержденный дефицит лептина, невозможно было индуцировать овуляцию немедикаментозным путем (диетотерапия, направленная на уменьшение жировой ткани и снижение инсулинорезистентности). Восстановить фертильность и зачать потомство удалось только на фоне введения экзогенного лептина. Теми же авторами приводятся данные о пациентках с гипоталамической аменореей, введение лептина которым привело к восстановлению овуляторных менструальных циклов [16].

Зарубежные авторы публикуют результаты, полученные в ходе проводимых *in vitro* исследований, что на фоне терапии метрелептином увеличивалась ночная секре-

ция ЛГ, в то время как дневная концентрация ЛГ не изменялась. Помимо этого, отмечалось возраст-зависимое увеличение ГнРГ-стимулированного выброса ЛГ [12]. Однако в исследовании С. Musso, и соавт. получены данные о независимом влиянии лептина на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось: отсутствие каких-либо изменений в уровнях базального ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или соотношении ЛГ/ФСГ на фоне годовой терапии метрелептином [10].

Таким образом, метрелептин способствует восстановлению фертильности за счет коррекции инсулинорезистентности, гиперандрогении и улучшения секреции ЛГ у пациенток с синдромами липодистрофии [12].

Однако несмотря на приведенные выше научные публикации, достоверных данных о влиянии метрелептина на течение беременности и состояние здоровья вынашиваемого плода крайне мало. Ранее были зарегистрированы случаи мертворождения и преждевременных родов среди женщин, получающих патогенетическую терапию данным препаратом, которые подтверждались экспериментальными данными на животных моделях. Впоследствии корреляционная зависимость не была подтверждена, однако риск эмбриотоксичного, фетотоксичного и тератогенного влияния препарата не может быть целиком исключен [18]. В научной литературе ранее был опубликован клинический случай спонтанного зачатия у молодой пациентки с врожденной генерализованной липодистрофией, длительное время находящейся на терапии метрелептином и продолжившей ее на протяжении всего срока гестации. Авторы статьи утверждают, что терапия метрелептином не только не оказала тератогенного действия, но и улучшила метаболический контроль во время беременности. Исходом данного клинического случая является рождение живого ребенка. Однако макросомия плода, резвившаяся в следствие неудовлетворительного гликемического контроля во время беременности привела к родовому травматизму новорожденного [16].

На данный момент проводится клиническое исследование (ClinicalTrials.gov ID NCT05419037), целью которого является получение объективных данных о необходимости и безопасности приема препарата во время беременности, об акушерском прогнозе оценке частоты метаболических осложнений липодистрофий на фоне отсутствия приема метрелептина в сравнении с группой пациенток, получающих метрелептин во время всего срока гестации. Помимо этого, одной из целей данного исследования является определение наличия в организме детей, рожденных от женщин, получавших метрелептин во время беременности, антител к лептину и их возможного отсроченного влияния на организм [19].

При анализе научной литературы за временной период с 2000 до 2024 гг. не было обнаружено ни одного случая описания пациенток с сочетанием таких редких генетических заболеваний, как синдром парциальной липодистрофии и MODY3. Мы впервые публикуем описание клинического случая пациентки, с сочетанием этих орфанных заболеваний. Согласно особенностям наследования, вероятность рождения ребенка, унаследовавшего оба орфанных заболевания от матери, равняется 25%, как и вероятность не унаследовать ни одного из описанных выше заболеваний или одно из них.

С целью поддержания репродуктивного здоровья у пациенток с липодистрофиями им должна оказываться профессиональная акушерско-гинекологическая и репродуктивная медицинская помощь специалистами, осведомленными о таком диагнозе, а также медикогенетическое консультирование при наличии условий для его проведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая многогранность клинических проявлений липодистрофий, вариабельность терапевтических тактик в отношении компенсации метаболических осложнений, необходимо проводить разъяснительные беседы с пациентками репродуктивного возраста о планировании беременности, возможных рисках как для матери, так и для плода, обусловленных не достижением полного метаболического контроля (преэклампсия, выкидыши, макросомия плода), подробно излагать информацию о возможных методах индукции овуляции и методах контрацепции.

Благоприятное протекание беременности в случае описанной нами пациентки достигнуто благодаря мультидисциплинарному подходу в ведении такой категории больных, в котором принимала участие команда специалистов, состоящих из эндокринологов, кардиологов, липидологов, акушеров-гинекологов, а также благодаря высокой мотивации, комплаентности пациентки, обусловленным доверием к рекомендациям специалистов. Однако остается ряд вопросов о рисках и пользе как для матери, так и для плода, вероятности отсроченных последствий данной терапии и наличии альтернативных методов лечения парциальных липодистрофий. Необходимы дальнейшие клинические исследования в области молекулярно-генетических основ развития наследственных липодистрофий, моногенных форм СД, а также достоверно доказанной возможности ведения беременности на фоне приема патогенетической терапии в условиях отсутствия эмбриотоксичности. После родоразрешения планируется проведение генетического обследования ребенка с последующей публикацией дополнительных данных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Финансирование. Работа проведена в рамках государственного задания «Модель персонализированного прогнозирования риска сахарного диабета у детей на основе молекулярно-генетических маркеров в этнических группах Российской Федерации и при семейных случаях заболевания», номер государственного учета: 123021000040-9

Вклад авторов: Фролкова Н.В., Радкевич Е.Р. — анализ медицинской документации пациентки, литературных данных и написание текста; Кокшарова Е.О. — разработка концепции, анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи; Бурмукулова Ф.Ф. — анализ полученных данных, написание текста; Васильев П.А., Миннихметов И.Р. — анализ данных молекулярно-генетических анализов, редактирование текста, окончательное утверждение для публикации рукописи; Еремина И.А. — анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи;

Шестакова М.В. — разработка концепции и дизайна, анализ литературных данных, окончательное редактирование текста и утверждение для публикации рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы,

подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациентов. Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от упомянутой в статье пациентки на публикацию ее медицинских данных и фотографий в журнале «Сахарный диабет».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Соркина Е.Л., Тюльпаков А.Н. Наследственные и приобретенные липодистрофии: молекулярно-генетические и аутоиммунные механизмы // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т.15. — №1. — С. 39-42. [Sorkina EL, Tiulpakov AN. Inherited and acquired lipodystrophies: molecular-genetic and autoimmune mechanisms. *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):39-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018139-42>
2. Patni N, Garg A. Lipodystrophy for the Diabetologist- What to Look For. *Curr Diab Rep*. 2022;22(9):461-470. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01485-w>
3. Hussain I, Patni N, Garg A. Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease. *Pathology*. 2019;51(2):202-212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.004>
4. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — №2. — С. 3-23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. I. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical Genetics*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
5. Cook K, Adamski K, Gomes A, et al. Effects of Metreleptin on Patient Outcomes and Quality of Life in Generalized and Partial Lipodystrophy. *J Endocr Soc*. 2021 Feb 16;5(4):bvab019. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab019>
6. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4500-4511. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2466>
7. von Schnurbein J, Zorn S, Nunziata A, et al. Classification of Congenital Leptin Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(10):2602-2616. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae149>
8. Joy TR, Hegele RA. Prevalence of reproductive abnormalities among women with familial partial lipodystrophy. *Endocr Pract*. 2008;14(9):1126-32. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.14.9.1126>
9. Gambineri A, Zanotti L. Polycystic ovary syndrome in familial partial lipodystrophy type 2 (FPLD2): basic and clinical aspects. *Nucleus*. 2018;9(1):392-397. doi: <https://doi.org/10.1080/19491034.2018.1509659>
10. Musso C, Cochran E, Javor E, et al. The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients. *Metabolism*. 2005;54(2):255-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.08.021>
11. Lungu AO, Zadeh ES, Goodling A, et al. Insulin resistance is a sufficient basis for hyperandrogenism in lipodystrophic women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):563-7. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1896>
12. Abel BS, Muniyappa R, Stratton P, et al. Effects of Recombinant Human Leptin (Metreleptin) on Nocturnal Luteinizing Hormone Secretion in Lipodystrophy Patients. *Neuroendocrinology*. 2016;103(3-4):402-7. doi: <https://doi.org/10.1159/000439432>
13. Mosbah H, Vatić C, Andrić B, et al. Patients' perspective on the medical pathway from first symptoms to diagnosis in genetic lipodystrophy. *Eur J Endocrinol*. 2024;190(1):23-33. doi: <https://doi.org/10.1093/ajendo/lvad169>
14. Vantyghem MC, Vincent-Desplanques D, Defrance-Favre F, et al. Fertility and obstetrical complications in women with LMNA-related familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2223-9. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2521>
15. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies—new insights into metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(9):522-34. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.123>
16. Maguire M, Lungu A, Gorden P, Cochran E, Stratton P. Pregnancy in a woman with congenital generalized lipodystrophy: leptin's vital role in reproduction [published correction appears in *Obstet Gynecol*. 2013 Jul;122(1):160]. *Obstet Gynecol*. 2012;119(2 Pt 2):452-455. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822cecf7>
17. Fourman LT, Lima JG, Simha V, et al. A rapid action plan to improve diagnosis and management of lipodystrophy syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1383318. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1383318>
18. Myalept [Internet]. Summary of Product Characteristics. 2020 [cited 6 Jul 2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myalepta-epar-product-information_en.pdf
19. US Clinical Trials Registry [интернет]. Clinical Trial NCT05419037 «Natural History of Pregnancy and Pregnancy Outcomes in Metreleptin-Treated vs Untreated Subjects With Lipodystrophy» [доступ от 23.10.2024]. Доступно по ссылке: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT05419037>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Фролкова Надежда Викторовна**, аспирант [Nadezhda V. Frolkova, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6204-4231>; eLibrary SPIN: 9776-5985; e-mail: nadya.frolkova@mail.ru

Радкевич Елизавета Романовна, клинический ординатор [Elizabeth R. Radkevich, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0206-0114>; eLibrary SPIN: 2270-3014; e-mail: radkevich-elizabeth@yandex.ru

Кокшарова Екатерина Олеговна, н.с. [Ekaterina O. Koksharova, MD, research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9896-4681>; eLibrary SPIN: 6335-3438; e-mail: katekoksharova@gmail.com

Бурумкулова Фатима Фархадовна, д.м.н., в.н.с. [Fatima F. Burumkulova, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9943-0964>; eLibrary SPIN: 6592-7736; e-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru

Васильев Петр Андреевич, н.с. [Peter A. Vasiluev, MD, research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8249-343X>; eLibrary SPIN: 2064-6825; Scopus ID: 57202745394; WoS Researcher ID: AAN-4520-2020; e-mail: vasiluev1993@yandex.ru

Миннихметов Илдар Рамилович, 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

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

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Фролкова Н.В., Радкевич Е.Р., Кокшарова Е.О., Бурумкулова Ф.Ф., Васильев П.А., Миннихметов И.Р., Еремина И.А., Шестакова М.В. Клинический случай беременности пациентки с сочетанием двух орфанных заболеваний: семейной парциальной липодистрофии 4 типа и HNF1A-MODY на фоне лептин-заместительной терапии // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 305-315. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13333>

TO CITE THIS ARTICLE:

Frolkova NV, Radkevich ER Koksharova EO, Burumkulova FF, Vasiliev PA, Minniakhmetov IR, Eremina IA, Shestakova MV. A clinical case of pregnancy of a patient with a combination of two orphan diseases: familial partial lipodystrophy type 4 and HNF1A-MODY on the background of therapy with recombinant human methionyl leptin. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):305-315. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13333>

