

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 28
выпуск 5 (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, №5**Сентябрь-Октябрь****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)
1 уровень («Белый список»)
Q3 (Scopus)

Импакт-фактор РИНЦ 2023**3,185****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 22.10.2025 г.
Подписано в печать 25.11.2025 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 5

September-October

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
А.А. Вознесенская, А.П. Першина-Милиутина, А.В. Аредов, Е.Е. Рожевская, А.О. Томилова, Е.А. Шестакова, М.С. Синеокая, Е.В. Ершова, Ю.С. Стафеев, Ю.И. Яшков, М.В. Шестакова	404	Voznesenskaya A.A., Pershina-Miliutina A.P., Aredov A.V., Rozhevskaya E.E., Tomilova A.O., Shestakova E.A., Sineokaya M.S., Ershova E.V., Stafeev Y.S., Yashkov Y.I., Shestakova M.V.
ПОВТОРНЫЙ НАБОР ВЕСА И ОТДАЛЕННЫЙ РЕЦИДИВ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ПОСЛЕ ЕГО РЕМИССИИ ВСЛЕДСТВИЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ — КТО В ЗОНЕ РИСКА?		WEIGHT REGAIN AND TYPE 2 DIABETES RELAPSE IN THE LONG-TERM PERIOD AFTER BARIATRIC SURGERY — WHO IS AT RISK?
Д.Н. Лаптев, И.А. Еремина, Н.А. Гончарова, А.А. Федоринин	416	Laptev D.N., Eremina I.A., Goncharova N.A., Fedorinin A.A.
ЧАСТОТА И ХАРАКТЕРИСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ЗАБОЛЕВШИХ В ДОШКОЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ		FREQUENCY AND CHARACTERISTICS OF COMPLICATIONS AND CONCOMITANT DISEASES IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS WHO FELL ILL IN PRESCHOOL AGE
В.В. Климонтов, С.А. Яковлева, Е.А. Королева, Д.М. Булумбаева, К.Р. Мавлянова, К. Раисинежад	424	Klimontov V.V., Yakovleva S.A., Koroleva E.A., Bulumbaeva D.M., Mavlianova K.R., Raeisinezhad K.
ДЕИНТЕНСИФИКАЦИЯ БАЗИС-БОЛЮСНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ПУТЕМ ПЕРЕВОДА НА ФИКСИРОВАННУЮ КОМБИНАЦИЮ ИНСУЛИН ГЛАРГИН/ЛИКСИСЕНАТИД У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА		DEINTENSIFICATION OF BASAL-BOLUS INSULIN THERAPY BY SWITCHING TO A FIXED-RATIO COMBINATION OF INSULIN GLARGINE AND LIXISENATIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES
Т.П. Бардымова, С.С. Цыреторова, С.Г. Куклин	433	Bardymova T.P., Tsyretorova S.S., Kuklin S.G.
ХАРАКТЕРИСТИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST		CHARACTERISTICS OF INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND EVOLUTION OF ST-ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS OF THE BURYAT POPULATION
Гуфран С. Джавад, Рузоль Дж. Мухаммед, Луджайн А. Ганнави, Карам Гхараб, Хайдер Фадхил Аль-Рубайе, Мухаммед А. Тхамер	442	Jawad G.S., Mohammed R.J., Ghannawi L.A., Gharab K., Al-Rubaye H.F., Thamer M.A.
ПРОЛАКТИН, ЭСТРОГЕН, HBA1C И ИНТЕРЛЕЙКИН-12 У НЕЗАМУЖНИХ КУРЯЩИХ ЖЕНЩИН ИРАКА		PROLACTIN, ESTROGEN, HBA1C AND INTERLEUKIN-12 IN IRAQI SMOKERS SINGLE FEMALES
ОБЗОРЫ		REVIEWS
Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин	451	Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S.
СПЕКТР ЭФФЕКТОВ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4: ВНУТРИ И ЗА ПРЕДЕЛАМИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ (ЧАСТЬ 2)		SPECTRUM OF EFFECTS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS: WITHIN AND BEYOND GLYCEMIC CONTROL (PART 2)
А.П. Першина-Милиутина, Е.В. Козлов, Д.Д. Лысухин, А.В. Аредов, Е.В. Ковалева, Н.Г. Мокрышева	460	Pershina-Miliutina A.P., Kozlov E.V., Lysukhin D.D., Aredov A.V., Kovaleva E.V., Mokrysheva N.G.
ОБЗОР СИСТЕМ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ		REVIEW OF MEDICAL DECISION SUPPORT SYSTEMS FOR THE DIAGNOSIS OF DIABETIC RETINOPATHY
И.А. Бондарь, А.А. Демин, Д.В. Гражданкина, И.П. Краснопевцева	471	Bondar I.A., Demin A.A., Grazhdankina D.V., Krasnopevtseva I.P.
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОНИТОРИНГА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И N-КОНЦЕВОГО ПРОМОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА		CLINICAL SIGNIFICANCE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AND N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE MONITORING IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS
А.Н. Звягинцева, Д.В. Иванова, А.С. Северина, О.Ю. Сухарева, М.Ш. Шамхалова	480	Zvyagintseva A.N., Ivanova D.V., Severina A.S., Sukhareva O.Y., Shamkhalova M.S.
ПОВТОРНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		REPEAT KIDNEY TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC PYELONEPHRITIS: A CLINICAL CASE
ОШИБКИ		CORRIGENDUM
Н.В. Фролкова, Е.Р. Радкевич, Е.О. Кокшарова, Ф.Ф. Бурумкулова, П.А. Васильев, И.Р. Минниахметов, И.А. Еремина, М.В. Шестакова	487	Frolkova N.V., Radkevich E.R., Koksharova E.O., Burumkulova F.F., Vasiliev P.A., Minniakhmetov I.R., Eremina I.A., Shestakova M.V.
ОШИБКИ: 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. doi: 10.14341/DM13333)		CORRIGENDUM: 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). doi: 10.14341/DM13333)
ЮБИЛЕЙ		JUBILEE GREETINGS
Р.Б. Базарбекова, А.К. Досанова	489	Bazarbekova R.B., Dosanova A.K.
К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА МИХАИЛА ЕФИМОВИЧА ЗЕЛЬЦЕРА		TO THE ANNIVERSARY OF PROFESSOR MIKHAIL EFIMOVICH ZELTSER

ПОВТОРНЫЙ НАБОР ВЕСА И ОТДАЛЕННЫЙ РЕЦИДИВ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ПОСЛЕ ЕГО РЕМИССИИ ВСЛЕДСТВИЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ — КТО В ЗОНЕ РИСКА?



© А.А. Вознесенская^{1*}, А.П. Першина-Милютин¹, А.В. Аредов¹, Е.Е. Рожевская¹, А.О. Томилова¹, Е.А. Шестакова^{1,2}, М.С. Синеокая¹, Е.В. Ершова¹, Ю.С. Стафеев³, Ю.И. Яшков⁴, М.В. Шестакова¹

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

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

³Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова, Москва

⁴ЗАО «Центр эндохирургии и литотрипсии», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Бариатрические операции (БО) — один из наиболее эффективных методов лечения морбидного ожирения и часто сопутствующего ему сахарного диабета 2 типа (СД2). Около 80% пациентов не только снижают вес после БО, но и достигают ремиссии СД2. Тем не менее, в отдаленном периоде у части пациентов отмечается повторный набор веса и рецидив СД2.

ЦЕЛЬ. Определить факторы риска повторного набора веса и отдаленного рецидива СД2 после его ремиссии вследствие БО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 111 пациентов с ожирением и СД2, которым была проведена БО одного из типов: продольная резекция желудка/гастрошунтирование/билиопанкреатическое шунтирование в модификации SADI или DS через ≥ 5 лет после БО. Критерии ремиссии СД2 включали: удержание уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\leq 6,5\%$ и уровня глюкозы плазмы натощак менее 7,0 ммоль/л не менее, чем 3 месяца после отмены сахароснижающей терапии. За стабильное удержание массы тела принималась ее прибавка < 10 кг от минимального значения после БО.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациенты были дважды разделены на группы: со стабильным удержанием достигнутого веса (группа 1) и с набором веса ≥ 10 кг от минимально достигнутого веса после БО (группа 2); с ремиссией СД2 (группа 3) и с рецидивом/отсутствием ремиссии СД2 (группа 4). Статистически значимых различий по дооперационным клинико-лабораторным характеристикам между группой 1 и группой 2 выявлено не было. До операции в группе 4 в сравнении с группой 3 отмечались более высокие значения HbA_{1c} (8,70% [7,4; 10,1] против 7,45% [6,4; 8,3], $p < 0,001$), более низкие уровни иммунореактивного инсулина (ИРИ) (12,70 мкМЕ/мл [9,39; 17,70] против 28,1 мкМЕ/мл [20,5; 33,3], $p < 0,001$), и С-пептида (3,01 нг/мл [2,19; 4,66] против 4,7 нг/мл [4,0; 5,5], $p < 0,001$). В группе 4 длительность диабета была больше (9,0 лет [6,0; 12,0] против 4,0 лет [2,0; 9,0], $p < 0,001$), и чаще назначалась инсулинотерапия и многокомпонентная сахароснижающая терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Факторы риска отдаленного рецидива СД2 после БО включают: большую длительность СД2, более высокие уровни HbA_{1c} и более низкие значения ИРИ, С-пептида до операции, инсулинотерапию и многокомпонентную сахароснижающую терапию. Значимой связи между рецидивом СД2 и повторным набором веса, а также их взаимосвязи с типом БО выявлено не было, что требует дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бариатрическая хирургия; рецидив сахарного диабета; морбидное ожирение; сахарный диабет 2 типа.

WEIGHT REGAIN AND TYPE 2 DIABETES RELAPSE IN THE LONG-TERM PERIOD AFTER BARIATRIC SURGERY — WHO IS AT RISK?

© Anastasia A. Voznesenskaya^{1*}, Anastasiia P. Pershina-Miliutina¹, Alexey V. Aredov¹, Ekaterina E. Rozhevskaya¹, Alina O. Tomilova¹, Ekaterina A. Shestakova^{1,2}, Maria S. Sineokaya¹, Ekaterina V. Ershova¹, Yuri S. Stafeyev³, Yuri I. Yashkov⁴, Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

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

³National Medical Research Center for Cardiology named after academician Y. Chazov, Moscow, Russia

⁴Center for Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia

BACKGROUND: Bariatric surgery (BS) is one of the most effective treatment strategies for patients with morbid obesity and type 2 diabetes (T2DM). More than 80% of patients not only lose weight after BS, but also achieve T2DM remission. However, weight regain and T2DM relapse can occur in the long-term (> 5 – 10 yrs).

AIM: The purpose of the study was to assess the risk factors for T2DM relapse and weight regain ≥ 5 yrs. after BS.



MATERIALS AND METHODS: The study included 111 patients with obesity and T2DM who underwent BS: sleeve gastrectomy/gastric bypass/SADI/ BPD/DS ≥ 5 yrs. after BS. All the patients were analyzed according to the two main criteria: weight maintenance and stability of diabetes remission. The T2DM remission criteria were $HbA1c \leq 6.5\%$ and $FPG < 7.0$ mmol/l for at least 3 months after antidiabetic therapy withdrawal. The weight maintenance criterion was an increase of < 10 kg from nadir.

RESULTS: The patients were divided twice into groups with stable weight loss and its maintenance (group 1) vs. weight regain (group 2) and stable T2DM remission (group 3) vs. T2DM relapse (group 4). There were no significant differences between Gr.1 and Gr.2 in preoperative characteristics. In Gr. 4 compared to Gr.3 there were statistically significant differences in preoperative $HbA1c$ (8.70% vs. 7.45%, $p < 0.001$), basal insulin levels (12.70 vs. 28.1 $\mu U/ml$, $p < 0.001$), preoperative C-peptide (3.01 vs. 4.72 ng/ml, $p < 0.001$), T2DM duration (9 vs. 4 yrs., $p < 0.001$), frequency of insulin therapy and multiple hypoglycemic therapy.

CONCLUSION: Risk factors for T2DM relapse included: longer duration of T2DM, higher preoperative $HbA1c$ levels, lower baseline insulin and C-peptide levels, insulin therapy and multiple hypoglycemic therapy. Statistically significant relationship between T2DM relapse and weight regain after BS, as well as their connection with BS type were not found in our study and require further investigation.

KEYWORDS: bariatric surgery; diabetes mellitus relapse; morbid obesity; type 2 diabetes mellitus.

ОБОСНОВАНИЕ

Бариатрические операции (БО) — наиболее эффективные методы лечения морбидного ожирения и часто сопутствующего ему сахарного диабета 2 типа (СД2). Хорошо известно, что развитие бариатрической хирургии позволило ввести понятие «ремиссии» СД2 как достижения компенсации этого заболевания в отсутствие сахароснижающей терапии. В то же время, по существующим данным, до 49% больных сталкиваются с повторным набором веса [1], и до 20% отмечают «рецидив» СД2 после его ремиссии вследствие БО в отдаленном периоде (> 5 –10 лет после БО) [2]. Одним из крупнейших проспективных исследований, посвященных отдаленным результатам после БО, является Шведское исследование пациентов с ожирением (SOS). В нем приняли участие 2010 пациентов с ожирением, которым выполнялось гастрощунтирование с межкишечным анастомозом по Ру (13%), бандажирование желудка (19%) или вертикальная гастропластика (68%). Период наблюдения составил до 20 лет после БО. В трех подгруппах после БО средний процент снижения массы тела был максимальным через 1–2 года наблюдения. Повторный набор веса наблюдался во всех трех хирургических подгруппах в последующие годы, через 2 года наблюдения, когда исследователи фиксировали «лучшие» результаты в снижении веса, 72% пациентов с исходным СД2 в группе БО достигли ремиссии диабета. Однако через 10 лет после БО у 50% пациентов, достигших ремиссии диабета в течение первых 2 лет, отмечался рецидив СД2 (в хирургической группе 72% в ремиссии через 2 года против 36% в ремиссии через 10 лет) [3].

В то же время важно отметить, что вертикальная гастропластика и бандажирование желудка, которые проводились в рамках исследования SOS, в настоящее время практически не применяются, на смену им пришли продольная резекция желудка (ПРЖ), различные модификации гастрощунтирования (ГШ) и билиопанкреатического шунтирования (БПШ). В свою очередь, БПШ демонстрирует значительно более устойчивые результаты как в отношении массы тела, так и долгосрочной ремиссии СД2 [4]. Так, по данным исследования Süssstrunk J. и соавт., включавшем 116 пациентов, с длительностью наблюдения до 20 лет после БПШ, средний процент потери из-

быточной массы тела (%EWL) через 5, 10 и 14 лет после БПШ составил $78\% \pm 24,1\%$, $76,5\% \pm 26,7\%$ и $77,8\% \pm 33,8$ соответственно [5]. По данным Kapeluto J.E. с соавт. (2020), через 10 лет после БПШ в модификации Duodenal switch (DS) у 90 пациентов из 132 (68,1%) отмечалась полная ремиссия СД2, у 3 (2,3%) зарегистрирована частичная ремиссия, у 21 (15,9%) — улучшение контроля гликемии и у 3 (2,3%) — отсутствие изменения гликемического статуса, при этом рецидив СД2 после первоначально достигнутой ремиссии развился у 15 (11,4%) пациентов [6].

Таким образом, с течением времени после различных бариатрических вмешательств у части пациентов в той или иной степени отмечается как повторный набор веса, так и рецидив СД2 после его первоначальной ремиссии. Отдельный интерес многих исследователей вызывает поиск потенциальных предикторов повторного возврата веса и СД2 через несколько лет после БО.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы стало определение факторов риска повторного набора веса и отдаленного рецидива СД2 после его ремиссии вследствие БО через 5 и более лет после различных видов операций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Набор пациентов проводился на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Хирургические вмешательства проводились в следующих учреждениях: ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», ЗАО «Центр эндохирургии и литотрипсии». Все лабораторные и инструментальные исследования были проведены на базе лаборатории клэмп-технологий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

В исследование были включены 111 пациентов с ожирением и исходным СД2, которым в период с 2004 по 2019 гг. была проведена БО одного из четырех типов. Общая медиана периода динамического наблюдения составила 7,2 года [5,1; 10,8], минимальный период наблюдения — 5 лет, максимальный — 18 лет. Медиана периода динамического наблюдения после ПРЖ составила 6,24 года [5,45; 7,62], после ГШ — 5,0 лет [5,0; 5,04], после

БПШ в модификации SADI — 7,06 года [5,6; 8,6], после БПШ в модификации DS — 10,88 года [8,72; 13,32].

Критерии включения в исследование:

- подписанное добровольное информированное согласие;
- пациенты обоих полов;
- пациенты старше 18 лет;
- код диагноза МКБ-10: E11;
- проведенная БО в анамнезе ≥ 5 лет до начала исследования.

Критерии исключения из исследования:

- беременные пациентки;
- СД1 и другие специфические типы СД;
- наличие клинической картины острой декомпенсации углеводного обмена;
- пациенты с тяжелыми соматическими/психическими заболеваниями, состояниями.

Дизайн исследования:

одноцентровое, динамическое, ретроспективное.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам в анамнезе (не менее 5 лет до настоящего исследования) проводилось бариатрическое лечение. Вид операции был согласован между пациентом и бариатрическим хирургом. Проведен анализ данных архивов медицинских учреждений, на базе которых были выполнены БО, с оценкой исходных лабораторных показателей, антропометрических характеристик пациентов, анамнестических сведений. Через 5 и более лет после БО повторно проводилась оценка антропометрических показателей и лабораторное обследование пациентов.

Определение ремиссии сахарного диабета 2 типа

В качестве критериев ремиссии СД2 использовались следующие: отмена сахароснижающей терапии и удержание $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ не менее, чем 3 месяца после ее отмены, уровень глюкозы плазмы натощак менее 7,0 ммоль/л при наличии факторов, искажающих уровень лабораторно измеренного HbA_{1c} [7].

Определение стабильного удержания массы тела

В качестве критерия удержания массы тела принималась ее прибавка < 10 кг от минимально достигнутой после БО [8].

Методы

Определение антропометрических показателей

Для всех пациентов проведено антропометрическое исследование (измерение роста, веса) с расчетом ИМТ и процента снижения избыточной массы тела (% EWL).

1. Рост и вес измеряли утром натощак с помощью ростомера и весов.
2. Расчет ИМТ проводился по формуле отношения массы тела в килограммах к квадратному значению роста, выраженному в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$).
3. Процент снижения избыточной массы тела (%EWL) рассчитывался по формуле: $(\text{вес до операции} - \text{текущий вес}) / (\text{вес до операции} - \text{«идеальный вес»}) \times 100\%$, где идеальный вес = $25 \times \text{рост}$, (м^2).

Оценка композиционного состава тела

С целью оценки композиционного состава тела проводилась биоимпедансометрия. Оценивалось содержание жира в организме (%), а также площадь висцерального жира (см^2). Исследование проводилось натощак: пациент вставал босиком на блок анализатора (InBody 770, Korea).

Определение лабораторных показателей

HbA_{1c} , глюкоза сыворотки и липидный спектр (общий холестерин, триглицериды) оценивались натощак. Определение в сыворотке крови уровня глюкозы и показателей липидного спектра проводили на биохимическом анализаторе Architect c4000 («Abbott Diagnostics», «Abbott Park», IL, США) стандартными наборами производителя. HbA_{1c} определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (Bio Rad); метод сертифицирован NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program). Иммунореактивный инсулин (ИРИ), С-пептид определяли в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария) стандартными наборами.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 13.3. Распределения количественных признаков представлены в виде медиан и межквартильного интервала (1 и 3 квартили) — Me [Q1; Q3]. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Для межгрупповых различий по количественным признакам для независимых выборок использовались критерии Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса. Для межгрупповых сравнений по качественным признакам использовались двусторонний точный критерий Фишера и критерий Фишера-Фримана-Холтона. Для поиска отрезных точек использовали ROC-анализ. Отрезная точка выбиралась с помощью критерия Юдена. Для оценки диагностической способности отрезной точки рассчитывали диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), прогностическую ценность положительного результата и отрицательного результатов (ПЦПР, ПЦОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$). Для коррекции проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони, после чего значения p в диапазоне между рассчитанным и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №14 от 29.07.2022). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследование были включены 111 пациентов с ожирением и исходным СД2 (26 мужчин (23%), 85 женщин

(77%), медиана возраста на момент проведения БО составила 49,6 года [42,8; 54,5]. Всем пациентам в период с 2004 по 2019 гг. была проведена БО: 13 пациентам (12%) — ПРЖ, 28 пациентам (25%) — ГШ, 70 пациентам (63%) — БПШ: 32 пациентам (29%) — в модификации SADI, 38 пациентам (34%) — в модификации DS.

Исходные характеристики пациентов представлены в виде медианных значений и межквартильных интервалов. Масса тела пациентов перед БО составляла 130 кг [113; 149], ИМТ перед БО — 46,19 кг/м² [41,09; 51,95]. Длительность СД2 до БО составляла 5,8 лет [2,57; 10,38], уровень HbA_{1c} до БО — 7,7% [6,8; 8,9]. До проведения операции у 32 (29%) пациентов в качестве сахароснижающей терапии была монотерапия, у 41 (37%) — комбинация препаратов, 21 (19%) пациентов получали инсулинотерапию, 17 (15%) пациентов не получали никакой терапии.

Все пациенты были разделены на группы по одному из двух критериев: группа со стабильным удержанием достигнутого веса (группа 1) и группа с повторным набором веса после БО (группа 2); группа с ремиссией СД2 (группа 3) и группа с рецидивом/отсутствием ремиссии СД2 (группа 4).

Сравнение пациентов со стабильным удержанием достигнутого веса и повторным набором массы тела через 5 и более лет после БО

При сравнении динамики веса, ИМТ и процента снижения избыточной массы тела между различными типами операций было выявлено, что показатели ИМТ до операции и в динамике статистически значимо не различались при разных типах БО, за исключением минимального значения ИМТ, который на уровне статистической тенденции был меньше после БПШ/DS в сравнении с ПРЖ (25,43 [23,38; 29,41] кг/м² против 31,17 [27,64; 32,42], $p=0,057$). Процент потери избыточной массы тела (% EWL) был статистически значимо выше в группах БПШ/SADI 78,2 [62,2; 89,4]%, $p<0,05$ и БПШ/DS (72,8 [64,2; 83,0]%, $p<0,05$) в сравнении с ПРЖ (48,7 [39,9; 74,7]%).

У 54 пациентов (48,6%) (группа 1) отсутствовал значимый повторный набор веса в сравнении с группой 2, при этом 36-ти из них было выполнено БПШ (18-ти — в модификации SADI, 18-ти — в модификации DS), 12-ти — ГШ, 6-ти — ПРЖ. На на рис. 1 (а, б) представлены графики, отражающие динамику ИМТ в группе стабильного удержания веса и повторного набора веса в зависимости от типа БО.

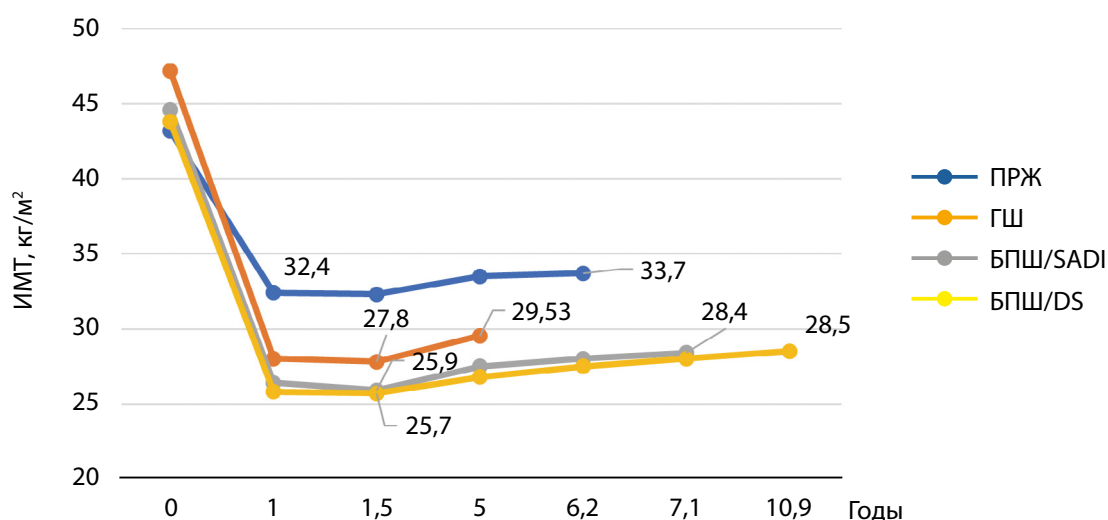


Рисунок 1 (а). Динамика индекса массы тела в группе стабильного удержания веса после бариатрической операции.

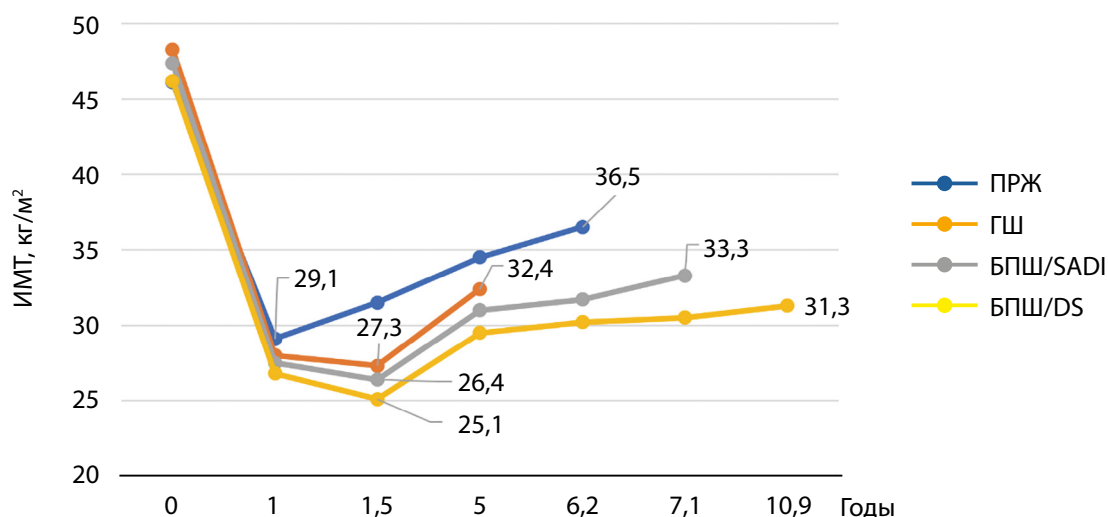


Рисунок 1 (б). Динамика индекса массы тела в группе повторного набора веса после бариатрической операции.

Примечание. ПРЖ — продольная резекция желудка; ГШ — гастрощунтирование; БПШ — билиопанкреатическое шунтирование в модификации SADI и DS; ИМТ — индекс массы тела.

При сравнении ряда до- и послеоперационных клинико-лабораторных характеристик, включая тип проведенных операций, пациентов группы 1 и группы 2 статистически значимых различий выявлено не было, за исключением долгосрочных показателей ИМТ и %EWL, которые были ожидаемо хуже в группе 2. Также на уровне статистической тенденции были выявлены большие значения площади висцерального жира после БО в группе повторного набора веса (табл. 1).

Сравнение пациентов с длительной ремиссией и рецидивом СД2 после первоначальной ремиссии/отсутствием ремиссии СД2 через 5 и более лет после БО

Ремиссии СД2 в периоде 5–18 лет после операции достигли 80 человек (72%), у 20 пациентов (18%) выявлен

рецидив СД2 после первоначально достигнутой ремиссии вследствие БО (медиана периода сохранения ремиссии составила 5,0 лет [2,0; 8,5]), у 11 (10%) пациентов ремиссия СД2 за период наблюдения не наступала. Отдельный интерес представляло для нас сравнение пациентов в зависимости от развития рецидива/достижения и поддержания ремиссии СД2. Все пациенты были разделены на 2 группы по данному критерию: ремиссия СД2 (группа 3) и рецидив/отсутствие ремиссии СД2 (группа 4) (табл. 2).

Статистически значимых различий в группах 3 и 4 по типам операций, большинству антропометрических и клинико-лабораторных характеристик выявлено не было. По данным исследования, у пациентов группы 4 выявлены более высокие исходные значения

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов со стабильным удержанием достигнутого веса (группа 1) и повторным набором массы тела (группа 2) через 5 и более лет после бариатрической операции

Показатель		Группа 1, стабильное удержание веса (N=54)		Группа 2, повторный набор веса (N=57)		p
		N	Me [Q1; Q3]/n (%)	N	Me [Q1; Q3]/n (%)	
Пол	Мужской	54	14 (26)	57	12 (21)	0,660 ³
Возраст на момент проведения БО, лет		54	51,5 [45,8; 56,4]	57	46,9 [41,0; 53,3]	0,020 ¹
Тип БО	ПРЖ	54	6 (11,1)	57	7 (12)	0,775 ²
	ГШ		12 (22,2)		16 (28)	
	SADI		18 (33,3)		14 (25)	
	DS		18 (33,3)		20 (35)	
Max ИМТ до БО, кг/м ²		54	48,6 [42,3; 56,8]	57	49,7 [45,7; 54,9]	0,285 ¹
ИМТ перед БО, кг/м ²		54	45,1 [39,9; 53,0]	57	46,7 [42,7; 51,2]	0,275 ¹
Min ИМТ после БО, кг/м ²		54	27,0 [25,0; 30,1]	57	26,9 [23,8; 30,3]	0,594 ¹
Срок достижения минимальной массы тела после БО, лет		53	1,5 [1,0; 2,0]	57	1,5 [1,0; 1,5]	0,2 ¹
ИМТ ≥ 5 лет после БО, кг/м ²		54	28,7 [26,5; 31,0]	57	32,9 [29,4; 37,6]	<0,001 ¹
EWL ≥ 5 лет после БО, %		54	79,4 [64,2; 90,4]	57	65,3 [47,4; 75,0]	<0,001 ¹
Площадь висцерального жира до БО, см ²		5	240 [210; 250]	11	270 [200; 330]	0,510 ¹
Содержание жира в организме до БО, %		5	47,5 [40,2; 48,2]	11	42,9 [38,2; 48,7]	1,0 ¹
Площадь висцерального жира ≥ 5 лет после БО, см ²		5	134,5 [130,2; 139,1]	11	199,1 [150,9; 222,8]	0,005 ¹
Содержание жира в организме ≥ 5 лет после БО, %		5	40,0 [39,0; 43,5]	11	39,4 [38,2; 48,7]	0,827 ¹
Длительность послеоперационного периода, лет		54	7,6 [5,3; 9,9]	57	6,8 [5,1; 10,8]	0,834 ¹

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Поправка Бонферрони: p0- 0,05/22=0,002; ¹критерий Манна-Уитни; ²критерий Фишера-Фримена-Холтона; ³ — точный критерий Фишера; DS — билиопанкреатическое шунтирование в модификации DS (Duodenal switch); EWL — процент снижения избыточной массы тела; SADI — билиопанкреатическое шунтирование в модификации SADI (Single Anastomosis Duodeno-Ileal); БО — бариатрическая операция; ГШ — гастрощунтирование; ИМТ — индекс массы тела; ПРЖ — продольная резекция желудка.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с длительной ремиссией (группа 3) и рецидивом сахарного диабета 2 типа (группа 4) после первоначальной ремиссии/отсутствия ремиссии сахарного диабета 2 типа через 5 и более лет после бариатрической операции

Признаки		Группа 3, ремиссия СД2 (N=80)		Группа 4, рецидив/ отсутствие ремиссии СД2 (N=31)		p
		N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Пол	Мужской	80	20 (25)	31	6 (19,4)	0,782 ²
Тип БО	ПРЖ	80	8 (10)	31	5 (16,1)	0,815 ³
	ГШ		21 (26,3)		7 (22,6)	
	SADI		24 (30)		8 (25,8)	
	DS		27 (33,8)		11 (35,5)	
Возраст на момент проведения БО, лет		80	49 [41; 54]	31	52 [45; 56]	0,093 ¹
Длительность периода после БО, лет		80	7 [5; 10]	31	8 [5; 11]	0,735 ¹
Артериальная гипертензия		80	75 (93,8)	31	26 (83,9)	0,139 ²
Дислипидемия		80	63 (78,8)	31	23 (74,2)	0,619 ²
Наследственность по ожирению и СД2		80	71 (88,8)	31	23 (74,2)	0,077 ²
Длительность СД2 до БО, лет		80	4 [2; 9]	31	9 [6; 12]	<0,001 ¹
Терапия с инсулином/без	С инсулином	80	7 (8,8)	31	14 (45,2)	<0,001 ³
	Без инсулина		57 (71,3)		16 (51,6)	
	Отсутствие терапии		16 (20)		1 (3,2)	
Количество сахароснижающих препаратов до БО		80	1 [1; 2]	31	2 [2; 3]	<0,001 ¹
Лабораторные показатели до БО:						
HbA _{1c} , %		80	7,45 [6,40; 8,30]	31	8,7 [7,4; 10,1]	<0,001 ¹
ИРИ, мкМЕ/мл		49	28,10 [20,54; 3,30]	17	12,70 [9,39; 17,70]	<0,001 ¹
С-пептид, нг/мл		53	4,72 [4,06; 5,51]	20	3,01 [2,19; 4,66]	<0,001 ¹
Глюкоза плазмы, ммоль/л		20	8,58 [7,30; 10,03]	11	9,1 [8,1; 11,8]	0,197 ¹
Холестерин общий, ммоль/л		22	5,50 [4,86; 6,30]	10	6,20 [5,07; 6,60]	0,534 ¹
Триглицериды, ммоль/л		22	2,50 [1,54; 3,30]	10	3,60 [2,33; 4,13]	0,090 ¹
Лабораторные показатели через 5 и более лет после БО:						
HbA _{1c} , %		80	5,3 [4,9; 5,7]	31	6,7 [6,2; 7,9]	<0,001 ¹
Глюкоза плазмы, ммоль/л		37	4,95 [4,60; 5,44]	13	7,80 [6,10; 8,81]	<0,001 ¹
С-пептид, нг/мл		37	2,33 [2,01; 2,63]	13	2,28 [1,92; 2,73]	0,950 ¹
ИРИ, мкМЕ/мл		37	10,16 [7,70; 12,70]	13	6,4 [5,6; 13,8]	0,334 ¹
Холестерин общий, ммоль/л		37	4,35 [3,65; 5,09]	13	4,41 [3,20; 5,20]	0,680 ¹
Триглицериды, ммоль/л		37	0,9 [0,7; 1,3]	13	1,3 [1,0; 1,5]	0,030 ¹

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Поправка Бонферрони: p0=0,05/31=0,002; 1 — критерий Манна-Уитни; 2 — точный критерий Фишера; 3 — критерий Фишера-Фримена-Холтона; DS — билиопанкреатическое шунтирование в модификации DS (Duodenal switch); HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; SADI — билиопанкреатическое шунтирование в модификации SADI (Single Anastomosis Duodeno-Ileal); БО — бариатрическая операция; ГШ — гастрощунтирование; ИРИ — иммунореактивный инсулин; ПРЖ — продольная резекция желудка; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 3. Результаты ROC-анализа достоверных предикторов рецидива сахарного диабета 2 типа после его ремиссии вследствие бариатрической операции/отсутствия ремиссии сахарного диабета 2 типа через 5 и более лет после бариатрического вмешательства

Параметр, точка разделения (cut-off)	ДЧ, %	ДС, %	Площадь под кривой (AUC)	ПЦПР, %	ПЦОР, %
Длительность СД2 ≥ 6,5 лет	71,0 [54,6; 84,1]	67,5 [61,1; 72,6]	0,719 [0,618; 0,819]	45,8 [35,2; 54,3]	85,7 [77,6; 92,2]
HbA _{1c} ≥ 8,14%	64,5 [48,2; 78,4]	73,8 [67,4; 79,1]	0,725 [0,618; 0,832]	48,8 [36,5; 59,3]	84,3 [77,1; 90,4]

Примечание: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ДС — диагностическая специфичность; ДЧ — диагностическая чувствительность; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата; ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата; СД2 — сахарный диабет 2 типа. Данные, указанные в квадратных скобках, отражают 95% ДИ (доверительный интервал).

Таблица 4. Результаты ROC-анализа достоверных предикторов ремиссии сахарного диабета 2 типа через 5 и более лет после бариатрического вмешательства

Параметр, точка разделения (cut-off)	ДЧ, %	ДС, %	Площадь под кривой (AUC)	ПЦПР, %	ПЦОР, %
ИРИ ≥ 18,85 мкМЕ/мл	83,7 [76,0; 88,0]	82,4 [60,1; 95,0]	0,880 [0,793; 0,967]	93,2 [84,6; 98,1]	63,6 [46,5; 73,4]
С-пептид ≥ 3,175 нг/мл	90,6 [83,3; 95,8]	60,0 [40,8; 74,0]	0,744 [0,612; 0,876]	85,7 [78,8; 90,7]	70,6 [48,0; 87,0]

Примечание: ДС — диагностическая специфичность; ДЧ — диагностическая чувствительность; ИРИ — иммунореактивный инсулин; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата; ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата. Данные, указанные в квадратных скобках, отражают 95% ДИ (доверительный интервал).

гликированного гемоглобина и более низкие исходные уровни ИРИ и С-пептида в сравнении с пациентами группы 3. Уровень ИРИ не оценивался у пациентов, получающих инсулинотерапию. Кроме того, именно в группе 4 отмечалась большая длительность СД2 до операции, а также чаще назначалась инсулинотерапия, а общее количество принимаемых препаратов было выше, чем в группе 3. В целом, долгосрочное послеоперационное наблюдение демонстрирует сопоставимые результаты по антропометрическим и большинству клинико-лабораторных характеристик среди пациентов двух групп при ожидаемо более низких уровнях глюкозы плазмы натощак и HbA_{1c} в группе 3. Также на уровне статистической тенденции в группе 3 выявлены более низкие уровни триглицеридов (см. табл. 2).

Расчет отрезных точек для факторов риска рецидива СД2

Далее выполнен поиск отрезной точки для факторов риска отдаленного рецидива СД2. Для поиска отрезных точек был выполнен ROC-анализ с построением ROC-кривых и расчетом критерия Юдена (табл. 3, 4). Площадь под ROC-кривой в случае показателей длительности СД2 и уровня HbA_{1c} была больше для прогноза рецидива/отсутствия ремиссии СД2 в случае значений базального инсулина, С-пептида — для прогноза ремиссии СД2.

Площадь под ROC-кривой в случае показателей длительности СД2 и уровня HbA_{1c} была больше для прогноза рецидива/отсутствия ремиссии СД2, в случае значений ИРИ, С-пептида — для прогноза ремиссии СД2, т.е. длительность СД2 ≥ 6,5 лет, уровень HbA_{1c} ≥ 8,14% служили предикторами рецидива СД2, а уровень ИРИ ≥ 18,85 мкМЕ/мл и уровень С-пептида ≥ 3,175 нг/мл — предикторами ремиссии СД2.

Связь динамики веса и метаболического статуса пациентов после БО

Дополнительно был проведен анализ данных для оценки взаимосвязи динамики массы тела пациентов и риска рецидива СД2 после его ремиссии вследствие БО.

Значимых различий по длительности СД2 до БО, уровням HbA_{1c} до и через 5 и более лет после БО, С-пептида, ИРИ, показателям липидного профиля до БО, а также по частоте ремиссии/рецидива СД2 между группами со стабильным удержанием веса и его повторным набором выявлено не было (табл. 5).

Через 5 и более лет после БО на уровне статистической тенденции (%EWL) был больше в группе ремиссии СД2. При этом значимого различия по антропометрическим характеристикам до и после БО и по частоте повторного набора веса между группами ремиссии и рецидива/отсутствия ремиссии СД2 выявлено не было (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Повторный набор веса после БО

Наше исследование показало, что около половины (48,6%) всех пациентов демонстрировало отсутствие значимого повторного набора веса при долгосрочном наблюдении после БО.

Мы не обнаружили значимых дооперационных предикторов повторного набора веса. В то же время в различных исследованиях неоднократно предпринимались попытки идентифицировать прогностические факторы возврата веса после БО, которые могли бы быть использованы еще на дооперационном этапе. Среди них рассматриваются: более старший возраст

Таблица 5. Сравнение группы стабильного удержания веса (группа 1) с группой повторного набора веса (группа 2) по показателям метаболического статуса пациентов

Показатель		Группа 1, стабильное удержание веса (N=54)		Группа 2, повторный набор веса (N=57)		p
		N	Me [Q1; Q3]/n (%)	N	Me [Q1; Q3]/n (%)	
Длительность СД2 до БО, лет		54	6,2 [2,7; 11,2]	57	4,4 [1,9; 8,8]	0,080 ¹
HbA _{1c} до БО, %		54	7,7 [6,6; 9,0]	57	7,8 [6,9; 8,5]	0,674 ¹
HbA _{1c} ≥5 лет после БО, %		54	5,5 [5,0; 6,1]	57	5,6 [5,2; 6,2]	0,482 ¹
С-пептид до БО, нг/мл		36	4,5 [2,3; 5,2]	37	4,7 [3,6; 5,4]	0,141 ¹
ИРИ до БО, мкМЕ/мл		31	25,50 [12,8; 34,5]	34	24,3 [18,3; 30,0]	0,719 ¹
Холестерин общий до БО, ммоль/л		13	5,74 [4,86; 6,29]	19	5,71 [5,05; 6,62]	0,940 ¹
Триглицериды до БО, ммоль/л		13	2,33 [1,72; 3,54]	19	2,8 [1,65; 3,95]	0,570 ¹
Метаболический статус (текущий)	рецидив/отсутствие ремиссии СД2	54	14 (26)	57	17 (30)	0,677 ³
	ремиссия СД2		40 (74)		40 (70)	

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Поправка Бонферрони: p0-0,05/22=0,002; 1 — критерий Манна-Уитни; 2 — критерий Фишера-Фримена-Холтона; 3 — точный критерий Фишера; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; БО — бариатрическая операция; ИРИ — иммунореактивный инсулин; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 6. Сравнение группы ремиссии (группа 3) и рецидива/отсутствия ремиссии сахарного диабета 2 типа (группа 4) по антропометрическим характеристикам

Признаки	Группа 3, ремиссия СД2 (N=80)		Группа 4, рецидив/отсутствие ремиссии СД2 (N=31)		p
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
ИМТ перед БО, кг/м ²	80	46,6 [42,4; 51,7]	31	44,2 [37,8; 53,0]	0,147 ¹
Min ИМТ после БО, кг/м ²	80	26,9 [24,8; 29,0]	31	27,1 [23,8; 33,2]	0,365 ¹
ИМТ ≥5 лет после БО, кг/м ²	80	30,4 [28,0; 33,9]	31	31,2 [27,7; 38,3]	0,161 ¹
EWL ≥5 лет после БО, %	80	74,8 [63,4; 86,4]	31	61,0 [50,1; 80,5]	0,029¹
Площадь висцерального жира до БО, см ²	11	240 [190; 280]	5	300 [240; 360]	0,090 ¹
Содержание жира в организме до БО, %	11	45,2 [39,4; 48,4]	5	42,1 [42,0; 47,5]	0,910 ¹
Площадь висцерального жира ≥ 5 лет после БО, см ²	11	194,9 [141,5; 222,8]	5	134,5 [130,2; 158,5]	0,100 ¹
Содержание жира в организме ≥ 5 лет после БО, %	11	39,4 [38,4; 45,9]	5	40,0 [34,4; 47,5]	0,910 ¹
Повторный набор веса, %	80	40 (50)	31	17 (55)	0,677 ²

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Поправка Бонферрони: p0=0,05/31=0,002, 1 — критерий Манна-Уитни; 2 — точный критерий Фишера; 3 — критерий Фишера-Фримена-Холтона; EWL — процент снижения избыточной массы тела; БО — бариатрическая операция; ИМТ — индекс массы тела; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

пациентов, мужской пол, этническая принадлежность (принадлежность к афроамериканской популяции), более высокий дооперационный уровень ИМТ, наличие сопутствующих заболеваний (СД2, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна), наличие психозомоциональных расстройств, в т.ч. расстройств пищевого поведения [9].

Согласно крупному систематическому обзору и метаанализу [1] Marcela GR и соавт., из множества рассмотренных выше факторов, именно более низкие уровни ИМТ и более молодой возраст пациентов являлись значимыми предикторами долгосрочного удержания веса после БО.

Различий по типу операций между группами со стабильным удержанием достигнутого веса и повторным набором веса в нашей работе также не было выявлено, в то же время %EWL среди всех пациентов был значительно выше в группе шунтирующих операций в сравнении с ПРЖ, что согласуется с результатами других исследований [5]. В ранее упомянутом исследовании Marcela GR и соавт. [1] ПРЖ была значимым фактором риска повторного набора веса после БО.

Нельзя исключить, что отсутствие корреляции между типом БО и повторным набором веса в нашем исследовании может быть обусловлено как неоднородностью хирургических групп по числу пациентов, так и выбранным критерием повторного набора веса — прибавка в весе ≥ 10 кг от минимально достигнутого после БО [8]. В литературе используется много различных критериев повторного набора веса в зависимости от абсолютных значений массы тела, ИМТ, EWL и т.д. (снижение EWL $> 25\%$ от максимального значения; прибавка $\geq 10\%$ или $> 15\%$ от минимального веса; увеличение ИМТ ≥ 5 кг/м² от минимально достигнутого/повышение ИМТ > 35 кг/м² после успешного снижения веса и т.д.) [10]. Различные критерии повторного набора веса могут влиять на неоднородность результатов исследований в отношении динамики массы тела при разных типах БО.

Рецидив СД2 после его ремиссии вследствие БО

В нашем исследовании в периоде 5 и более лет после БО большая часть пациентов с СД2 (72%) достигла и поддерживала ремиссию диабета, у 18% выявлен рецидив СД2 после ремиссии вследствие БО, у 10% пациентов ремиссия СД2 после БО не наступала.

Мы обнаружили значимые факторы риска отдаленного рецидива СД2 после его ремиссии вследствие БО: более высокие дооперационные значения HbA_{1c} и более низкие дооперационные уровни ИРИ и С-пептида, большая длительность диабета до операции, инсулинотерапия в анамнезе, а также терапия несколькими сахароснижающими препаратами. Дополнительно нами были рассчитаны отрезные точки для каждого из параметров: длительность СД2 $\geq 6,5$ года и уровень HbA_{1c} $\geq 8,14\%$ служили предикторами рецидива СД2, а уровень ИРИ $\geq 18,85$ мкМЕ/мл и уровень С-пептида $\geq 3,175$ нг/мл — предикторами ремиссии СД2.

Изучение факторов, влияющих на метаболические эффекты после БО, неоднократно проводилось в различных исследованиях. На основании выделенных значимых предикторов ремиссии СД2 к настоящему вре-

мени было разработано несколько прогностических моделей, 11 из которых представляют собой шкалы предикции, а остальные 5 — модели логистической регрессии [11].

Шкалы предикции предполагают оценку каждого из учитываемых параметров определенным количеством баллов с последующим вычислением их суммы и определением на ее основании вероятности ремиссии СД2 после операции. К этой группе относятся такие широко известные шкалы, как ABCD, DiaRem, Ad-DiaRem, DiaBetter и ряд других [11]. Почти во всех шкалах в различных комбинациях используются следующие прогностические параметры: возраст на момент операции, дооперационные значения ИМТ, HbA_{1c}, С-пептида, длительность СД2, тип сахароснижающей терапии (с инсулином/без), количество сахароснижающих препаратов.

Модели логистической регрессии также учитывают упомянутые выше показатели: наличие/отсутствие инсулинотерапии в анамнезе, дооперационный уровень HbA_{1c}, глюкозы плазмы натощак, С-пептида, инсулина, длительность СД2, дооперационный ИМТ, а также возраст, пол и т.д. [11].

В среднем период послеоперационного наблюдения в большинстве шкал/моделей составлял 1–5 лет, в 13 из 16 исследований срок наблюдения ограничивался лишь 1 годом после БО. Подавляющее большинство исследований основывались на данных пациентов, перенесших один тип бариатрического вмешательства (8 исследований — ГШ с межкишечным анастомозом по Ру, 2 — ПРЖ), и лишь 6 моделей включали более одного типа БО. Важно отметить, что в различных зарубежных моделях были предложены разные критерии ремиссии СД2. Неоднородность критериев ремиссии СД2 между различными моделями затрудняет их сравнительную характеристику и оценку применимости на различных популяциях пациентов. К настоящему времени проведено несколько исследований [11, 12], сравнивающих прогностическую мощность различных шкал и моделей, однако консенсуса в использовании той или иной модели не достигнуто.

В 2024 г. отечественные исследователи также предложили вариант модели прогнозирования ремиссии СД2 после БО, разработанный на основе данных по 112 пациентам, которым в период с 2018 по 2022 гг. проводилась БО одного из типов: ПРЖ или ГШ. В модели использовались такие предикторы, как: длительность СД2, возраст, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, уровень HbA_{1c}, ИМТ, терапия метформином, препаратами сульфонилмочевины, инсулинотерапия, повышение уровня печеночных трансаминаз, уровень общего холестерина. По результатам проведенного статистического анализа был вычислен коэффициент значимости каждого из параметров, в результате чего была разработана формула, позволяющая прогнозировать высокую или низкую вероятность ремиссии СД2 после бариатрического лечения [13]. Длительность послеоперационного наблюдения в данном исследовании составляла ≤ 5 лет, что, как и в случае с зарубежными моделями, не дает возможности прогнозирования отдаленных метаболических эффектов БО (> 5 лет наблюдения).

Как и в случае группы повторного набора веса мы не обнаружили влияния типа БО на частоту рецидива СД2. Вероятно, это может быть обусловлено неоднородностью хирургических групп по количеству пациентов и относительно небольшим объемом выборки в целом. Данное обстоятельство также требует проведения дальнейших исследований, поскольку во многих работах сообщалось о заведомо большей метаболической эффективности БПШ в сравнении с ГШ [14], а также шунтирующих операций в сравнении с продольной резекцией желудка [15]. В то же время в некоторых работах также не было показано влияние типа БО на частоту ремиссии СД2 [2, 16], однако чаще всего они ограничивались относительно небольшим сроком послеоперационного наблюдения и не учитывали результаты БПШ.

Связь между повторным набором веса и рецидивом СД2

Отдельный интерес представляет то, что в нашем исследовании не было выявлено ожидаемой взаимосвязи между значимым повторным набором веса и частотой рецидива СД2, и лишь на уровне статистической тенденции %EWL был больше в группе стойкой ремиссии СД2.

Хорошо известно, что снижение массы тела часто сопровождается улучшением гликемического контроля [17]. И наоборот, о связи повторного набора веса и рецидива СД2 после БО также сообщалось в нескольких исследованиях [18, 19]. Интересно, что в работе Zhou K. и соавт. у пациентов после ПРЖ и ГШ повторный набор веса коррелировал с более высоким уровнем HbA_{1c} через 5 лет только после ПРЖ, но не после ГШ. Авторы исследования предположили, что подобные результаты могут объясняться несколькими факторами, например, недостаточно выраженным повторным набором веса в группе пациентов ГШ, включенных в исследование («пороговый уровень» набора веса может быть выше для развития рецидива СД2 в сравнении с тем набором веса, который демонстрировали пациенты в исследовании). Также авторы отмечают, что важен не набор веса в целом, а то, за счет чего он происходит (преимущественное отложение висцерального жира метаболически менее благоприятно в сравнении с увеличением массы подкожного жира) [20]. Кроме того, различие в механизмах снижения веса при разных типах БО также может приводить к отсутствию прямой связи между повторным набором веса и рецидивом СД2. Поскольку метаболический эффект шунтирующих операций обусловлен сразу несколькими механизмами и не ограничен лишь снижением массы тела, повторный набор веса может не играть столь значимой роли при ГШ, БПШ, как в случае с ПРЖ в отношении рецидива СД2 [20]. Вышеуказанные особенности могут быть применимы и к полученным нами результатам. Таким образом, вопросы о частоте отдаленного рецидива СД2 в зависимости от типа БО, а также роли послеоперационного возврата избыточной массы тела в развитии отдаленного рецидива СД2 требуют дальнейших исследований. Это откроет возможность лучшего понимания взаимосвязи между динамикой массы тела и метаболическим статусом пациентов, и наравне с уже обозначенными

факторами, влияющими на развитие отдаленного рецидива СД2, позволит определять прогноз пациента в долгосрочном периоде после бариатрических вмешательств.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования являются относительно небольшой общий объем выборки, обусловленный длительным периодом наблюдения после БО, а также неравномерное распределение пациентов по различным хирургическим группам. Данные обстоятельства требуют дальнейшего исследования с привлечением большего числа участников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что факторы риска отдаленного рецидива СД2 после его ремиссии вследствие БО включают: большую длительность СД2, более высокие уровни HbA_{1c} и более низкие значения ИРИ, С-пептида до операции, инсулинотерапию и большее количество сахароснижающих препаратов в анамнезе. В то же время нами не было выявлено значимых дооперационных предикторов повторного набора веса. Кроме того, мы не обнаружили значимой связи между рецидивом СД2 и повторным набором веса после БО, а также их взаимосвязи с типом бариатрического вмешательства, что требует дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект №22-15-00365 «Динамика гормонально-метаболических факторов, маркеров “метаболической памяти” и фенотипических особенностей зрелых и прогениторных клеток жировой ткани на фоне постбариатрической ремиссии сахарного диабета 2 типа»).

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

Участие авторов. Вознесенская А.А. — наблюдение пациентов, проведение лабораторного обследования, анализ литературы, статистическая обработка материала, написание статьи; Першина-Милютина А.П. — статистическая обработка материала, написание статьи; Аредов А.В. — статистическая обработка материала, написание статьи; Томилова А.О., Рожевская Е.Е. — анализ литературы, написание статьи; Шестакова Е.А. — организация клинико-лабораторного обследования пациентов, анализ литературы, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Синеокая М.С. — хирургическое лечение пациентов, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Ершова Е.В. — наблюдение пациентов, анализ литературы, редактирование текста; Стафеев Ю.С. — анализ литературы, участие в написании статьи; Яшков Ю.И. — хирургическое лечение пациентов, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Шестакова М.В. — концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gomes Reis M, Guimarães G, Moreira LF, Siqueira Veloso de Andrade Carvalho L, et al. Weight regain after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obesity Medicine*. 2024;45:100528. doi: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2023.100528>
- Jans A, Szabo E, Näslund I, et al. Factors affecting relapse of type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden 2007–2015: a registry-based cohort study. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(3):305–312. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2021.12.005>
- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219–234. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12012>
- Бордан Н.С. Хирургическое лечение морбидного ожирения и ассоциированных заболеваний с применением различных модификаций билиопанкреатического шунтирования с продольной резекцией желудка: Дис. ... докт.мед.наук. - Москва; 2023. [Bordan NS. *Xirurgicheskoe lechenie morbidnogo ozhireniya i associirovannyx zabolevanij s primeneniem razlichnyx modifikacij biliopankreaticheskogo shuntirovaniya s prodol'noj rezekciej zheludka*. [dissertation] Moscow; 2006. (In Russ.)]
- J Süsstrunk J, Schneider R, Peterli R et al. Long-term outcome after biliopancreatic diversion with duodenal switch: a single-center experience with up to 20 years follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2023;19(2):83–90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2022.10.020>
- Kapeluto JE, Tchernof A, Masckauchan D, et al. Ten-year remission rates in insulin-treated type 2 diabetes after biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(11):1701–1712. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.06.052>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск // Сахарный диабет. — 2023. — Т.26. — №25. — С.1–157. [Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(25):1–157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
- Неймарк А.Е., Молоткова М.А., Кравчук Е.Н., и др. Оценка эффективности снижения массы тела и возврата потерянного веса после продольной резекции желудка в отдаленные сроки // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т.18. — №4. — С.447–455. [Neimark AE, Molotkova MA, Kravchuk EN, et al. Evaluation of the effectiveness of weight loss and the return of lost weight after sleeve gastrectomy in the long term follow-up period. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):447–455. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET12815>
- Park JY. Weight Loss Prediction after Metabolic and Bariatric Surgery. *J Obes Metab Syndr*. 2023;32(1):46–54. doi: <https://doi.org/10.7570/jomes23008>
- El Ansari W, Elhag W. Weight Regain and Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Definitions, Prevalence, Mechanisms, Predictors, Prevention and Management Strategies, and Knowledge Gaps—a Scoping Review. *Obes Surg*. 2021;31(4):1755–1766. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-020-05160-5>
- Singh P, Adderley NJ, Hazlehurst J, et al. Prognostic Models for Predicting Remission of Diabetes Following Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2021;44(11):2626–2641. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0166>
- Ha J, Kwon Y, Kim NH, et al. Discordance in prediction for prognosis of type 2 diabetes after metabolic surgery: Comparison of the ABCD, DiaRem, and individualized metabolic surgery models. *Ann Surg Treat Res*. 2019;97(6):309–318. doi: <https://doi.org/10.4174/astr.2019.97.6.309>
- Неймарк А.Е., Молоткова М.А., Гальченко М.И., и др. Система прогнозирования ремиссии сахарного диабета 2 типа после бариатрической хирургии DRAMS // Сахарный диабет. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 451–460. [Neimark AE, Molotkova MA, Galchenko MI, et al. DRAMS—the new system for predicting type 2 diabetes mellitus remission after bariatric surgery. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):451–460. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13169>
- Scopinaro N, Adami GF, Bruzzi P, Cordera R. Prediction of Diabetes Remission at Long Term Following Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg*. 2017;27(7):1705–1708. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2555-3>
- Aminian A, Vidal J, Salminen P, et al. Late Relapse of Diabetes After Bariatric Surgery: Not Rare, but Not a Failure. *Diabetes Care*. 2020;43(3):534–540. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1057>
- Ramos-Levi AM, Matia P, Cabrerizo L, et al. Statistical models to predict type 2 diabetes remission after bariatric surgery. *J Diabetes*. 2014;6(5):472–477. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12127>
- Liu Y, Chen Y, Ma J, et al. Dapagliflozin plus calorie restriction for remission of type 2 diabetes: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ*. 2025;388:e081820. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081820>
- Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(3):254–259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2009.11.003>
- Digiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(3):249–253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2009.09.019>
- Zhou K, Wolski K, Malin SK, et al. Impact of weight loss trajectory following randomization to bariatric surgery on long-term diabetes glycemic and cardiometabolic parameters. *Endocr Pract*. 2019;25(6):572–579. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0522>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Вознесенская Анастасия Александровна**, аспирант [Anastasia A. Voznesenskaya, MD, PhD student];
адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8838-8908>; eLibrary SPIN: 9188-7450; e-mail: voznensenskaya.a.a@yandex.ru

Першина-Милутина Анастасия Павловна [Anastasiia P. Pershina-Miliutina];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; eLibrary SPIN: 6392-5111; e-mail: milyutina.anastasiya@endocrincentr.ru

Аредов Алексей Вячеславович [Aleksy V. Aredov]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1336-4152>;
eLibrary SPIN: 8129-8853; e-mail: aredov.aleksey@endocrincentr.ru

Рожевская Екатерина Евгеньевна, клинический ординатор [Ekaterina E. Rozhevskaya, clinical resident];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6199-7699>; e-mail: kopylova.catherine@mail.ru

Томилова Алина Олеговна, аспирант [Alina O. Tomilova, MD, PhD student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-8180>; eLibrary SPIN: 8814-0121; e-mail: a.o.gavrilova@list.ru

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

Синеокая Мария Сергеевна, к.м.н. [Maria S. Sineokaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7343-687X>;
e-mail: msineokaya@yandex.ru

Ершова Екатерина Владимировна, к.м.н., в.н.с. [Ekaterina V. Ershova, MD, PhD, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>; eLibrary SPIN: 6728-3764; e-mail: ershova.ekaterina@endocrincentr.ru
Стафеев Юрий Сергеевич, к.б.н., в.н.с. [Iurii S. Stafeev, PhD in Biology, leading research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3514-3936>; eLibrary SPIN: 2840-5903; e-mail: yuristafeev@gmail.com
Яшков Юрий Иванович, д.м.н., профессор [Yury I. Yashkov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6592-1036>; eLibrary SPIN: 8933-3745; e-mail: yu@yashkov.ru
Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015;
e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Вознесенская А.А., Першина-Милиутина А.П., Аредов А.В., Рожевская Е.Е., Томилова А.О., Шестакова Е.А., Синеокая М.С., Ершова Е.В., Стафеев Ю.С., Яшков Ю.И., Шестакова М.В. Повторный набор веса и отдаленный рецидив сахарного диабета 2 типа после его ремиссии вследствие бариатрических вмешательств — кто в зоне риска? // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №5. — С. 404-415. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13348>

TO CITE THIS ARTICLE:

Voznesenskaya AA, Pershina-Miliutina AP, Aredov AV, Rozhevskaya EE, Tomilova AO, Shestakova EA, Sineokaya MS, Ershova EV, Stafeev YS, Yashkov YI, Shestakova MV. Weight regain and type 2 diabetes relapse in the long-term period after bariatric surgery — who is at risk? *Diabetes Mellitus*. 2025;28(5):404-415. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13348>

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕРИСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ЗАБОЛЕВШИХ В ДОШКОЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ



© Д.Н. Лаптев*, И.А. Еремина, Н.А. Гончарова, А.А. Федоринин

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

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое заболевание, основными причинами инвалидизации, смертности и снижения качества жизни при котором являются острые и хронические осложнения. Возникновение СД1 в детском возрасте связано со значительным снижением продолжительности жизни и более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, хроническое течение СД1 часто сопровождают и другие аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит (АИТ), целиакия), а также сопутствующие состояния (задержка роста, дислипидемия и др.), имеющие самостоятельное значение.

ЦЕЛЬ. Оценить частоту и дать клиническую характеристику осложнений, сопутствующих заболеваний и состояний у детей с СД1, заболевших в дошкольном возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одноцентровое одномоментное исследование, включающее данные 396 детей в возрасте 4–18 лет с ранее диагностированным СД1, длительностью не менее 3 и не более 10 лет, находящихся на интенсифицированной инсулинотерапии. В зависимости от возраста диагностики СД1 участники исследования были распределены на две группы: с манифестацией СД1 моложе 7 лет и с манифестацией СД1 старше 7 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана возраста составила 11,9 [9,3; 14,9] года, длительности заболевания — 5,2 [3,9; 6,9] года, уровня гликированного гемоглобина — 7,9 [7,2; 9,2]%. Группы пациентов не различались по полу, продолжительности заболевания и SDS индекса массы тела. Уровень гликированного гемоглобина ($p=0,011$) и SDS роста ($p=0,041$) были выше у детей с манифестацией СД1 старше 7 лет. По результатам регрессионного анализа, с учетом коррекции на возраст детей на момент обследования, установлена прямая зависимость между манифестацией СД1 в дошкольном возрасте и ретинопатией ($\beta=4,95$), микроальбуминурией ($\beta=2,64$) и задержкой роста (SDS роста менее 2) ($\beta=1,22$). Напротив, снижение скорости клубочковой фильтрации было связано с более старшим возрастом манифестации СД1 ($p=0,012$). После коррекции на возраст частота АИТ, целиакии и дислипидемии значимо не различалась в зависимости от возраста диагностики СД1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные данные указывают на важное значение манифестации СД1 в дошкольном возрасте как независимого фактора риска сосудистых осложнений у детей и замедления линейного роста. Несмотря на то, что точные причины на сегодняшний день не вполне понятны, эти данные диктуют необходимость к более тщательному и строгому контролю СД1 у маленьких детей, начиная с самого начала заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; дошкольный возраст; сосудистые осложнения; задержка роста.

FREQUENCY AND CHARACTERISTICS OF COMPLICATIONS AND CONCOMITANT DISEASES IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS WHO FELL ILL IN PRESCHOOL AGE

© Dmitriy N. Laptev*, Irina A. Eremina, Natalia A. Goncharova, Artem A. Fedorinin

Endocrinology Reserch Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Type 1 diabetes mellitus (DM1) is a chronic disease, the main causes of disability, mortality and decreased quality of life in which are acute and chronic complications. The onset of T1DM in childhood is associated with a significant reduction in life expectancy and a higher risk of cardiovascular complications. In addition, the chronic course of T1DM is often accompanied by other autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis (AIT), celiac disease), as well as concomitant conditions (growth retardation, dyslipidemia, etc.), which have independent significance.

AIM: To assess the frequency and provide clinical characteristics of complications, concomitant diseases and conditions in children with T1DM who fell ill during preschool age.

MATERIALS AND METHODS: A single-center, cross-sectional study including data from 396 children aged 4 to 18 years with previously diagnosed T1DM, according to generally accepted criteria, for a duration of at least 3 and no more than 10 years on intensified insulin therapy. Depending on the age of diagnosis of T1DM, study participants were divided into two groups: group with manifestation of T1DM <7 years and group with manifestation of T1DM ≥ 7 years.

RESULTS: Median age was 11.9 [9.3; 14.9] years, disease duration 5.2 [3.9; 6.9] years, glyated hemoglobin level 7.9 [7.2; 9.2] %. Study groups did not differ in gender, disease duration or SDS BMI. The level of glyated hemoglobin ($p=0.011$) and height SDS ($p=0.041$) were higher in children with onset of T1DM over 7 years of age. According to the results of regression analysis, taking into account the correction for the age of children at the time of examination, a direct relationship was established



between the manifestation of T1DM in preschool age and retinopathy ($\beta=4.95$), MAU ($\beta=2.64$) and growth retardation (height SDS less than 2) ($\beta=1.22$). In contrast, a decrease in GFR was associated with an older age at onset of T1DM ($p=0.012$). After adjustment for age, the incidence of AIT, celiac disease and dyslipidemia did not differ significantly depending on the age of diagnosis of T1DM.

CONCLUSION: The data obtained indicate the importance of the manifestation of T1DM in preschool age as an independent risk factor for vascular complications in children and slower linear growth. Although the exact causes are not fully understood today, these data indicate the need for more careful and strict monitoring of T1DM in young children, starting from the very onset of the disease.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; preschool age; vascular complications; growth retardation.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое заболевание, основными причинами инвалидизации, смертности и снижения качества жизни при котором являются острые и хронические осложнения. Считается, что возникновение СД1 в детском возрасте связано со значительным снижением продолжительности жизни и более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [1].

СД1 в дошкольном возрасте характеризуется более выраженными колебаниями гликемии, что связано с более лабильным образом жизни (питание, двигательная активность, психоэмоциональное состояние и пр.), а также техническими ограничениями, связанными с введением инсулина и измерением уровня глюкозы [2]. Возникновение хронических осложнений СД1 определяется длительностью воздействия и уровнем гипергликемии, а также вариабельностью гликемии [3–5]. Так как у детей с СД1, диагностированным в дошкольном возрасте, ожидается большая длительность заболевания, данные обстоятельства могут указывать на повышенный риск формирования хронических осложнений в данной возрастной группе. В то же время наихудшие показатели гликемического контроля отмечаются, напротив, у детей подросткового возраста [6]. Подростковый возраст является самостоятельным фактором риска возникновения сосудистых осложнений [7]. Все это создает неопределенность в отношении риска возникновения сосудистых осложнений у детей с СД1 в разном возрасте.

В настоящее время использование новых препаратов инсулина у детей, широкое распространение современных технологий (инсулиновых помп, в том числе с обратной гибридной связью, систем мониторингов глюкозы) позволяют достигать целей лечения у большего количества детей с СД1. В связи с этим актуальными представляются исследования частоты и выраженности осложнений СД1 у детей в современных условиях.

Помимо сосудистых осложнений, хроническое течение СД1 часто сопровождают и другие аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит (АИТ), целиакия), а также сопутствующие состояния (задержка роста, дислипидемия и др.), имеющие самостоятельное значение [8]. Необходимо учитывать эти состояния при наблюдении детей с СД1, для чего важно определить факторы риска их возникновения, включая возраст манифестации заболевания.

ЦЕЛЬ

Оценить частоту и дать клиническую характеристику осложнений, сопутствующих заболеваний и состояний у детей с СД1, заболевших в дошкольном возрасте.

МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Набор пациентов, биохимические, гормональные и иммунологические исследования проводились в детском отделении сахарного диабета Института детской эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены пациенты, проходившие стационарное обследование с января 2016 по июль 2021 гг.

Исследуемые популяции

В исследование было включено 396 детей в возрасте 4–18 лет с ранее диагностированным СД1 согласно общепринятым критериям, длительностью не менее 3 и не более 10 лет, находящихся на интенсифицированной инсулинотерапии.

Нижняя граница включения по длительности заболевания (не менее 3 лет) была обусловлена длительностью, при которой вероятно обнаружение осложнений, а верхняя — для сопоставимости групп: максимальная длительность СД1 при манифестации в возрасте 7 лет не будет превышать 10 лет.

Анализ в подгруппах

В зависимости от возраста диагностики СД1 пациенты были распределены на две группы: с манифестацией СД1 моложе 7 лет и с манифестацией СД1 старше 7 лет.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное исследование.

Регистрируемые данные

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

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

Лабораторное обследование включало определение в крови общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛНПН), триглицеридов, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (pСКФ). Указанные биохимические исследования проводили на аппарате Beckman-Coulter AU-480 (Япония) с использованием тест-систем производителя аппарата.

Наличие дислипидемии устанавливалось при выявлении двух и более «высоких» и/или «низких» показателей: общий холестерин $\geq 5,2$ ммоль/л, триглицериды $> 1,3$ (для детей до 10 лет); $\geq 1,7$ (для детей старше 10 лет) ммоль/л, ЛПВП $\leq 0,9$ (мальчики) и $\leq 1,03$ (девочки) ммоль/л, ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л.

СКФ рассчитывалась по формуле Шварца (модификация Bedside) [9]. Несмотря на то, что это общепринятый способ расчета, он может быть не оптимальным для детей с рСКФ > 75 мл/мин/1,73 м² [10], поэтому в этой работе снижением рСКФ считался уровень менее 75 мл/мин/1,73 м².

Экскрецию альбумина с мочой, соотношение альбумин/креатинин определяли в утренней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом с использованием стандартного набора на автоматическом анализаторе Beckman Coulter по методике производителя. Наличие микроальбуминурии (МАУ) подтверждалось соотношением альбумин/креатинин от 3 до 30 мг/ммоль как минимум в двух из трех образцов.

Определение аутоантител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) проводилось методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott). Положительным результатом считался уровень АТ к ТПО выше 5,6 ЕД/мл. Определение антител к транскламиназе и глиадину проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью коммерческих наборов ORGENTEC, Германия. Измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer).

АИТ устанавливался на основании наличия АТ к ТПО и характерных ультразвуковых изменений структуры щитовидной железы. Предположительный диагноз целиакии устанавливался на основании повышения уровня антител к глиадину IgA и тканевой транскламиназе IgA.

При осмотре неврологом проводилось исследование периферической чувствительности (в том числе температурной, вибрационной, тактильной). Дистальная диабетическая нейропатия диагностировалась при

снижении чувствительности на стопах по общепринятой методике.

Диагностика диабетической ретинопатии осуществлялась офтальмологом по общепринятой методике.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась в Python 3.10.2 с использованием открытой библиотеки SciPy 1.11.3 [11].

Непрерывные данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3], если не указано другого. Различия между непрерывными признаками оценивалось с помощью критерия Манна-Уитни. Номинативные данные описывались в виде абсолютной (n) и относительной частот (%). Доверительный интервал (ДИ) для биномиальных пропорций (частот) рассчитывался с использованием точного метода Клоппера-Пирсона. Для сравнения частот в изучаемых группах использовались таблицы кросстабуляции и статистика χ^2 с поправкой на непрерывность, когда это необходимо (количество ожидаемых наблюдений в любой из ячеек < 5). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

В случаях, когда признаки имели зависимость от возраста пациентов и возраста манифестации СД1, была выполнена корректировка на конфаундеры (возраст) с использованием логистической регрессии.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №26 от 22.12.2021). Родители пациентов дали добровольное согласие на их участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всей выборке медиана возраста составила 11,9 [9,3; 14,9] года, длительности заболевания — 5,2 [3,9; 6,9] года, уровня гликированного гемоглобина — 7,9 [7,2; 9,2] %.

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах в зависимости от возраста манифестации сахарного диабета 1 типа

Показатель	Манифестация СД1 старше 7 лет n=179	Манифестация СД1 до 7 лет n=217	p
Общая характеристика			
Пол, муж, n (%)	52,5 (44,9–60,0)	51,6 (44,8–58,4)	0,858
Возраст, годы	15,3 [13,6; 16,8]	9,7 [7,4; 11,1]	<0,001
Длительность СД1, годы	5,0 [3,7; 7,0]	5,4 [4,1; 6,9]	0,261
Возраст манифестации СД1, годы	9,2 [8,2; 10,6]	3,7 [2,1; 5,6]	<0,001
HbA _{1c} , %	8,1 [7,3; 9,7]	7,8 [7,1; 8,8]	0,011
Антропометрические показатели			
Рост, SDS	0,5 [-0,2; 1,0]	0,1 [-0,5; 1,0]	0,041
ИМТ, SDS	0,4 [-0,7; 1,0]	0,2 [-0,4; 0,7]	0,114
Инсулинотерапия			
СДИ, Ед/кг	0,9 [0,7; 1,1]	0,9 [0,7; 1,0]	0,318

Примечание: данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]) или % (95% ДИ). HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела; СД1 — сахарный диабет 1 типа; СДИ — суточная доза инсулина.

SDS роста был выше у детей, заболевших СД1 в возрасте старше 7 лет ($p=0,041$), а SDS ИМТ не различался между группами ($p=0,114$).

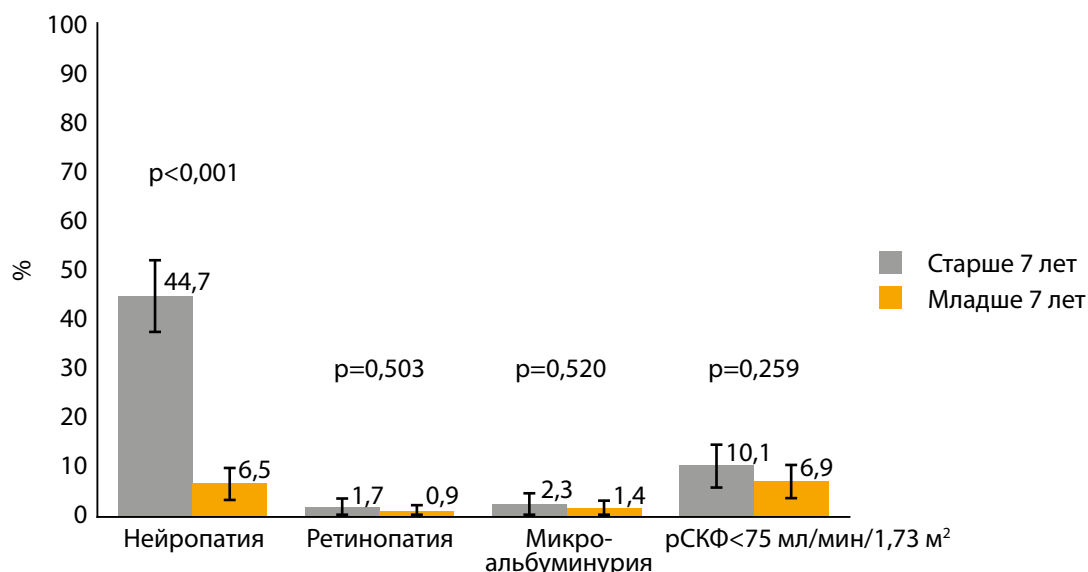


Рисунок 1. Частота осложнений у детей в зависимости от возраста манифестации сахарного диабета 1 типа.

Примечание: данные представлены в виде % (столбцы) и 95%ДИ. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

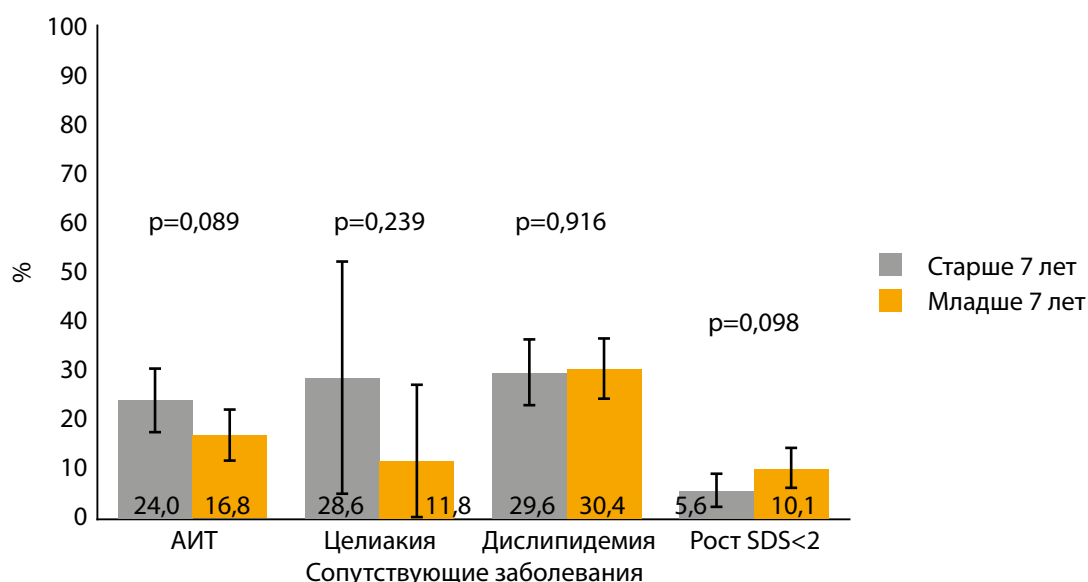


Рисунок 2. Частота сопутствующих заболеваний и состояний у детей в зависимости от возраста манифестации сахарного диабета 1 типа.

Примечание: данные представлены в виде % (столбцы) и 95%ДИ. АИТ — аутоиммунный тиреоидит.

Характеристика пациентов в группах

Пациенты в группах исследования не различались между собой по полу и продолжительности заболевания. Уровень гликированного гемоглобина был выше у детей с манифестацией СД1 в старшем возрасте ($p = 0,011$) (табл. 1).

Общая суточная доза инсулина была больше у детей, заболевших СД1 в старшем возрасте ($p < 0,001$), в то же время суточная доза инсулина в пересчете на килограмм веса значимо не различалась между группами ($p = 0,318$).

Распространенность осложнений и сопутствующих заболеваний

При анализе частоты осложнений было установлено, что у детей с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте отмечается меньшая частота нейропатии, в то же время частота ретинопатии, микроальбуминурии и снижения рСКФ менее 75 мл/мин/1,73 м² значимо не различались между группами (рис. 1).

Учитывая более младший возраст, у детей с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте отмечалась тенденция к меньшей распространенности сопутствующих заболеваний и состояний, однако статистической значимости данная тенденция не имела. В то же время среди детей с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте имела не значимая ($p = 0,098$) тенденция к большей частоте SDS роста менее 2 (рис. 2).

Регрессионный анализ

Для оценки независимого влияния возраста манифестации на осложнения и сопутствующие состояния был проведен регрессионный анализ.

По результатам регрессионного анализа (табл. 2), с учетом коррекции на возраст детей на момент обследования, возраст манифестации СД1 в дошкольном возрасте был значимо связан с более высоким риском развития ретинопатии ($p = 0,014$), МАУ ($p = 0,043$) и снижением роста менее 2 SDS ($p = 0,036$). Напротив, снижение рСКФ

Таблица 2. Результаты многомерной логистической регрессии между возрастом манифестации и осложнениями сахарного диабета 1 типа и сопутствующими состояниями

Осложнение	Возраст манифестации до 7 лет				
	Бета-коэфф.	Станд. ошиб.	P	Бета 95% ДИ	R ²
Нейропатия	0,12	0,45	0,794	-0,76; 0,99	0,35
Ретинопатия	4,95	2,02	0,014	0,98; 8,91	0,36
МАУ	2,64	1,30	0,043	0,08; 5,20	0,13
Рост SDS<2	1,22	0,58	0,036	0,08; 2,35	0,01
Снижение рСКФ	-1,51	0,60	0,012	-2,68; -0,34	0,04
АИТ	-0,34	0,41	0,396	-1,14; 0,45	0,01
Целиакия	-0,87	1,45	0,547	-3,71; 1,97	0,05
Дислипидемия	0,51	0,44	0,165	-0,18; 1,06	0,01

Примечание: для каждого анализа: в качестве зависимой переменной — осложнение, в качестве независимых переменных — возраст манифестации (до или после 7 лет) и возраст (в годах). ДИ — доверительный интервал для бета-коэффициента регрессии; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ДИ — доверительный интервал; МАУ — микроальбуминурия; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

было связано с более старшим возрастом манифестации СД1 ($p=0,012$).

После коррекции на возраст пациентов частота сопутствующих заболеваний и состояний — АИТ, целиакии и дислипидемии — значимо не различались в группах с разным возрастом манифестации СД1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе представлены результаты анализа клинических характеристик, частоты осложнений и сопутствующих заболеваний у детей с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте. Критерии включения позволили добиться сопоставимости групп по длительности СД1, что значительно облегчило дальнейший анализ. Вместе с тем другим значимым фактором, влияющим на возникновение осложнений СД1, является возраст, что потребовало проведения дополнительного регрессионного анализа.

Общие характеристики групп исследования в зависимости от возраста манифестации СД1 существенно не различались между собой. С учетом различного возраста у детей с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте были ниже антропометрические показатели и общая среднесуточная доза инсулина. Показатели, различия между которыми не объясняются возрастом, включали в себя более низкий уровень HbA_{1c} и SDS роста у детей с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте.

Возрастные особенности уровня HbA_{1c} уже хорошо описаны: наиболее высокие показатели отмечаются в подростковом возрасте, что связано с биологическими и психосоциальными изменениями на фоне полового созревания [12, 13].

При первом рассмотрении частота осложнений существенно не различалась между группами, более того, за исключением SDS роста, отмечалась тенденция к большему риску осложнений у детей с манифестацией СД1 в более старшем возрасте. Однако такой анализ, очевидно, не учитывал влияния возраста участников на момент исследования на развитие ос-

ложнений. Дети из группы с манифестацией СД1 в возрасте более 7 лет были старше, как следствие, среди них чаще встречались дети подросткового возраста. Хорошо известно, что подростковый возраст является самостоятельным фактором риска формирования сосудистых осложнений СД1. С одной стороны, это происходит из-за ухудшения гликемического контроля вследствие сочетания таких факторов, как физиологическая инсулинорезистентность, влияние половых гормонов, рост мышечной массы тела, приводящий к увеличению потребности в инсулине, психосоциальные и поведенческие изменения, которые приводят к снижению приверженности к лечению в сочетании со снижением физической активности [15, 16]. Помимо этого, само по себе половое созревание увеличивает риск развития диабетических осложнений, независимо от уровня гликемического контроля. Имеющиеся данные свидетельствуют о повышенном риске сосудистых осложнений у детей с манифестацией СД1 в пубертатном возрасте по сравнению с постпубертатной манифестацией. Этот повышенный риск объясняется влиянием инсулинорезистентности в период полового созревания, изменениями в уровне гормон роста (ГР)/инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), андрогенами и большей жировой массой, наблюдаемым в подростковом возрасте [17].

Таким образом, учитывая очевидное влияние возраста на риск формирования осложнений СД1, нами был проведен регрессионный анализ взаимосвязи осложнений и сопутствующих состояний с возрастом манифестации СД1 с поправкой на текущий возраст. По результатам проведенного анализа была установлена прямая зависимость между манифестацией СД1 в дошкольном возрасте и ретинопатией ($\beta=4,95$), МАУ ($\beta=2,64$) и задержкой роста (SDS роста менее 2) ($\beta=1,22$). В то же время снижение рСКФ менее 75 мл/мин 1,73 м² наоборот было связано с более старшим возрастом постановки диагноза. И напротив, ни одно из исследуемых сопутствующих состояний не было связано с возрастом манифестации СД1 или возрастом детей.

Очевидно, что длительность СД1 и подростковый возраст являются важнейшими факторами, определяющими формирование осложнений заболевания, в то же время роль возраста манифестации может быть неочевидной из-за заметно большей длительности СД1 у детей, заболевших в дошкольном возрасте, что «скрывает» собой влияние возраста при постановке диагноза.

Проблема длительных последствий раннего заболевания СД1 в последнее время привлекает больше внимания, благодаря данным полученным при анализе больших регистров. Эти данные указывают на значительное сокращение ожидаемой продолжительности жизни и кратный рост сердечно-сосудистой заболеваемости при более ранней диагностике СД1. Так, при манифестации заболевания в возрасте до 10 лет, по сравнению со здоровыми сверстниками, у пациентов с СД1 общая смертность выше в 4 раза, в т.ч. сердечно-сосудистая — в 7 раз, от инфарктов и инсультов — в 11 раз, от ишемической болезни сердца или инфаркта миокарда — в 30 раз, что в целом в 5 раз выше при диагностике СД1 в возрасте 26–30 лет [1]. Это указывает на наличие механизмов формирования и прогрессирования осложнений, связанных с возрастом манифестации.

Точные причины, определяющие дополнительный риск осложнений при манифестации СД1 в более раннем возрасте, не установлены и могут включать в себя общую гликемическую нагрузку, включая вариабельность гликемии и гипогликемию, различие в патогенетических и аутоиммунных механизмах СД1, возрастные особенности ведения детей с СД1 и др.

Вследствие неустойчивой повседневной деятельности (питание, двигательная активность, сон и пр.) дошкольный возраст характеризуется более выраженными колебаниями показателей глюкозы — вариабельностью гликемии, что проявляется более частыми эпизодами гипогликемии и повышенным риском тяжелой гипогликемии. При этом вариабельность гликемии и гипогликемии могут быть самостоятельными факторами риска осложнений, приводя к повышенным уровням окислительного стресса [18, 19].

Более ранние рекомендации по терапии СД1 у детей включали в себя более высокие гликемические цели (HbA_{1c} и показатели глюкозы) для детей в более младшем возрасте [20], что было обусловлено предполагаемым высоким риском тяжелой гипогликемии и ее последствий для маленьких детей при низких уровнях HbA_{1c} . Однако за последние годы благодаря интенсивному внедрению технологий данная взаимосвязь становится неочевидной и более практически не прослеживается [21, 22]. Установление единых, более низких целевых показателей HbA_{1c} для всех детей с СД1 может способствовать снижению риска осложнений, что будет понято спустя время, необходимое для оценки.

Задержка роста может быть результатом длительно-го дефицита инсулина или задержкой наступления пубертата в группе с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте, что связано с общим гликемическим контролем. Нарушение роста может объясняться изменениями в оси ГР/ИФР-1 с более низкими уровнями ИФР-1 и повышенными уровнями ИФР-1 связывающего белка, наблюдаемыми из-за снижения концентрации инсулина в портальной вене [23]. Учитывая дизайн исследования,

неизвестно, насколько эти изменения будут стойкими, и имеются данные, что даже при нарушении роста в подростковом возрасте во взрослом возрасте рост обычно нормальный [23].

Наиболее частыми из ассоциированных с СД1 аутоиммунных заболеваний являются аутоиммунные болезни щитовидной железы, в первую очередь АИТ. Распространенность антитиреоидных аутоантител у детей в дебюте СД1 составляет около 20% и увеличивается с возрастом [24]. Показано, что сочетание СД1 с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы ассоциировано с женским полом и более поздним возрастом манифестации СД1 [25]. В нашем исследовании у детей с манифестацией СД1 в дошкольном возрасте отмечалась тенденция к меньшей распространенности АИТ, однако статистической значимости данная тенденция не имела.

Целиакия, как клиническая, так и носительство аутоантител, у пациентов с СД1 наблюдается значимо чаще, чем в общей популяции. Предыдущие исследования не выявили явных различий в распространенности целиакии среди пациентов с СД1 в зависимости от возраста, пола и уровня HbA_{1c} , отмечено лишь некоторое снижение распространенности целиакии у взрослых по сравнению с детьми [26]. Эти данные соотносятся и с результатами нашего исследования.

Полученные нами данные указывают на важное значение манифестации СД1 в дошкольном возрасте как независимого фактора риска сосудистых осложнений у детей и замедления линейного роста. Несмотря на то, что точные причины на сегодняшний день не вполне понятны, эти данные диктуют необходимость в более тщательном и строгом контроле СД1 у маленьких детей, начиная с самого начала заболевания. Учитывая ее значение, большая роль в контроле диабета у детей дошкольного возраста должна отводиться использованию современных технологий, включая непрерывный мониторинг глюкозы и помповую терапию [6, 13, 27–30]. Распространенность же сопутствующих аутоиммунных заболеваний значимо не различается у детей с разным возрастом манифестации СД1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Лаптев Д.Н. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Еремина И.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание и редактирование текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Гончарова Н.А., Федоринин А.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание текста, получение, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477-486. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31506-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31506-X)
2. Sundberg F, deBeaufort C, Krogvold L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Managing diabetes in preschoolers. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1496-1511. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13427>
3. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015;313(1):45-53. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16107>
4. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(5):1370-1379. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-1517>
5. Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group, Gubitosi-Klug RA, Sun W, et al. Effects of Prior Intensive Insulin Therapy and Risk Factors on Patient-Reported Visual Function Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(2):137-145. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.4606>
6. Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, et al. The T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4383-4389. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1561>
7. Gregory JW, Cameron FJ, Joshi K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):857-871. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13408>
8. Fröhlich-Reiterer E, Elbarbary NS, Simmons K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1451-1467. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13445>
9. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-637. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287>
10. Pottel H, Dubourg L, Goffin K, Delanaye P. Alternatives for the Bedside Schwartz Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(1):57-66. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.10.002>
11. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods*. 2020;17(3):261-272. doi: <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>
12. Cameron FJ, Garvey K, Hood KK, Acerini CL, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:250-261. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12702>
13. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):66-72. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384>
14. Inshaw JRJ, Cutler AJ, Crouch DJM, Wicker LS, Todd JA. Genetic Variants Predisposing Most Strongly to Type 1 Diabetes Diagnosed Under Age 7 Years Lie Near Candidate Genes That Function in the Immune System and in Pancreatic β -Cells. *Diabetes Care*. 2020;43(1):169-177. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0803>
15. Rausch JR, Hood KK, Delamater A, et al. Changes in treatment adherence and glycemic control during the transition to adolescence in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1219-1224. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-2163>
16. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin Resistance of Puberty. *Curr Diab Rep*. 2016;16(7):64. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0751-5>
17. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child*. 2014;99(8):738-743. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304237>
18. Monnier L, Wojtusciszyn A, Molinari N, Colette C, Renard E, Owens D. Respective Contributions of Glycemic Variability and Mean Daily Glucose as Predictors of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: Are They Equivalent? *Diabetes Care*. 2020;43(4):821-827. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1549>
19. Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care*. 2015;38(8):1610-1614. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-2898>
20. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Сахарный диабет. — 2010. — Т. 13. — №5. — С. 1-8. [Dedov II, Peterkova VA, Kuraeva TL. Rossiyskiy konsensus po terapii sakharnogo diabeta u detey i podrostkov. *Diabetes mellitus*. 2010;13(5):1-8. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6048>
21. Haynes A, Hermann JM, Miller KM, et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(7):643-650. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12477>
22. Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, et al. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008-2012: association with hemoglobin A1c and treatment modality. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000377. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2016-000377>
23. Mitchell DM. Growth in patients with type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):67-72. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000310>
24. Kawasaki E. Anti-Islet Autoantibodies in Type 1 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10012. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241210012>
25. Horie I, Kawasaki E, Ando T, et al. Clinical and genetic characteristics of autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):E1043-E1050. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3109>
26. Mohammedsaeed WM, Alghamdi ZJ. Autoimmune diseases and their prevalence in Saudi Arabian patients with type 1 diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2023;44(8):751-760. doi: <https://doi.org/10.15537/smj.2023.44.8.20230240>
27. Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, et al. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(8):564-572. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12121>
28. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Демина Е.С., и др. Результаты клинической апробации системы FreeStyle Libre у детей с сахарным диабетом 1 типа: улучшение гликемического контроля в сочетании со снижением риска тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза // Проблемы Эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 86-92. [Laptev DN, Bezlepikina OB, Demina ES, et al. Evaluation of FreeStyle Libre in pediatric T1DM: improved glycemic control, reduction in diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):86-92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12877>
29. Лаптев Д.Н., Переверзева С.В., Емельянов А.О., Петеркова В.А. Мониторинг применения помповой инсулинотерапии у детей, подростков и молодых пациентов с сахарным диабетом 1 типа в Российской Федерации // Проблемы Эндокринологии. — 2018. — Т. 64. — №2. — С. 85-92. [Laptev DN, Pereverzeva SV, Emelyanov AO, Peterkova VA. Monitoring of insulin pump therapy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(2):85-92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl8756>
30. Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Медведева Е.Д., Переверзева С.В., Петеркова В.А. Длительный гликемический контроль и факторы, ассоциированные с ответом на помповую инсулинотерапию у детей // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 122-132. [Laptev DN, Emelyanov AO, Medvedeva ED, Pereverzeva SV, Peterkova VA. Long-term glycemic control and factors, associated with response to pump insulin therapy in children. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):122-132. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12530>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; e-library SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Еремина Ирина Александровна, к.м.н. [Irina A. Eremina, 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
Гончарова Наталья Андреевна [Natalia A. Goncharova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9765-868X>; eLibrary SPIN 7768-2745; e-mail: nata.goncharova.9595@mail.ru
Федоринин Артем Альбертович [Artem A. Fedorinin, MD, clinical resident]; Researcher ID: rid97643, Scopus Author ID: 57224524155; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-0974>; e-mail: artem_fedor@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Еремина И.А., Гончарова Н.А., Федоринин А.А. Частота и характеристика осложнений и сопутствующих заболеваний у детей с сахарным диабетом 1 типа, заболевших в дошкольном возрасте // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №5. — С. 416-423. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13136>

TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Eremina IA, Goncharova NA, Fedorinin AA. Frequency and characteristics of complications and concomitant diseases in children with type 1 diabetes mellitus who fell ill in preschool age. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(5):416-423. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13136>

ДЕИНТЕНСИФИКАЦИЯ БАЗИС-БОЛЮСНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ПУТЕМ ПЕРЕВОДА НА ФИКСИРОВАННУЮ КОМБИНАЦИЮ ИНСУЛИН ГЛАРГИН/ЛИКСИСЕНАТИД У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© В.В. Климонтов^{1,2*}, С.А. Яковлева^{1,2}, Е.А. Королева¹, Д.М. Булумбаева¹, К.Р. Мавлянова¹, К. Раисинежад²

¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск

²Новосибирский государственный национальный исследовательский университет, Новосибирск

ОБОСНОВАНИЕ. Деинтенсификация базис-болюсной инсулинотерапии (ББИТ) с упрощением режима лечения является возможной и необходимой терапевтической стратегией для ряда пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Одним из вариантов деинтенсификации является переход на фиксированную комбинацию инсулин гларгин/ликсисенатид (иГларЛикси).

ЦЕЛЬ. Определить эффективность и безопасность деинтенсификации ББИТ у госпитализированных больных СД2 путем перевода на иГларЛикси под контролем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Дизайн: одноцентровое сравнительное наблюдательное исследование в реальной клинической практике. Включено 283 пациента с СД2, получающих ББИТ. У 118 больных проведена деинтенсификация ББИТ по клиническим показаниям под контролем НМГ, 165 больных продолжали получать ББИТ. 30 пациентов обследованы повторно спустя год после деинтенсификации. Оценивали время в целевом диапазоне (TIR), время в диапазоне выше целевого (TAR), время в диапазоне ниже целевого (TBR), а также коэффициент вариабельности (CV), среднюю амплитуду колебаний глюкозы (MAGE), индекс лабильности (LI) и скорость изменения уровня глюкозы (MAG). Эндогенную секрецию инсулина оценивали по уровню С-пептида натощак и через 2 часа после еды. Расчетную скорость утилизации глюкозы (pСУГ) использовали как меру чувствительности к инсулину.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Группы были сопоставимы по возрасту, длительности СД, уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и pСУГ. Индекс массы тела (ИМТ) и уровень С-пептида были выше, а длительность инсулинотерапии и исходная суточная доза инсулина (СДИ) — ниже у пациентов группы деинтенсификации (все $p \leq 0,0004$). В ходе деинтенсификации СДИ была снижена (с 64 до 30 Ед/сут, $p < 0,001$). Достигнутые значения TIR и TBR не различались у пациентов двух групп. У пациентов на иГларЛикси TAR L2 ($> 13,9$ ммоль/л), CV, MAGE и MAG были ниже (все $p < 0,05$). В многофакторном регрессионном анализе ИМТ, СДИ и С-пептид натощак были ассоциированы с успешной деинтенсификацией. В ROC-анализе наилучшим предиктором оказался С-пептид натощак с точкой отсечения 0,92 нг/мл. Через год после деинтенсификации лечения наблюдалось снижение уровня HbA_{1c} ($-0,5\%$, $p = 0,001$) и массы тела (-2 кг, $p = 0,003$), и повышение постпрандиального уровня С-пептида ($p = 0,029$) без изменений pСУГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Переход на иГларЛикси является эффективной терапевтической опцией для больных СД2 с нормальным уровнем С-пептида, нуждающихся в деинтенсификации ББИТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; базис-болюсная инсулинотерапия; деинтенсификация; глюкагоноподобный пептид-1; иГларЛикси; непрерывный мониторинг глюкозы; вариабельность уровня глюкозы.

DEINTENSIFICATION OF BASAL-BOLUS INSULIN THERAPY BY SWITCHING TO A FIXED-RATIO COMBINATION OF INSULIN GLARGINE AND LIXISENATIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

© Vadim V. Klimontov^{1,2*}, Sophia A. Yakovleva^{1,2}, Elena A. Koroleva¹, Dinara M. Bulumbaeva¹, Kamilla R. Mavlianova¹, Karsa Raeisinezhad²

¹Research 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

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Deintensification of basal-bolus insulin therapy (BBIT) with simplification of the treatment regimen is a possible and necessary therapeutic strategy for some patients with type 2 diabetes (T2D). One of the options for deintensification is the transition to fixed combination of insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi).

AIM: To determine the efficacy and safety of deintensification of BBIT in hospitalized patients with T2D by switching to iGlarLixi under continuous glucose monitoring (CGM).



MATERIALS AND METHODS: Design: single-center, comparative, observational study in real-world settings. A total of 283 T2D patients on BBIT were included, 118 subjects underwent BBIT deintensification under CGM control according to clinical indications, 165 patients continued BBIT. Thirty patients were re-examined one year after deintensification. Time In target Range (TIR), Time Above Range (TAR), Time Below Range (TBR), as well as Coefficient of Variation (CV), Mean Amplitude of Glycemic Excursions (MAGE), Lability Index (LI), and Mean Absolute Glucose rate of change (MAG) were estimated. Endogenous insulin secretion was assessed by fasting and 2-hour postprandial C-peptide levels. The estimated glucose disposal rate (eGDR) was used as a measure of insulin sensitivity.

RESULTS: The groups were similar in age, diabetes duration, glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and eGDR. Body mass index (BMI) and C-peptide levels were higher, while the duration of insulin therapy and initial daily insulin dose (DID) were lower in patients of the deintensification group (all $p \leq 0.0004$). During deintensification, DID was reduced (from 64 to 30 U/day, $p < 0.001$). The achieved TIR and TBR values did not differ in two groups. In patients on iGlarLixi, TAR L2 (>13.9 mmol/L), CV, MAGE and MAG were lower (all $p < 0.05$). In multivariate regression analysis, BMI, DID and fasting C-peptide were associated with successful deintensification. In ROC analysis, fasting C-peptide was the best predictor with a cut-off point of 0.92 ng/mL. One year after the treatment deintensification, there was a decrease in HbA_{1c} (-0.5% , $p = 0.001$) and body weight (-0.8 kg, $p = 0.003$) and an increase in postprandial C-peptide levels ($p = 0.029$) without changes in eGDR.

CONCLUSION: Switching to iGlarLixie is an effective therapeutic option for patients with T2D with normal C-peptide levels who require deintensification of BBIT.

KEYWORDS: type 2 diabetes; basal-bolus insulin therapy; deintensification; glucagon-like peptide-1; iGlarLixi; continuous glucose monitoring; glucose variability.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — хроническое прогрессирующее заболевание, течение которого нередко требует интенсификации лечения, вплоть до базис-болюсной инсулинотерапии (ББИТ). Последняя, однако, сопряжена с целым рядом ограничений: повышением риска гипогликемии, прибавкой массы тела, многократными инъекциями инсулина, необходимостью частого самоконтроля уровня глюкозы [1]. У пожилых пациентов интенсивный контроль гликемии нередко сопровождается ятрогенными осложнениями, нивелирующими потенциальную пользу [2, 3]. Актуальные клинические рекомендации подчеркивают принцип индивидуализации терапевтических целей и допускают более высокие уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) для пациентов высокого риска [4]. В связи с этим возрастает значение стратегии деинтенсификации инсулинотерапии, предусматривающей упрощение схем введения инсулина либо снижение доз инсулина с сохранением приемлемого качества гликемического контроля.

За последние годы сформировались новые терапевтические подходы, позволяющие безопасно снижать интенсивность фармакологического вмешательства при СД2. В практику внедрены высокоэффективные классы препаратов — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), а также фиксированные комбинации инсулина с арГПП-1, которые обеспечивают достижение целевых значений HbA_{1c} при меньшей потребности в экзогенном инсулине [1]. Наибольшие успехи в стратегии деинтенсификации связаны с использованием арГПП-1. В отличие от инсулина, арГПП-1 способствует снижению массы тела, одновременно минимизируя риск гипогликемических эпизодов за счет глюкозозависимого механизма действия. По обобщенным данным, деинтенсификация ББИТ с переводом на комбинации базального инсулина и арГПП-1 у пациентов с СД2 приводит к улучшению гликемического контроля, снижению потребности в инсулине, уменьшению числа инъекций и повышению удовлетворенности лечением [5]. Кроме

того, перевод пациентов СД2 с ББИТ на комбинацию базального инсулина с арГПП-1 может уменьшать вариабельность гликемии (ВГ) [6]. Последняя рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, ассоциированный с гипогликемией и сердечно-сосудистыми осложнениями СД [7, 8].

Широкое применение получила фиксированная комбинация базального аналога инсулина гларгин 100 Ед/мл и арГПП-1 ликсисенатида (игларЛикси), обеспечивающая эффективный контроль гликемии без набора массы тела и увеличения риска гипогликемии у больных СД2 [9]. Согласно результатам исследования IDEAL (Insulin therapy DE-intensification with iglarLixi), лечение больных СД2 игларЛикси позволяет достичь целевых показателей гликемии при одновременном снижении массы тела, суточной дозы инсулина (СДИ) и количества ежедневных инъекций в сравнении с ББИТ. С помощью непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) показано увеличение времени в целевом диапазоне на фоне игларЛикси [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить эффективность и безопасность деинтенсификации ББИТ у госпитализированных больных СД2 путем перевода на игларЛикси под контролем НМГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проведено на базе отделения эндокринологии клиники НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (федеральное учреждение третьего уровня). Анализировались пациенты, получавшие лечение в период с февраля 2019 по декабрь 2024 гг.

Изучаемые популяции

В исследовании участвовали пациенты с СД2 на ББИТ, получавшие плановую специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «Эндокринология».

Критерии включения: возраст старше 18 лет; установленный диагноз «СД2»; ББИТ в режиме многократных ежедневных инъекций в сочетании или без сочетания с другими сахароснижающими препаратами.

Критерии исключения: беременность, лактация; острая метаболическая декомпенсация (кетоацидоз, гиперосмолярный гипергликемический синдром, лактацидоз); 4–5 стадия хронической болезни почек (ХБП); острые инфекции, интоксикации, оперативные вмешательства в момент исследования, документированный панкреатит в анамнезе.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка сформирована сплошным методом на основе вышеизложенных критериев включения и исключения.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое сравнительное наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики.

Участники исследования разделены на 2 группы: 1) пациенты, у которых продолжена ББИТ с коррекцией (при необходимости) доз инсулина; 2) пациенты, которым по решению лечащего врача проведена деинтенсификация инсулинотерапии с переводом на инъекции иГларЛикси (Соликва СолоСтар®, Санофи). Деинтенсификация рассматривалась в следующих ситуациях: 1) два или более эпизодов тяжелой гипогликемии в течение последнего года или один эпизод на фоне нарушенного распознавания гипогликемии (≥ 4 балла по шкале Clarke); 2) повторные эпизоды гипогликемии (с клиническими симптомами или без) в течение последних двух недель; 3) фактический уровень HbA_{1c} ниже индивидуального целевого; 4) прогрессирующая прибавка массы тела на фоне ББИТ; 5) низкая приверженность пациента рекомендациям (неадекватный самоконтроль, отсутствие подсчета углеводов, частые пропуски инъекций инсулина и др.); 6) высокий риск гипогликемии на фоне тяжелой сердечно-сосудистой патологии в пожилом и старческом возрасте; 7) улучшение состояния после острого сопутствующего заболевания, потребовавшего временной интенсификации сахароснижающей терапии. Стартовую дозу иГларЛикси рассчитывали с учетом предшествующей дозы и вида базального инсулина, в соответствии с инструкцией к препарату.

Эффективность и безопасность лечения оценивали с использованием НМГ у всех пациентов. Анализ данных НМГ включал расчет параметров времени в диапазонах и параметров ВГ. Часть пациентов, переведенных на иГларЛикси, обследованы повторно через год, во время следующей плановой госпитализации.

Методы

Пациентам проведено клиническое обследование в соответствии с актуальной версией «Алгоритмов оказания специализированной медицинской помощи больным СД» [4]. Способность к распознаванию симптомов гипогликемии определяли по методу Clarke [11]. Уровень гликированного гемоглобина A_{1c} определяли на биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США).

Для оценки эндогенной секреции инсулина определяли уровень С-пептида в сыворотке крови, взятой натощак и через 2 часа после завтрака, методом хемилюминесцентного твердофазного анализа на иммунологическом анализаторе Immulite 2000 XPi (Siemens Healthineers, Германия). Оценку чувствительности к инсулину проводили на основании расчетной скорости утилизации глюкозы (pCUG) [12].

НМГ проводили с помощью систем MiniMed Paradigm Real-Time MMT-722 и MiniMed 720G MMT (Медтроник, США). Средняя длительность НМГ составила 5 дней. Анализировали следующие параметры: время в целевом диапазоне (TIR, Time In Range, 3,9–10 ммоль/л), время в диапазоне выше целевого, уровни 1 и 2 (TAR, Time Above Range: TAR L-1 10–13,9 ммоль/л; TAR L-2 $>13,9$ ммоль/л), время в диапазоне ниже целевого, уровни 1 и 2 (TBR, Time Below Range: TBR L-1 3,0–3,9 ммоль/л; TBR L-2 $<3,0$ ммоль/л) [13]. Рассчитывали следующие параметры ВГ: коэффициент вариабельности (CV, Coefficient of Variation), средняя амплитуда колебаний уровня глюкозы (MAGE, Mean Amplitude of Glycemic Excursions), индекс лабильности (LI, Lability Index), средняя скорость изменения уровня глюкозы (MAG, Mean Absolute Glucose rate of change). В ряду данных параметров CV является мерой дисперсии значений глюкозы, MAGE отражает амплитуду колебаний, LI и MAG отражают скорость изменений уровня глюкозы [14]. Для расчета параметров времени в диапазонах и ВГ использовали программу экспертного анализа данных НМГ CGMEX (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021616872 от 16.04.2021 г.).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8 (Insight Partners, США). Распределение признаков проверено с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Большинство анализируемых признаков не соответствовали закону нормального распределения. Количественные данные были выражены в виде медиан, 25-го и 75-го перцентилей. Межгрупповые различия по количественному признаку оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для изучения динамики изменений признака использовали ранговый тест Вилкоксона для парных сравнений. Для выявления факторов, ассоциированных с возможностью деинтенсификации ББИТ, проводили многофакторный регрессионный анализ. Для определения пороговых значений предикторов использовали ROC-анализ.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено этическим комитетом НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол №172 от 28.04.2022). Все пациенты подписали информированное согласие для участия в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследование включены 283 пациента с СД2, 92 мужчины и 191 женщина, в возрасте от 18 до 87 лет, получавшие ББИТ до госпитализации. Во время стационарного лечения часть пациентов продолжила получать

ББИТ (группа 1, n=165), другая часть по решению лечащего врача была переведена на терапию иГларЛикси (группа 2, n=118).

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, уровню HbA_{1c} , отношению «окружность талии/окружность бедер» (ОТ/ОБ), показателям липидного обмена, расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) и pСУГ (табл. 1). ИМТ и уровень С-пептида был выше, а длительность инсулинотерапии и СДИ — ниже у пациентов группы 2. Распространенность артериальной гипертензии, хронической болезни почек (ХБП), нейропатии, макроангиопатии нижних конечностей, синдрома диабетической стопы, ишемической болезни сердца не различалась между группами (все $p>0,05$).

Пациенты группы 1 получали инсулин NPH (n=28) или аналоги инсулина: гларгин 100 Ед/мл (n=43), гларгин 300 Ед/мл (n=65), детемир (n=5), деглудек (n=24), в комбинации с инсулином короткого действия (n=39) или короткодействующими аналогами инсулина (аспарт, лизпро, глулизин, n=126). Кроме инсулина, применялся метформин (n=148), иНГЛТ-2 (n=148).

Пациенты группы 2 до перевода на иГларЛикси получали инсулин NPH (n=20), гларгин 100 Ед/мл (n=64), гларгин 300 Ед/мл (n=17), детемир (n=4) или деглудек (n=13) в комбинации с инсулином короткого действия (n=22) или аналогами инсулина (аспарт, лизпро, глулизин, n=96). В группе 2 терапия включала метформин (n=108), иНГЛТ-2 (n=86).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа на разных режимах инсулинотерапии

Параметр	Группы пациентов		P
	1 (ББИТ) N=165	2 (иГларЛикси) N=118	
Возраст, годы	66 [60; 72]	67 [59; 72]	0,927
Длительность СД, годы	19,5 [13; 24]	18 [13; 23]	0,203
Длительность инсулинотерапии, годы	11 [6,5; 17]	9 [4; 14]	0,0002
ИМТ, кг/м ²	32,3 [28,9; 36,6]	33,6 [30,1; 39,1]	0,026
ОТ/ОБ	0,99 [0,93; 1,06]	1,01 [0,94; 1,07]	0,382
СДИ, Ед	74 [58; 98]	64 [49,3; 83,5]	0,0004
СДИ, Ед/кг	0,84 [0,65; 1,05]	0,67 [0,54; 0,90]	<0,0001
HbA_{1c} , %	8,88 [7,90; 9,95]	8,52 [7,51; 9,79]	0,098
Холестерин, ммоль/л	4,72 [3,88; 5,69]	5 [3,91; 6,12]	0,159
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,12 [2,36; 3,88]	3,28 [2,53; 4,11]	0,091
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,18 [0,98; 1,36]	1,17 [1,01; 1,32]	0,618
Триглицериды, ммоль/л	1,84 [1,35; 2,71]	1,99 [1,45; 2,82]	0,192
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	65 [50; 79]	63 [48; 80]	0,559
pСУГ, мг/кг/мин	3,13 [2,02; 4,47]	3,19 [1,92; 4,09]	0,336
С-пептид натощак, нг/мл	0,82 [0,16; 1,94]	1,43 [0,92; 2,31]	<0,0001
С-пептид через 2 ч. после еды, нг/мл	1,07 [0,32; 2,56]	2,78 [1,7; 4,27]	<0,0001

Примечания: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин A_{1c} ; ББИТ — базис-болюсная инсулинотерапия; ИМТ — индекс массы тела; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ОТ/ОБ — отношение окружность талии/окружность бедер; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; pСУГ — расчетная скорость утилизации глюкозы; СД — сахарный диабет; СДИ — суточная доза инсулина.

Таблица 2. Параметры непрерывного мониторинга глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на разных режимах инсулинотерапии

Параметр	Группы пациентов		Р
	1 (ББИТ) N=165	2 (иГларЛикси) N=118	
Среднесуточный уровень глюкозы, ммоль/л	7,77 [7,10; 8,66]	7,88 [6,94; 9,10]	0,730
TIR, %	85 [72,2; 92,8]	84,4 [70,4; 95,8]	0,727
TAR L-1, %	14,1 [6,3; 24,6]	13,8 [2,1; 29,5]	0,620
TAR L-2, %	0,3 [0; 2,6]	0 [0; 0,75]	0,045
TBR L-1, %	0 [0; 0,7]	0 [0; 0,45]	0,115
TBR L-2, %	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,155
CV, %	22,8 [19,3; 26,7]	19,4 [15,8; 22,6]	<0,0001
MAGE, ммоль/л	3,05 [2,40; 3,93]	2,11 [1,68; 2,73]	<0,0001
MAG, ммоль/л/ч	1,45 [1,22; 1,78]	1,32 [1,10; 1,55]	0,017
LI, (ммоль/л) ² /час	1,94 [0,94; 3,17]	1,02 [0,71; 1,55]	<0,0001

Примечания: TIR — время в целевом диапазоне (3,9–10 ммоль/л); TAR — время в диапазоне выше целевого (L-1 10–13,9 ммоль/л; L-2 >13,9 ммоль/л); TBR — время в диапазоне ниже целевого (L-1 3,0–3,9 ммоль/л; L-2 <3,0 ммоль/л); CV — коэффициент вариальности; MAGE — средняя амплитуда колебаний уровня глюкозы; LI — индекс лабильности; MAG — средняя скорость изменения уровня глюкозы.

Доза инсулина

В группе ББИТ наблюдалось снижение СДИ в 1,16 раза ($p=0,0003$), при нормировании на массу тела — в 1,16 раза ($p=0,0004$). В группе иГларЛикси СДИ была снижена в среднем в 2,13 раза в сравнении с таковой при поступлении ($p<0,0001$). На момент выписки СДИ у пациентов, переведенных на иГларЛикси, была меньше в 2,5 раза в сравнении с пациентами на ББИТ ($p<0,0001$). После нормирования на массу тела СДИ в группе иГларЛикси уменьшилась в 2,3 раза по сравнению с входящими данными ($p<0,0001$) и оказалась в 3,2 раза ниже, чем в группе 1 на момент выписки ($p<0,0001$).

Данные НМГ

Достигнутые значения TIR и среднесуточной гликемии не отличались у пациентов двух групп (табл. 2). При этом у пациентов, остававшихся на ББИТ, доля TAR-L2 была значимо больше, чем у получавших иГларЛикси. Показатели TBR-L1 и TBR-L2 не различались между группами и оставались на нулевых либо минимальных значениях. У больных на иГларЛикси были достигнуты меньшие значения параметров ВГ: CV, MAGE и MAG по сравнению с таковыми у пациентов на ББИТ.

Факторы, ассоциированные с возможностью деинтенсификации ББИТ

С целью верификации факторов, обуславливающих возможность деинтенсификации ББИТ, был проведен

многофакторный регрессионный анализ. В качестве независимых переменных в модель включали: длительность СД (от момента постановки диагноза), ИМТ, СДИ в абсолютных значениях и пересчитанную на массу тела, уровень HbA_{1c}, а также концентрации С-пептида натощак и после приема пищи. Зависимой переменной являлась деинтенсификация с достижением индивидуальных целевых значений TIR. Наиболее значимыми предикторами успешной деинтенсификации оказались: ИМТ, СДИ и концентрация С-пептида натощак ($\beta=0,0107$, $p=0,026$; $\beta=-0,0039$, $p=0,036$; $\beta=0,1272$, $p<0,0001$ соответственно; $R^2=0,1443$; $p<0,0001$).

Для определения пороговых значений статистически значимых показателей (ИМТ, СДИ, базальный и стимулированный С-пептид) в контексте перехода на иГларЛикси был выполнен ROC-анализ (рис. 1). Для базального С-пептида площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,70 (95% ДИ 0,65–0,75), что свидетельствует об умеренной дискриминационной способности, точка разделения оказалась равна 0,92 нг/мл (чувствительность — 76%, специфичность — 60%). Для ИМТ и СДИ AUC составила 0,57 (95% ДИ 0,51–0,63) и 0,61 (95% ДИ 0,55–0,66) соответственно, что указывает на меньшую точность данных параметров как предикторов деинтенсификации.

Отдаленные результаты деинтенсификации ББИТ

Отдаленные результаты деинтенсификации лечения представлены в табл. 3. В течение года СДИ иГларЛикси в среднем увеличилась на 4 Ед (0–20 Ед, $p=0,003$). Двум

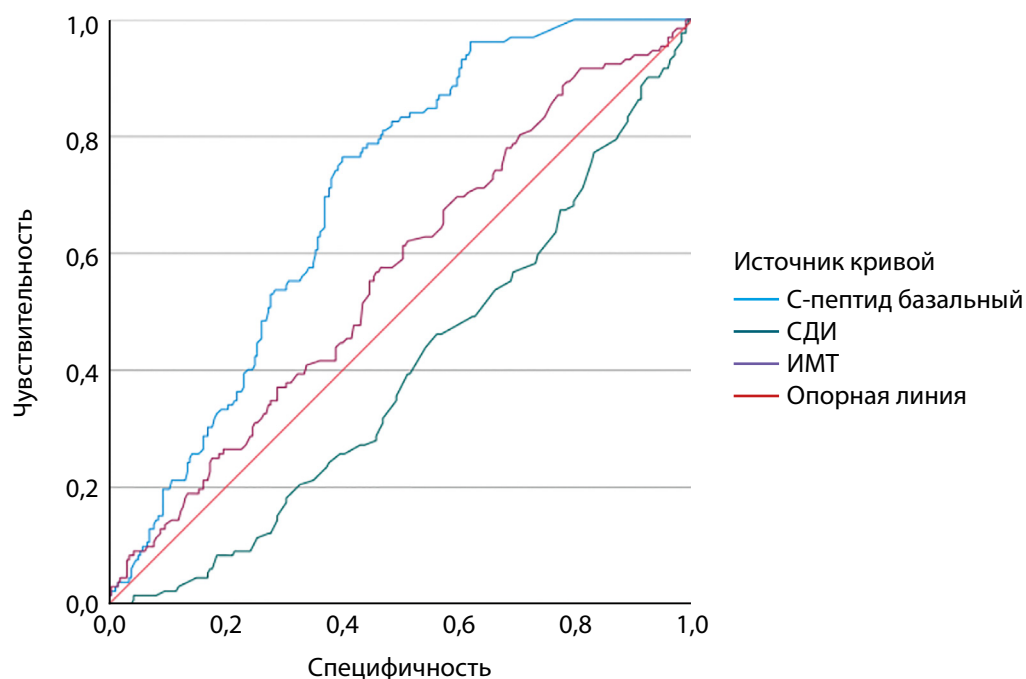


Рисунок 1. Взаимосвязь деинтенсификации базис-болюсной инсулинотерапии с индексом массы тела, суточной дозой инсулина, концентрацией С-пептида натощак у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (ROC-анализ).

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; СДИ — суточная доза инсулина.

пациентам потребовалось снижение дозы. При этом средняя СДИ, отнесенная на кг массы тела, снизилась на 0,08 Ед/кг ($p < 0,0001$). Масса тела уменьшилась в среднем на 2 кг (диапазон от 1 до 7 кг, $p = 0,003$). При этом соотношение ОТ/ОБ значимо не изменилось. Уровень HbA_{1c} в среднем снизился на 0,5% от исходного (диапазон от 0 до -3%, $p = 0,001$). Базальный уровень С-пептида увеличился, однако изменение не достигло статистической значимости ($p = 0,14$). При этом уровень постпрандиального С-пептида увеличился значимо, в среднем в 2,5 раза ($p = 0,029$).

Нежелательные явления

У 36 (31%) пациентов, переведенных на фиксированную комбинацию иГларЛикси, наблюдались нежелательные явления в виде тошноты, слабости или головокружения. У двух пациентов зарегистрированы эпизоды рвоты. Указанные симптомы полностью регрессировали в течение трех суток. У одного пациента наблюдалась стойкая гипергликемия более 15 ммоль/л, потребовавшая отмены препарата с повторным назначением ББИТ. У данного пациента зафиксировано низкое значение С-пептида натощак (0,23 нг/мл). В большинстве случаев

Таблица 3. Отдаленные результаты деинтенсификации базис-болюсной инсулинотерапии с переводом на иГларЛикси у больных сахарным диабетом 2 типа

Параметр	Фаза исследования		Р
	До деинтенсификации	Через год после деинтенсификации	
Масса тела, кг	86,0 [78,0; 99,5]	85,0 [77,5; 92,5]	0,003
ОТ/ОБ	0,99 [0,91; 1,05]	0,99 [0,99; 1,04]	0,387
HbA_{1c} , %	8,49 [7,69; 9,92]	8,09 [7,33; 8,70]	0,001
С-пептид натощак, нг/мл	0,48 [0,26; 1,39]	0,73 [0,37; 1,50]	0,143
С-пептид после еды, нг/мл	1,11 [0,47; 2,42]	2,80 [1,29; 5,23]	0,029
рСУГ, мг/кг/мин	3,65 [2,65; 4,50]	3,64 [2,81; 4,47]	0,363

Примечания: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин A_{1c} ; ОТ/ОБ — отношение окружность талии/окружность бедер; рСУГ — расчетная скорость утилизации глюкозы; СДИ — суточная доза инсулина.

нежелательные явления не соответствовали критериям тяжелой нежелательной реакции, носили преходящий характер и не требовали отмены препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

В исследование включены больные СД2 на ББИТ, проходившие плановое стационарное лечение в специализированном эндокринологическом отделении. Выборка в целом репрезентативна популяции пациентов с СД2 на ББИТ, с учетом некоторых ограничений, обусловленных критериями включения и исключения данного исследования.

Сопоставление с другими публикациями

Одним из современных подходов к деинтенсификации инсулинотерапии при СД2 является замена ББИТ на фиксированную комбинацию базального инсулина с арГПП-1. В нашем исследовании мы оценили эффективность и безопасность деинтенсификации ББИТ у больных СД2 путем перехода на фиксированную комбинацию иГларЛикси во время стационарного лечения. У больных, переведенных на иГларЛикси, достигнуты сопоставимые значения TIR (по данным НМГ) и более низкая ВГ (по индексам CV, MAGE, MAG и LI), по сравнению с пациентами, у которых была продолжена ББИТ, при значительном снижении СДИ.

Полученные результаты в целом подтверждают данные литературы. В рандомизированном исследовании BEYOND перевод пациентов с режима многократных инъекций инсулина на одну ежедневную инъекцию иГларЛикси обеспечил сопоставимое снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с продолжением ББИТ в течение 6 месяцев, подтвердив возможность упрощения ББИТ без потери эффективности [15]. В рандомизированных исследованиях LixiLan-O и LixiLan-L зафиксировано снижение индексов ВГ (в частности CV, MAGE и MAG), рассчитанных по данным самоконтроля глюкозы крови, у больных СД2 на фоне терапии иГларЛикси [16]. Деинтенсификация терапии сопровождалась рядом клинических преимуществ: существенно снизилось число ежедневных инъекций, количество эпизодов гипогликемии и СДИ [10]. В нашей выборке СДИ в процессе перевода с ББИТ на иГларЛикси снизился в среднем в 2,13 раза. Заметим, что выраженность первоначального снижения СДИ может уменьшаться с течением времени на фоне титрации дозы иГларЛикси. Однако у большинства наблюдаемых нами пациентов существенного увеличения дозы в течение года после деинтенсификации не потребовалось. В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что в долгосрочной перспективе деинтенсификация ББИТ с использованием иГларЛикси способствует уменьшению уровня HbA_{1c} и ИМТ [10], что согласуется с нашими результатами по оценке отдаленных результатов деинтенсификации. Таким образом, упрощение инсулинотерапии с помощью перехода на фиксированную комбинацию иГларЛикси позволяет поддерживать эффективный гликемический контроль, снижая инъекционную нагрузку, потребность в инсулине и риски, присущие интенсивному режиму лечения.

Практически важным вопросом является выявление пациентов, у которых возможна деинтенсификация ББИТ. Согласно недавно предложенному алгоритму, каждого пациента необходимо оценивать с точки зрения наличия факторов, предрасполагающих к деинтенсификации лечения [17]. В нашем исследовании основаниями для деинтенсификации являлись эпизоды гипогликемии, в том числе на фоне ее нарушенного распознавания, неадекватно низкий уровень HbA_{1c} , прибавка массы тела, низкая приверженность рекомендациям, принадлежность пациента к категории высокого риска (например, тяжелая сердечно-сосудистая патология), а также улучшение состояния после острого сопутствующего заболевания, требовавшего временной интенсификации терапии. При этом мы оценили ряд клинических и лабораторных параметров как возможных предикторов успешной деинтенсификации ББИТ. В многофакторном регрессионном анализе такими предикторами оказались СДИ, ИМТ и концентрация С-пептида натощак. В дополнительном ROC-анализе наиболее значимым предиктором был С-пептид, в то время как ИМТ и СДИ оказались менее надежными индикаторами.

Ранее было продемонстрировано, что деинтенсификация ББИТ может быть успешно проведена у больных СД2 с различным ИМТ. При этом у пациентов с ожирением на фоне отмены болюсного инсулина и добавления арГПП-1 обычно достигается существенное снижение массы тела [18, 19]. Возможно, снижение массы тела после деинтенсификации инсулинотерапии сопровождается улучшением чувствительности к инсулину. В данном исследовании мы не смогли подтвердить это предположение, поскольку величина $r_{СУГ}$, косвенно отражающая чувствительность к инсулину, практически не изменилась через год после деинтенсификации. Соотношение ОТ/ОБ также значимо не изменилось, что указывает на стабильность абдоминального распределения жировой ткани и снижения чувствительности к инсулину. По нашим данным, СДИ сама по себе не позволяет надежно идентифицировать пациентов, нуждающихся в деинтенсификации, что может объясняться различной чувствительностью к инсулину у разных больных.

Наиболее значимым предиктором успешной деинтенсификации ББИТ оказался уровень С-пептида с «точкой разделения» 0,92 нг/мл. Известно, что секреция инсулина — значимый предиктор достижения TIR у пациентов с СД2 [20]. Данные о важности использования концентрации С-пептида как маркера успешной деинтенсификации инсулинотерапии получены нами впервые. Кроме того, нами показано повышение постпрандиального уровня С-пептида через год после перевода на иГларЛикси, что можно объяснить влиянием ликсисената.

Клиническая значимость результатов

Полученные данные свидетельствуют, что проведенная по клиническим показаниям деинтенсификация ББИТ у больных СД2 с переводом на фиксированную комбинацию иГларЛикси позволяет оптимизировать качество гликемического контроля без повышения риска гипогликемии или гипергликемии при существенном сокращении СДИ и снижении массы тела в перспективе. При определении возможности деинтенсификации ББИТ

следует учитывать уровень С-пептида. Предиктором успешной деинтенсификации является концентрация С-пептида в состоянии натощак $\geq 0,92$ нг/мл. Длительность инсулинотерапии, ИМТ и СДИ не должны применяться изолированно как предикторы успеха деинтенсификации.

Ограничения исследования

Очевидными ограничениями нашего исследования является набор пациентов в одном клиническом центре, короткая длительность наблюдения и небольшое количество участников, у которых прослежены отдаленные результаты. Длительность НМГ была меньше рекомендованной [21], что связано с ограниченными сроками стационарного лечения. Исследование выполнено в условиях реальной клинической практики, поэтому деинтенсификация лечения проводилась по клиническим показаниям, а не на основе рандомизации. Это могло привести к более позитивным результатам лечения в группе деинтенсификации.

Направления дальнейших исследований

Результаты работы могут являться обоснованием для дальнейших проспективных исследований большей мощности, направленных на оценку эффективности и выявление предикторов успешной деинтенсификации инсулинотерапии у больных СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Деинтенсификация ББИТ у больных СД2, проведенная по клиническим показаниям, с переходом на фиксированную комбинацию базального инсулина и арГПП-1 (игларликс) позволяет существенно сни-

зить СДИ и достичь сопоставимых значений TIR при более низкой ВГ (по индексам CV, MAGE, LI, MAG) без увеличения риска гипо- и гипергликемии в сравнении с коррекцией ББИТ во время стационарного лечения. Отдаленные (через год) результаты деинтенсификации включают улучшение качества гликемического контроля (снижение уровня HbA_{1c}), уменьшение массы тела и повышение постпрандиальной эндогенной секреции инсулина. Таким образом, переход на игларликс может являться эффективной терапевтической стратегией у пациентов с СД2, нуждающихся в деинтенсификации ББИТ. Сохранная эндогенная секреция инсулина является условием для успешной деинтенсификации ББИТ у больных СД2.

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. Климонтов В.В. — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, написание статьи; Яковлева С.А. — сбор данных, статистический анализ, интерпретация результатов, написание статьи; Королева Е.А. — сбор данных, внесение в рукопись существенной правки; Раисинежад К. — сбор и анализ данных, внесение в рукопись существенной правки; Булumbaева Д.М. — сбор данных, внесение в рукопись существенной правки; Мавлянова К.Р. — сбор данных, внесение в рукопись 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

- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2024;48(Suppl.1):S181-S206. doi: <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>
- Климонтов В.В., Циберкин А.И., Фазуллина О.Н., и др. Гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин: результаты непрерывного мониторингирования глюкозы // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №1. — С. 75-80. [Klimontov VV, Tsiberkin AI, Fazullina ON, et al. Hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with insulin: the advantages of continuous glucose monitoring. *Diabetes mellitus*. 2014;17(1):75-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014175-80>
- Mattishent K, Loke YK. Meta-Analysis: Association Between Hypoglycemia and Serious Adverse Events in Older Patients Treated With Glucose-Lowering Agents. *Front Endocrinol*. 2021;12:571568. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.571568>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №25. — С. 1-157. [Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(25):1-157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042-10287>
- Frias JP. What is the 'real-world' experience with fixed-ratio combination therapy (insulin + GLP-1 receptor agonist) in routine clinical practice? Take-home messages for clinicians regarding key outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27 Suppl 7(Suppl 7):26-41. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.16593>
- FLAT-SUGAR Trial Investigators. Glucose Variability in a 26-Week Randomized Comparison of Mealtime Treatment With Rapid-Acting Insulin Versus GLP-1 Agonist in Participants With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk. *Diabetes Care*. 2016;39(6):973-981. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-2782>
- Martinez M, Santamarina J, Pavesi A, et al. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002032. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2020-002032>
- Klimontov VV, Saik OV, Korbut AI. Glucose Variability: How Does It Work? *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7783. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22157783>
- Liu Y, Li C, Li X, et al. iGlarLixi for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2024;86(1):135-142. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03868-3>
- Novodvorský P, Thieme L, Laňková I, et al. The IDEAL (Insulin therapy DE-intensification with iglarLixi) Randomised Controlled Trial-Study Design and Protocol. *Diabetes Ther Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2024;15(6):1461-1471. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01582-x>
- Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et al. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*. 1995;18(4):517-522. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.18.4.517>
- Zhang Z, Zhao L, Lu Y, et al. Insulin resistance assessed by estimated glucose disposal rate and risk of incident cardiovascular diseases among individuals without diabetes: findings from a nationwide, population based, prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):194. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02256-5>

13. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
14. Kovatchev B. Glycemic Variability: Risk Factors, Assessment, and Control. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):627-635. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296819826111>
15. Giugliano D, Longo M, Caruso P, et al. Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1353-1360. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2623>
16. Aronson R, Umpierrez G, Stager W, Kovatchev B. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination improves glycaemic variability and control without increasing hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(3):726-731. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13580>
17. Munshi M, Kahkoska AR, Neumiller JJ, et al. Realigning diabetes regimens in older adults: a 4S Pathway to guide simplification and deprescribing strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(5):427-437. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00372-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00372-3)
18. Fejes R, Kádár C, Kovács-Huber R, et al. Efficacy of Simplifying Complex Insulin Regimen on Glycometabolic Parameters and Target Organ Damage in Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *J Diabetes Res*. 2025;2025:9141564. doi: <https://doi.org/10.1155/jdr/9141564>
19. Bruinstroop E, Meyer L, Brouwer CB, et al. Retrospective Analysis of an Insulin-to-Liraglutide Switch in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2018;9(3):1369-1375. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0438-9>
20. Kawaguchi Y, Hajika Y, Rinka M, et al. Comparison of efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide and insulin glargine U-100/lixisenatide in individuals with type 2 diabetes mellitus using professional continuous glucose monitoring. *J Diabetes Investig*. 2024;15(5):598-607. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.14151>
21. 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>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Климонт Вадим Валерьевич**, д.м.н., профессор РАН [**Vadim V. Klimontov**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630090, Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6 [address: 6 Arbuzov Street, 630090 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; Researcher ID: R-7689-2017; Scopus Author ID: 8295977000; eLibrary SPIN: 1734-4030; e-mail: klimontov@mail.ru

Яковлева Софья Александровна [Sophia A. Yakovleva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0656-5806>; Researcher ID: JVZ-0405-2024; Scopus Author ID: 57405397600; eLibrary SPIN: 6619-9520; e-mail: s.chechetkina@gsu.ru

Королева Елена Анатольевна, к.м.н. [Elena A. Koroleva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8629-7030>; Researcher ID: S-1384-2017; Scopus Author ID: 55522435000; eLibrary SPIN: 9085-1716; e-mail: ekoro@bk.ru

Булумбаева Динара Мухтаровна, к.м.н. [Dinara M. Bulumbaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3774-026X>; Researcher ID: R-7904-2017; Scopus Author ID: 57195304317; eLibrary SPIN: 1153-7622; e-mail: dinar.ka@mail.ru

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

Раисинежад Карса [Karsa Raeisinezhad]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9504-4041>; e-mail: k.raisinezhad@gsu.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Климонт В.В., Яковлева С.А., Королева Е.А., Булумбаева Д.М., Мавлянова К.Р., Раисинежад К. Деинтенсификация базис-болюсной инсулинотерапии путем перевода на фиксированную комбинацию инсулин гларгин/ликсисенатид у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №5. — С. 424-432. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13381>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV, Yakovleva SA, Koroleva EA, Bulumbaeva DM, Mavlianova KR, Raeisinezhad K. Deintensification of basal-bolus insulin therapy by switching to a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(5):424-432. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13381>

ХАРАКТЕРИСТИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST



© Т.П. Бардымова*, С.С. Цыреторова, С.Г. Куклин

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Иркутск

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) и болезни системы кровообращения продолжают оставаться одной из важных проблем здравоохранения. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) у пациентов СД2 характеризуется тяжелым течением с неблагоприятными клиническими исходами. В настоящее время остаются недостаточно изученными особенности ОИМпST у пациентов с СД2 в разных этнических группах.

ЦЕЛЬ. Определить закономерности воспалительного ответа у больных СД2 и острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST бурятской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное сравнительное исследование на базе кафедры эндокринологии ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и Республиканской клинической больницы имени Н.А. Семашко г. Улан-Удэ Минздрава Республики Бурятия. В исследование включены больные СД2 и ОИМпST с участием контрольной группы. У всех участников исследования был собран анамнез, проведено клинико-функциональное обследование. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли показатели интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) иммунотурбидиметрическим методом. У больных СД2 и ОИМпST забор венозной крови проводили натощак в первые сутки от момента развития ангинозного приступа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование вошли 77 человек, которых разделили в зависимости от этнического статуса на пациентов русской и бурятской популяций. Группу русской популяции составили 21 пациент с СД2 и ОИМпST и 22 человека контрольной группы. В группу бурятской популяции вошли 14 пациентов с СД2 и ОИМпST и 20 человек контрольной группы. Установлено достоверное увеличение показателей воспалительного ответа (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , вч-СРБ) у больных СД2 и ОИМпST русской популяции относительно контрольной группы русской популяции ($p < 0,01$). У пациентов с СД2 и ОИМпST бурятской популяции зарегистрировано повышение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6 и вч-СРБ по сравнению с показателями контрольной группы бурят ($p < 0,05$). Сравнительный анализ показал, что для больных СД2 и ОИМпST бурятской популяции характерно снижение воспалительного ответа с депрессией цитокинов, как провоспалительного звена (ИЛ-6), так и противовоспалительного (ИЛ-10) на фоне снижения вч-СРБ относительно больных СД2 и ОИМпST русской популяции ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном дисбалансе цитокиновой системы в первые сутки острого периода у больных бурятской популяции с СД2 и ОИМпST на фоне снижения показателей противовоспалительного звена относительно больных СД2 и ОИМпST русской популяции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; инфаркт миокарда; цитокины; этнические особенности.

CHARACTERISTICS OF INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND EVOLUTION OF ST-ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS OF THE BURYAT POPULATION

© Tatiana P. Bardymova*, Seseg S. Tsyretorova, Sergei G. Kuklin

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

BACKGROUND. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and diseases of the circulatory system continue to be one of the important health problems, given their high prevalence and comorbidity. Acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in type 2 patients (T2DM) is characterized by a severe course with adverse clinical outcomes. Currently, the features of STEMI in patients with T2DM in different ethnic groups remain insufficiently studied.

AIM. To determine the patterns of inflammatory response in patients with type 2 diabetes mellitus and acute ST-segment elevation myocardial infarction in the Buryat population.

MATERIALS AND METHODS. An observational single-center simultaneous comparative study was conducted on the basis of the Department of Endocrinology of IGMPO, a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Ministry of Health, and the N.A. Semashko Republican Clinical Hospital in Ulan-Ude of the Ministry of Health of the Republic

of Buryatia. The study included patients with T2DM and STEMI with the participation of a control group. Anamnesis was collected from all participants of the study, and a clinical and functional examination was performed. In all subjects, serum levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected by the method of solid-phase enzyme immunoassay, while the immunoturbidimetric method was used to detect the level of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). In patients with T2DM and STEMI, venous blood sampling was performed on an empty stomach in the first 24 hours after the development of an angina attack.

RESULTS. The study included 77 people who were divided into patients of the Russian and Buryat populations, depending on their ethnic status. The group of the Russian population consisted of 21 patients with T2DM and STEMI and 22 people in the control group. The Buryat population group included 14 patients with T2DM and STEMI and 20 people in the control group. Russian population showed an increase in inflammatory response parameters (IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , hs-CRP) in patients with T2DM and STEMI relative to the control group of the Russian population ($p < 0.01$). There was registered a significant increase in the levels of IL-1 β , IL-6 and hs-CRP in patients with T2DM and STEMI in the Buryat population compared with the indicators of the control group of Buryats ($p < 0.05$). Comparative analysis showed that patients with T2DM and STEMI in the Buryat population are characterized by a decrease in the inflammatory response with cytokine decrease, both pro-inflammatory (IL-6) and anti-inflammatory (IL-10) against the background of a decrease in hs-CRP, relative to patients with T2DM and STEMI in the Russian population ($p < 0.05$).

CONCLUSION. The results obtained indicate an imbalance of the cytokine system on the first day of the acute period in patients of the Buryat population with T2DM and STEMI against the background of a decrease in the anti-inflammatory link relative to patients with T2DM and STEMI in the Russian population.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; myocardial infarction; cytokines; ethnic characteristics.*

ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) на сегодняшний день достигла масштабов эпидемии в большинстве стран. По данным Международной диабетической федерации (IDF), число пациентов с СД в мире уже достигло 589 млн, а к 2050 г. ожидается дальнейший рост до 853 млн человек [1]. Согласно результатам Федерального регистра в России, численность пациентов с СД2, состоящих на диспансерном учете, на 1 января 2023 г. уже составляла более 4,5 млн человек [2].

Болезни системы кровообращения занимают лидирующие позиции среди причин смерти при СД2. Хорошо известно, что инфаркт миокарда (ИМ) развивается при СД в 6–10 раз чаще, чем в общей популяции, несмотря на снижение распространенности ИМ при СД2 в России [3, 4, 5]. К основным причинам смерти больных СД2 относят болезни системы кровообращения, лидирующие позиции занимает острый инфаркт миокарда (ОИМ) [6].

Эндотелиальной дисфункции при СД отводится ключевая роль в формировании атеротромботического процесса [7]. Поражение эндотелия при СД2 связано с хроническим системным низкодифференцированным воспалением и генерацией провоспалительных цитокинов, оказывающих негативное влияние на развитие ОИМ [7, 8]. В свою очередь характер системного воспаления у больных СД2 и ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST) рассматривается в роли важного компонента, способствующего формированию повреждений стенки сосудов на фоне дислипидемии. В этой связи изучение характера воспалительного ответа у пациентов с СД2 и ОИМпST в разных этнических группах является перспективным направлением для разработки мероприятий лечебно-профилактического характера в регионах с разным национальным составом населения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить закономерности воспалительного ответа у больных СД2 и ОИМпST в бурятской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование выполнено на кафедре эндокринологии ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения России (директор — д.м.н., проф. Шпрах В.В.). Набор пациентов проводился на базе отделения неотложной кардиологии Республиканской клинической больницы имени Н.А. Семашко г. Улан-Удэ Министерства здравоохранения Республики Бурятия (главный врач — к.м.н. Шпак И.А.). Исследование показателей цитокинов и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) проводили в лаборатории ООО «ЮНИЛАБ-Иркутск».

Время проведения. Включение и обследование пациентов проводились в течение двух лет. Забор материала проводили при поступлении больных в отделение одновременно в течение первых суток.

Изучаемые популяции

Группы больных составили пациенты с СД2 и ОИМпST русской и бурятской популяций. В контрольные группы русской и бурятской популяций вошли лица без СД2, ОИМпST и выраженных сопутствующих заболеваний. В исследование включались лица мужского и женского пола.

Пациенты были разделены на две группы: первую группу составил 21 человек с СД2 и ОИМпST русской популяции, во вторую группу вошли 14 человек с СД2 и ОИМпST бурятской популяции. Были сформированы две контрольные группы русской (22 человека) и бурятской (20 человек) популяций.

Критерии включения пациентов в исследование: больные, подписавшие информированные согласия на участие в исследовании, в возрасте 40–75 лет русской и бурятской популяций с установленным диагнозом «СД2 и ОИМпST», подтвержденными жалобами, данными анамнеза, клинической картиной, результатами клинико-инструментальных исследований, лабораторных анализов, в том числе кардиоспецифических ферментов.



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечание. ОИМнСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Диагнозы СД2 и ОИМнСТ верифицировались согласно текущим версиям клинических рекомендаций.

Критериями исключения были: СД1, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, выраженные сопутствующие заболевания в стадии обострения (воспалительные заболевания легких, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, суставов, диффузные заболевания соединительной ткани), алкоголизм, другие эндокринные заболевания, психическая патология, злокачественные новообразования, отказ от участия в исследовании.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Основная группа формировалась путем сплошного включения наблюдений. Для формирования контрольных групп использовался способ стратометрического подбора по полу и возрасту.

Дизайн исследования

Одноцентровое, наблюдательное, одномоментное (поперечное) исследование (рис. 1).

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем обследуемым проводили обязательные инструментальные и лабораторные обследования, которые включали физикальный осмотр с измерением роста и массы тела, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) согласно формуле Кетле, общеклинические и биохимические анализы крови с занесением данных в анкеты, разработанные для исследования. У всех участников по-

сле проведения анализа анамнестической информации и общеклинического обследования производился забор крови из *vena ulnaris* в 08:00-09:00 в первые 24 часа от момента развития ангинозного приступа.

Методы

Всем участникам исследования после подписания информированного согласия проводились: сбор анамнеза, физикальное, лабораторное, инструментальное обследования, направленные на верификацию диагноза ОИМнСТ, ассоциированных состояний и сопутствующих заболеваний. Обследования проводились в соответствии с текущей версией клинических рекомендаций. В исследование включены пациенты русской и бурятской популяций с верифицированным диагнозом СД2 (ВОЗ, 1999). Диагноз ОИМнСТ устанавливался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [9]. Национальная принадлежность определялась пациентами, считавшими себя и своих предков в трех поколениях бурятами или русскими. Ранее в исследовании Tang H. и соавт. (2005), проведенном среди четырех основных этнических групп в Соединенных Штатах и на Тайване, показано соответствие между самоидентифицированной этнической принадлежностью и микросателлитными маркерами на 99,86% [10].

У представителей контрольных групп аналогично исследуемым группам для определения национальности использовали метод самоидентификации и анализ родословной до третьего поколения. Критерии исключения определялись при осмотре с учетом анализа медицинской документации.

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей воспалительного ответа у больных сахарным диабетом 2 типа и острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и контрольной группы русской популяции

Показатель, единицы измерения	Больные СД2 и ОИМпСТ русской популяции (n=21)	Группа контроля русской популяции (n=22)	P
	Me [Q1; Q2]	Me [Q1; Q2]	
ИЛ-1β, пг/мл	0,99 [0,07; 1,20]	0,04 [0,03; 0,08]	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	12,30 [6,69; 30,20]	1,35 [0,63; 2,69]	<0,001
ИЛ-8, пг/мл	6,42 [2,16; 13,80]	8,58 [5,08; 14,00]	0,429
ИЛ-10, пг/мл	6,99 [3,66; 12,00]	0,52 [0,06; 1,25]	<0,001
ФНО-α, пг/мл	0,13 [0,11; 0,52]	0,10 [0,09; 0,11]	0,001
вч-СРБ, мг/л	12,60 [8,73; 15,78]	2,03 [1,39; 3,03]	<0,001

Примечание. вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ-1β — интерлейкин-1β; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИЛ-8 — интерлейкин-8; ИЛ-10 — интерлейкин-10; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ОИМпСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

Лабораторное обследование включало определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), кардиоспецифических ферментов (тропонина I и тропонина T, миоглобина, общей креатинкиназы, креатинкиназы-MB), общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, мочевой кислоты, мочевины, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (pCKF) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula).

Забор венозной крови проводили в первые 24 часа госпитализации (утром натощак с 08:00 до 09:00 час.) в одноразовые вакуумные пробирки Vacuette. Затем кровь центрифугировали 15 минут при 2500 оборотах, отделяли сыворотку и замораживали. Определяли в сыворотке крови высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) иммунотурбидиметрическим методом аналитическим набором «C-reactive proteins» (BioSystem, Испания). Исследование цитокиновой системы включало определение интерлейкина-1β (ИЛ-1β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) методом твердофазного иммуноферментного анализа аналитическими наборами ВЕКТОР-БЕСТ. В работе использовали иммуноферментный ридер Multiskan FC (LabSystems). Лабораторные исследования проводили в лаборатории ООО «ЮНИЛАБ-Иркутск».

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc, США). Гипотезу о нормальном распределении проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков не соответствовало закону нормального распределения, описание количественных признаков приводили с использованием медианы, 25-е и 75-е процентилей. Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни. Анализ корреляции переменных производился по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Комитетом по этике научных исследований ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 24 ноября 2018 г. (протокол №9). Все обследуемые, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 35 пациентов СД2 и ОИМпСТ. В зависимости от этнической принадлежности выделены пациенты русской популяции и бурятской популяции. Группу русской популяции составили 21 пациент с СД2 и ОИМпСТ (мужчин — 10, женщин — 11), медиана возраста — 61,0 [52,0; 66,0] лет. В группу бурятской популяции вошли 14 больных СД2 и ОИМпСТ (мужчин — 5, женщин — 9), медиана возраста — 62,5 [53,0; 65,0] года. Длительность СД2 в группах была сопоставима и варьировала от 1 года до 22 лет (медиана 8,0 лет) (рис. 1).

В соответствии с целью работы были сформированы две контрольные группы русской и бурятской популяций лиц сопоставимого возраста и пола, не имеющих ОИМ, НУО и другие клинически значимые заболевания. Контрольная группа русской популяции состояла из 22 человек (мужчин — 11, женщин — 11), медиана возраста — 62,5 [55,0; 68,0] года. В контрольную группу бурятской популяции вошли 20 человек (мужчин — 11, женщин — 9), медиана возраста — 62,0 [58,0; 63,5] года (рис. 1).

Основные результаты исследования

Воспалительный механизм с участием цитокинов является частью стрессовой реакции, направленной на восстановление поврежденных клеток и тканей. Нами изучены интерлейкины: ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, вч-СРБ и противовоспалительный ИЛ-10. Состояние воспалительного статуса у больных СД2 и ОИМпСТ русской популяции характеризовалось повышением показателя ИЛ-1β (медиана 0,99 [0,07; 1,20] пг/мл) относительно контрольной группы русской популяции (медиана 0,04 [0,03; 0,08] пг/мл) ($p < 0,001$) (табл. 1). Одновременно в рус-

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей воспалительного ответа у больных сахарным диабетом 2 типа и острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и контрольной группы бурятской популяции

Показатель, единицы измерения	Больные СД2 и ОИМпСТ бурятской популяции (n=14)	Группа контроля бурятской популяции (n=20)	P
	Me [Q1; Q2]	Me [Q1; Q2]	
ИЛ-1β, пг/мл	0,43 [0,03; 0,92]	0,03 [0,03; 0,04]	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	4,12 [2,36; 7,00]	0,99 [0,41; 1,68]	<0,001
ИЛ-8, пг/мл	3,06 [1,79; 6,19]	5,50 [2,46; 10,85]	0,227
ИЛ-10, пг/мл	0,53 [0,10; 0,85]	0,23 [0,08; 0,79]	0,343
ФНО-α, пг/мл	0,12 [0,10; 0,40]	0,11 [0,09; 0,12]	0,174
вч-СРБ, мг/л	7,03 [4,13; 11,29]	2,36 [1,32; 3,08]	<0,001

Примечание. вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ-1β — интерлейкин-1β; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИЛ-8 — интерлейкин-8; ИЛ-10 — интерлейкин-10; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ОИМпСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

ской популяции уровень ИЛ-6 в сыворотке достоверно выше при СД2 и ОИМпСТ относительно контрольной группы (12,30 [6,69; 30,20] пг/мл и 1,35 [0,63; 2,69] пг/мл соответственно, $p<0,001$). Кроме этого, уровень ФНО-α значимо выше у больных СД2 и ОИМпСТ по сравнению с контрольной группой русских (0,13 [0,11; 0,52] пг/мл и 0,10 [0,09; 0,11] пг/мл соответственно, $p=0,001$). Показатель инициатора острофазового ответа вч-СРБ в русской популяции также продемонстрировал заметное увеличение в группе больных СД2 с ОИМпСТ относительно контрольной группы ($p<0,001$). Достоверных различий ИЛ-8 между больными СД2 с ОИМпСТ и контрольной группой русской популяции не зарегистрировано ($p=0,429$). У больных СД2 и ОИМпСТ русской популяции установлено также повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 — 6,99 [3,66; 12,00] пг/мл относительно контрольной группы — 0,52 [0,06; 1,25] пг/мл ($p<0,001$).

Воспалительный ответ у больных СД2 и ОИМпСТ бурятской популяции характеризовался повышением уровней ИЛ-1β и ИЛ-6 относительно аналогичных показателей контрольной группы бурят ($p<0,001$) (табл. 2). Одновременно у пациентов с СД2 и ОИМпСТ бурятской популяции также установлено существенное повышение маркера воспаления — вч-СРБ относительно контрольной группы бурят

($p<0,001$). Данные ИЛ-8 и ФНО-α в группе больных СД2 и ОИМпСТ бурятской популяции не отличались от аналогичных показателей бурятской контрольной группы ($p>0,05$). Обращает внимание, что в бурятской популяции при СД2 и ОИМпСТ уровень противовоспалительного ИЛ-10 не отличался от контрольной группы ($p=0,343$). Обнаруженный дисбаланс цитокиновой системы при отсутствии активации противовоспалительного звена может способствовать деструктивным процессам у пациентов с СД2 и ОИМпСТ бурятской популяции.

Проведен сравнительный анализ воспалительной реакции между группами больных СД2 и ОИМпСТ русской и бурятской популяций. Установлено, что в группе больных СД2 и ОИМпСТ русской популяции уровень ИЛ-6, представляющий индуктор синтеза белков острой фазы, выше аналогичного показателя больных СД2 и ОИМпСТ бурятской популяции (12,30 [6,69; 30,20] и 4,12 [2,36; 7,00] пг/мл соответственно, $p=0,004$). Кроме этого, у больных СД2 и ОИМпСТ русской популяции установлено значительное повышение вч-СРБ — медиана 12,60 [8,73; 15,78] мг/л по сравнению с аналогичным параметром больных СД2 и ОИМ бурятской популяции —

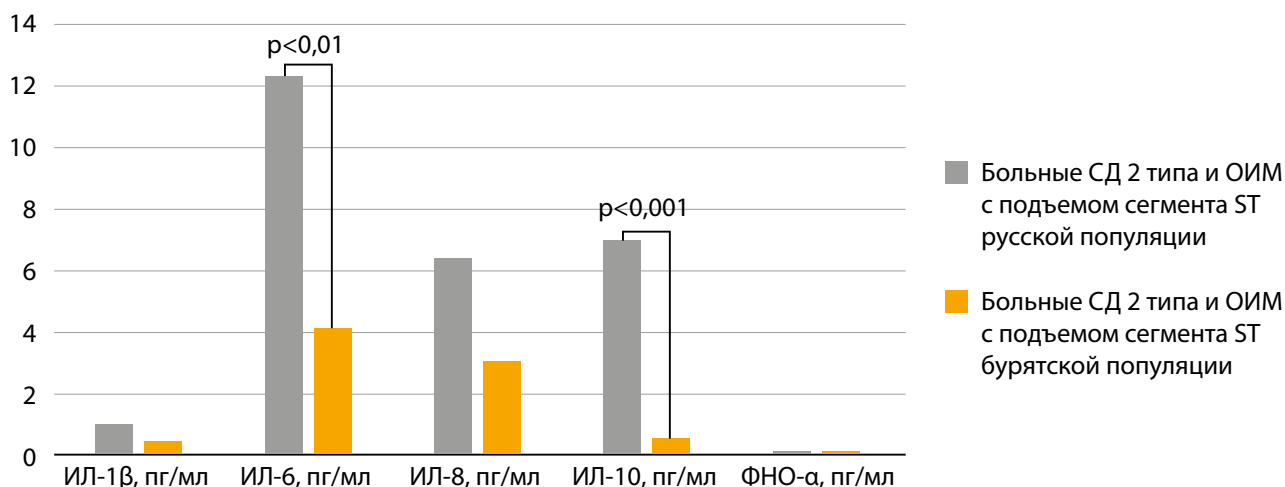


Рисунок 2. Сравнительная характеристика показателей воспалительного ответа у больных сахарным диабетом 2 типа и острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в разных этнических группах.

Примечание. ИЛ-1β — интерлейкин-1β; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИЛ-8 — интерлейкин-8; ИЛ-10 — интерлейкин-10; ОИМ — острый инфаркт миокарда; СД — сахарный диабет; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

медиана 7,03 [4,13; 11,29] мг/л ($p=0,019$). Уровень противовоспалительного ИЛ-10 в группе больных СД2 и ОИМнСТ русской популяции был существенно выше аналогичного показателя пациентов с СД2 и ОИМнСТ бурятской популяции ($p<0,001$) (рис. 2).

Кроме этого, у больных СД2 и ОИМнСТ русской и бурятской популяций проанализирована взаимосвязь признаков по методу Спирмена. По результатам корреляционного анализа у пациентов СД2 и ОИМнСТ русской популяции установлена слабая положительная взаимосвязь между ИЛ-6 и вч-СРБ ($r=0,39$, $p=0,081$). Не выявлено корреляций между ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α при СД2 типа и ОИМнСТ у больных русской популяции. В свою очередь, в группе СД2 и ОИМнСТ бурятской популяции повышение уровня сывороточного ИЛ-8 коррелировало с ростом ФНО- α ($r=0,62$, $p=0,018$).

Во время исследований нежелательных явлений не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные вопросам ОИМ у больных СД, до настоящего времени недостаточно сведений о механизмах развития ОИМнСТ в разных этнических группах. Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное исследование данных 77 человек, из которых 35 пациентов с СД2 и ОИМнСТ, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии. В исследовании идентифицированы факторы, ассоциированные с воспалительной реакцией при ОИМнСТ у больных СД2. Особенностью исследуемой выборки являлось то, что пациенты были разделены на группы в зависимости от этнической принадлежности. Учитывая факт, что одной из причин дестабилизации атеросклеротической бляшки при СД2 и ОИМнСТ являются факторы неспецифического воспаления, рассматриваются вопросы влияния цитокинов и роли вч-СРБ на характер течения заболеваний у пациентов разных этнических групп.

Репрезентативность выборок

Исследование проводилось на базе клинко-диагностического центра ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г. Иркутск). Отбор пациентов в исследование проводился из числа поступивших в отделение неотложной кардиологии Республиканской клинической больницы имени Н.А. Семашко (г. Улан-Удэ).

Сопоставление с другими публикациями

Данное исследование является первым в России проспективным исследованием влияния воспалительных факторов у пациентов с коморбидной патологией у больных бурятской популяции. В связи с тем, что СД2 и ОИМнСТ характеризуются развитием выраженной воспалительной реакции, нами были изучены уровни как провоспалительных, так и противовоспалительных компонентов.

Известно, что ИЛ-1 β является цитокином «первой линии», который синтезируется на воспалительные стимулы [11]. В нашем исследовании в сыворотке крови больных СД2 и ОИМнСТ как русской, так и бурятской популяций повышена концентрация ИЛ-1 β относительно

показателей соответствующих контрольных групп, что согласуется с литературными данными [11]. ИЛ-1 β изучался при ишемической болезни сердца (ИБС) в разных этнических популяциях, так у пациентов с нестабильной стенокардией якутской популяции уровень ИЛ-1 β достоверно превышал значения контрольной группы [12].

При сравнении групп больных СД2 и ОИМнСТ русской и бурятской популяций относительно контрольных групп русских и бурят установлено существенное повышение уровня маркера воспаления — ИЛ-6 ($p<0,001$). Известно, что отличительной особенностью воспалительного ответа при ОИМ является резкое повышение ИЛ-6 [13]. Также установлено, что провоспалительный ИЛ-6 является биомаркером развития СД2 с влиянием на инсулинорезистентность [8]. Кроме того, считается, что ИЛ-6 обладает плейотропными свойствами, влияющими на сосудистые заболевания и липидный обмен [13, 14]. В литературе имеются указания, что при ИМ зарегистрировано значительное повышение уровня ИЛ-6 через шесть часов от начала заболевания и в неишемизированных участках миокарда также наблюдалось увеличение экспрессии ИЛ-6 [13]. У больных ОИМ и у пациентов, умерших в срок 48–60 час. от начала развития ишемии, сывороточные концентрации ИЛ-6 были достоверно выше выживших пациентов с инфарктом миокарда [15].

Bertoni Alain G. и соавт. (2010) сообщали, что у пациентов с СД2 китайской популяции уровень ИЛ-6 был ниже по сравнению с европеоидной группой больных СД2 [16]. У пациентов с нестабильной стенокардией якутской популяции уровень ИЛ-6 превышал значения контрольной группы [12]. Стоит отметить, что в нашем исследовании при сравнении показателей воспалительного ответа у больных СД2 и ОИМнСТ бурятской популяции отмечалось достоверное снижение ИЛ-6 относительно групп больных СД2 и ОИМнСТ русской популяции ($p=0,004$).

По наблюдениям специалистов, ИЛ-10 обладает противовоспалительными свойствами. Показано, что больные с ИМ характеризуются снижением концентрации ИЛ-10 относительно лиц без ИМ, а у пациентов с ИМ и висцеральным ожирением наблюдается выраженный дефицит противовоспалительного ИЛ-10 относительно здоровых лиц в первые сутки ИМ [11, 17]. В нашем исследовании в первые сутки ОИМнСТ в группе пациентов СД2 русской популяции отмечено существенное повышение уровня ИЛ-10 относительно контрольной группы русской популяции ($p<0,001$). В группе больных бурятской популяции по сравнению с контрольной группой бурят подобного изменения не обнаружено ($p=0,343$). Необходимо отметить, что ОИМнСТ у больных СД2 русской популяции характеризуется существенным повышением концентрации ИЛ-10 в сравнении с пациентами с СД2 и ОИМнСТ бурятской популяции ($p<0,001$).

Нами отмечено нарастание уровня вч-СРБ с первых суток ОИМнСТ у пациентов с СД2 обеих этнических групп по сравнению с контрольными группами ($p<0,001$). По некоторым данным, у больных СД2 с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями уровень вч-СРБ предлагается рассматривать в качестве маркера эндотелиальной дисфункции и ассоциировать с риском развития макрососудистых осложнений [18]. У пациентов с СД2 и ИБС выявлены достоверно более высокие уровни вч-СРБ, чем у пациентов ИБС без диабета [19].

Доказано, что уровень вч-СРБ повышался после ОИМпСТ вне зависимости от состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности [20]. В нашем исследовании состояние воспалительного статуса у больных СД2 и ОИМпСТ русской популяции относительно аналогичной группы бурят характеризовалось достоверным повышением концентрации вч-СРБ ($p=0,019$). Согласно результатам исследования Bibek S.B. и соавт. (2015), высокий уровень СРБ связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний в Азии ($p<0,001$), Америке ($p=0,004$) и Европе ($p<0,001$) [21].

В нашем исследовании у больных СД2 и ОИМпСТ бурятской популяции повышение уровня сывороточного ИЛ-8 коррелировало с ростом ФНО- α ($r=0,62$, $p=0,018$). Рядом исследователей показано, что уровень ИЛ-8 в сыворотке крови значительно выше у больных СД2, чем у лиц без диабета и коррелирует с высоким уровнем ФНО- α и гликированным гемоглобином [22]. Известно, что повышенный уровень ИЛ-8 в плазме крови связан с высоким риском смертности от всех причин у пациентов с острым коронарным синдромом, а повышение ФНО- α ассоциируется с повторными коронарными событиями у больных ИБС [23, 24].

Клиническая значимость результатов

Полученные результаты могут быть использованы при составлении программ лечебно-профилактического характера в регионах с неоднородным по национальному составу населением. Оптимальный выбор диагностических мероприятий у пациентов с СД2 и ОИМпСТ с учетом этнического статуса может способствовать дополнительной оценке характера течения болезни с выбором дифференцированного подхода в вопросах лечебной тактики и профилактических мероприятий.

Ограничения исследования

Ограниченность результатов исследования может быть связана с объемом выборки, который требует осторожности при интерпретации полученных данных. В исследовании не изучены другие показатели воспалительного ответа. Одномоментный дизайн не позволяет судить о причинно-следственных взаимосвязях между признаками.

Направления дальнейших исследований

Дальнейшие исследования в этом направлении могут включать проведение проспективного наблюдения за пациентами с СД2 в сочетании с ОИМпСТ

для уточнения роли и значения характера воспалительного ответа со стороны цитокиновой системы. Полученные изменения стресс-адаптивной реакции можно коррелировать с развитием осложнений сосудистого характера, в том числе в отдаленный период заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании состояние воспалительного ответа у больных СД2 и ОИМпСТ значимо различалось в зависимости от этнической принадлежности. Воспалительная реакция у пациентов с СД2 и ОИМпСТ бурятской популяции менее выражена по сравнению с таковой у пациентов русской популяции. Так, у пациентов с СД2 и ОИМпСТ русской популяции достоверно более высокие показатели ИЛ-6, ИЛ-10 и вч-СРБ в отличие от больных СД2 и ОИМпСТ бурятской популяции ($p<0,05$).

Полученные результаты о дисбалансе цитокинов в первые 24 часа острого периода ОИМпСТ у больных СД2 уточняют механизмы воспалительного компонента. Установлено, что пациенты СД2 и ОИМпСТ русской популяции характеризуются более выраженной реакцией воспалительного ответа по сравнению с пациентами с СД2 и ОИМпСТ бурятской популяции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Бардымова Т.П. — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, написание текста; Цыреторова С.С. — анализ литературы, получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание основного текста; Куклин С.Г. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Выражаем глубокую признательность и искреннюю благодарность сотрудникам ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, отделения неотложной кардиологии ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» и ООО «ЮНИЛАБ-Иркутск».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas. 11th ed.: IDF; 2025 [cited: 29.07.2025]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
2. 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>
3. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н., и др. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 105-112. [Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Borel KN, et al. Diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction: prognostic options for interaction in patients of different age groups. *Diabetes mellitus*. 2018;21(2):105-112. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM8828>

4. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *British Medical Journal*. 2006;332(7533):73-78. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38678.389583.7C>
5. Калашников В.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №2. — С. 105-114. [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>
6. Какорин С.В., Искандарян Р.А., Мкртумян А.М. Перспективы снижения смертности больных сахарным диабетом 2 типа от острого инфаркта миокарда по данным многоцентровых рандомизированных исследований // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 141-149. [Kakorin SV, Iskandaryan RA, Mkrtumyan AM. Perspectives on reducing mortality attributed to acute myocardial infarction among patients with type 2 diabetes mellitus in multicenter randomized trials. *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):141-149. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM200412-6>
7. Жито А.В., Юсупова А.О., Кожевникова М.В., и др. Е-селектин как маркер дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2 го типа // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — №4. — С. 24-30. [Zhito AV, Iusupova AO, Kozhevnikova MV, et al. E-Selectin as a Marker of Endothelial Dysfunction in Patients with Coronary Artery Disease Including Those with Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiia*. 2020;60(4):24-30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1066>
8. Lee J, Lee S, Zhang H, Hill MA, Zhang C, Park Y. Interaction of IL-6 and TNF- α contributes to endothelial dysfunction in type 2 diabetic mouse hearts. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187189. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187189>
9. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации — 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №11. — С.4103. [Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4103>
10. Tang H, Quertermous T, Rodriguez B, et al. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. *Am J Hum Genet*. 2005;76(2):268-275. doi: <https://doi.org/10.1086/427888>
11. Лутай Ю.А. Изменение интерлейкинового статуса у пожилых больных инфарктом миокарда // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. — 2020. — №3. — С. 369-377. [Lutai YA. Changes in interleukin status in elderly patients with myocardial infarction. *Current problems of health care and medical statistics*. 2020;3:369-377. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00078>
12. Гольдерова А.С., Николаева И.Н., Тарасова В.Е., Козлов В.А. Особенности продукции цитокинов больных нестабильной стенокардией в зависимости от этнической принадлежности в республике Саха (Якутия) // *Медицинская иммунология* — 2012. — Т. 14. — №1-2. — С. 143-148. [Golderova AS, Nikolaeva IN, Tarasova VE, Kozlov VA. Features of cytokine production in patients with unstable angina: dependence on ethnicity in the republic of Sakha (Yakutia). *Medical Immunology (Russia)*. 2012;14(1-2):143-148. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-143-148>
13. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448-457. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3153>
14. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6008. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20236008>
15. Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Ушаков А.В., и др. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2017. — Т. 16. — №1. — С. 92-100. [Soldatova OV, Kubyskhin AV, Ushakov AV, et al. Proinflammatory cytokines changes in clinical course of acute myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):92-100. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-1-92-100>
16. Bertoni AG, Burke GL, Owusu JA, et al. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*. 2010;33(4):804-810. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1679>
17. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Матвеева В.Г., и др. Цитокиновый профиль при висцеральном ожирении и неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз инфаркта миокарда // *Медицинская иммунология*. — 2015. — Т. 17. — №3. — С. 211-220. [Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Matveeva VG, et al. Cytokine profile in visceral obesity and adverse cardiovascular prognosis of myocardial infarction. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(3):211-220. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-211-220>
18. Стрюк Р.И., Свиридова М.И., Мкртумян А.М., Голикова А.А. С-реактивный белок как показатель риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа и его коррекция // *Клиническая медицина*. — 2016. — Т. 94. — №9. — С. 683-687. [Stryuk RI, Sviridova MI, Mkrtumyan AM, Golikova AA. C-reactive protein as an indicator of risk of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus and its correction. *Klin. med*. 2016;94(9):683-687.] doi: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016094-9-683-687>
19. Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гапон Л.И., и др. Сравнительная характеристика параметров липидного спектра и маркеров сосудистого воспаления в группах пациентов со стабильной стенокардией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №3. — С. 194-200. [Petelina TI, Musikhina NA, Gapom LI, et al. Lipid profile and markers of vascular inflammation in patients with stable angina in the presence and absence of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):194-200. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/7959>
20. Олейников В.Э., Душина Е.В., Лукьянова М.В., и др. Оценка и прогностическое значение симпатовагального статуса пациентов в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. — 2018. — Т. 33. — №4. — С. 90-97. [Oleynikov VE, Dushina EV, Lukyanova MV, et al. Estimation and prognostic value of the patients simpatovagal status in the acute period of myocardial infarct with ST segment elevation. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;33(4):90-97. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-90-97>
21. Bibek SB, Xie Y, Gao JJ, Wang Z, Wang JF, Geng DF. Role of pre-procedural C-reactive protein level in the prediction of major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of longitudinal studies. *Inflammation*. 2015;38(1):159-169. doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-014-0018-8>
22. Cimini FA, Barchetta I, Porzia A, et al. Circulating IL-8 levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with worse inflammatory and cardiometabolic profile. *Acta Diabetol*. 2017;54(10):961-967. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1039-1>
23. Cavusoglu E, Marmur JD, Yanamadala S, et al. Elevated baseline plasma IL-8 levels are an independent predictor of long-term all-cause mortality in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):589-594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.022>
24. Li X, Zhang F, Zhou H, et al. Interplay of TNF- α , soluble TNF receptors and oxidative stress in coronary chronic total occlusion of the oldest patients with coronary heart disease. *Cytokine*. 2020;125:154836. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154836>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бардымова Татьяна Прокопьевна**, д.м.н., профессор [Tatiana P. Bardymova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100 [address: 100 Jubilejny district, 664049 Irkutsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4241-2217>; eLibrary SPIN: 6151-1430; e-mail: tpbardymova@mail.ru

Цыреторова Сэсэг Самбуевна [Seseg S. Tsyretorova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7957-5277>;
eLibrary SPIN: 4661-8012; e-mail: tsyretorova.seseg@yandex.ru

Куклин Сергей Германович, д.м.н., профессор [Sergei G. Kuklin, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8264-2127>; eLibrary SPIN: 7972-2640; e-mail: sergeik61@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бардымова Т.П., Цыреторова С.С., Куклин С.Г. Характеристика маркеров воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа и острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №5. — С. 433-441. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13396>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bardymova TP, Tsyretorova SS, Kuklin SG. Characteristics of inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus and evolution of ST-elevation acute myocardial infarction in patients of the Buryat population. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(5):433-441. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13396>

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

Директор ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии
им. академика И.И. Дедова – член-корр. РАН
Мокрышева Наталья Георгиевна

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.

PROLACTIN, ESTROGEN, HbA1C AND INTERLEUKIN-12 IN IRAQI SMOKERS SINGLE FEMALES



© Ghufuran S. Jawad¹, Rosol J. Mohammed², Lujain A. Ghannawi^{1*}, Karam Gharab¹, Haidar Fadhil Al-Rubaye¹, Mohammed A. Thamer¹

¹National Diabetes Center, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq

²Al Karkh University of Science, Baghdad, Iraq

BACKGROUND: Smoking disrupts the endocrine system, altering levels of key hormones such as estrogen (E2) and prolactin (PRL). This makes the relationship between smoking and sex hormones an important research topic. IL-12 is a crucial cytokine that enhances immune responses, particularly in promoting T-cell differentiation.

AIM: This study aims to assess the impact of smoking on immune function by analyzing the reduction of pro-inflammatory cytokines (e.g., IL-12) and determining whether hormonal differences exacerbate this effect in females.

MATERIALS AND METHODS: Ninety serum samples were collected from healthy single females, age range (20–29) years old. The samples were divided into three groups: smokers (n=30), secondhand smokers (individuals exposed to tobacco smoke in their environment) (n=30), and non-smokers (control group, n=30). The female smokers were subdivided into 2 sub-groups: the first is based on the rate of smoking per day into heavy and light smokers, and the second group is the duration of smoking years (<4 years) and (≥4 years).

RESULTS: The findings revealed notable variations in the levels of IL-12, PRL, and HbA1c across all the studied groups (p-value <0.05). While, for E2, the (Median=92.68) in the smokers is lower than the control and secondhand smokers groups, the difference is non-significant.

CONCLUSION: Our findings suggest that heavy smoking adversely affects both metabolic health (increases HbA1c level) and hormonal balance in women. Also, smoking does decrease IL-12 levels, which can impair immune responses and affect overall health. While the durations of smoking (short-term vs. long-term) did not lead to notable changes in the outcomes being measured.

KEYWORDS: IL-12; PRL; E2; HbA1c; smoking

ПРОЛАКТИН, ЭСТРОГЕН, HbA1c И ИНТЕРЛЕЙКИН-12 У НЕЗАМУЖНИХ КУРЯЩИХ ЖЕНЩИН ИРАКА

© Гуфран С. Джавад¹, Рузоль Дж. Мухаммед², Луджайн А. Ганнави^{1*}, Карам Гхараб¹, Хайдер Фадхил Аль-Рубайе¹, Мухаммед А. Тхамер¹

¹Национальный центр диабета, Университет Мустансирия, Багдад, Ирак

²Аль-Кархский университет наук, Багдад, Ирак

ОБОСНОВАНИЕ. Курение нарушает эндокринную систему, изменяя уровни ключевых гормонов, таких как эстроген (E2) и пролактин (PRL). Взаимосвязь между курением и половыми гормонами является важной темой исследования. IL-12 — важный цитокин, усиливающий иммунные ответы, особенно способствуя дифференцировке Т-лимфоцитов.

ЦЕЛЬ. Оценить влияние курения на функцию иммунной системы путем анализа снижения провоспалительных цитокинов (например, IL-12) и определить, усугубляют ли гормональные различия этот эффект у женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Было собрано 90 образцов сыворотки от здоровых незамужних женщин в возрасте 20–29 лет. Образцы разделили на три группы: курящие (n=30), подвергшиеся пассивному (вторичному) курению (лица, подвергающиеся воздействию табачного дыма в окружающей среде) (n=30) и некурящие (контрольная группа, n=30). Курящие женщины были дополнительно разделены на 2 подгруппы: по интенсивности курения в сутки — тяжелые и легкие курильщицы; и по длительности курения — <4 лет и ≥4 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Выявлены значимые различия в уровнях IL-12, PRL и HbA_{1c} между исследуемыми группами (p<0,05). Что касается E2, медиана в группе курящих (медиана=92,68) ниже, чем в контрольной и группе пассивного курения, однако разница статистически незначима.

ВЫВОДЫ: Результаты свидетельствуют, что тяжелое курение негативно влияет как на метаболическое здоровье (повышает уровень HbA_{1c}), так и на гормональный баланс у женщин. Кроме того, курение снижает уровень IL-12, что может ослаблять иммунные ответы и отрицательно влиять на общее состояние здоровья. Длительность курения (короткий срок vs. длительный) существенно не изменяла изучаемые показатели.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: IL-12; PRL; E2; HbA1c; курение

BACKGROUND

The relationships between smoking and circulating sex hormones in premenopausal women have not been thoroughly investigated [1]. Although factors like demographics, alcohol intake, and physical activity, have been linked to levels of endogenous sex hormones in both premenopausal and postmenopausal groups, the evidence regarding the effect of smoking on sex-steroid hormone levels has been less consistent [2, 3].

Cigarette smoking, a common addictive behavior and lifestyle choice in modern culture, involves inhaling and exhaling smoke from burning tobacco and other substances in cigarettes [4]. Health consequences of smoking include conditions like peptic ulcer and periodontitis, also, several types of cancers including those of the lung and bronchial tubes (moreover, larynx, oral, and bladder cancer). Also smoking can cause stroke, cataracts, atherosclerosis, emphysema, asthma, coronary and myocardial infarction, leukemia, infertility in both women and men [5].

Smoking remains the primary cause of higher mortality rate and is associated with numerous diseases, including those related to reproductive issues, with its prevalence driven by growing social and economic pressures [6]. In the United States, Smoking accounts for 140,000 premature deaths from cardiovascular disease (CVD) each year, making up about 30% of all deaths associated with smoking [7].

Smoking affects ovarian endocrine function and is associated with an earlier onset of menopause. Research on in vitro fertilization cycles has indicated that cigarette smoking significantly diminishes ovarian reserve and results in less response to ovarian stimulation at a younger age [8]. Additionally, smoking during pregnancy has been linked to harmful changes in the placenta and fetus, with pregnant smokers experiencing higher rates of low birth weight and perinatal and neonatal mortality [9]. However, as far as we know, the impact of smoking on human endometrium is still not well understood.

Chronic smoking disrupts the balance of the endocrine system, leading to elevated levels of cortisol, growth hormone, sex hormone-binding globulin, and prolactin (PRL). This disruption can impair fertilization in both men and women [10].

Acute cigarette smoking leads to a significant rise in PRL secretion, with this increase correlating with elevated plasma nicotine concentrations [11]. In contrast, smoking nicotine-free cigarettes does not result in changes to PRL levels [11]. Notable increases in PRL levels have been observed following opioid blockade [12]. However, this response is markedly weaker in smokers than in non-smokers, as dopamine typically inhibits PRL secretion, and opioids enhance dopamine release, which further suppresses PRL levels. This suggests that smokers may exhibit a diminished response to opioid-induced dopamine release or experience disruption in the interaction between dopamine and PRL [12].

Previous research has indicated that the levels of placental estriol, human placental lactogen (HPL), and β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) are inversely correlated with the daily number of cigarettes smoked [13]. These alterations may be significant, as these placental hormones can impact fetal brain development.

Smoking not only weakens the beneficial effects of estrogen (E2) on hot flushes, urogenital symptoms and lipid metabolism, but it may also impair estrogen's protective role against osteoporosis and possibly cardiovascular diseases. This is mainly due to dose-dependent increases in liver clearance, which are linked to lower E2 levels, a pattern observed primarily with oral E2 administration [14]. It is not advisable to increase the dose in smokers to counteract the reduced therapeutic efficacy, as this may result in the production of potentially mutagenic E2 metabolites, which would raise the risk of breast cancer. Since the beneficial effects of E2 appear to remain intact when administered transdermally in smokers, this method is recommended for them [14].

Cigarette exposure exacerbates insulin resistance [15], even with secondhand exposure contributing to this effect in a dose-dependent manner, thereby increasing the likelihood of developing metabolic syndrome [15]. On the other hand, quitting smoking may also induce changes that promote insulin resistance, depending on the fluctuations in body weight [16]. Additionally, smoking leads to an increase in visceral fat independent of changes in BMI, which helps explain the paradoxical increase in metabolic risk associated with visceral adiposity, despite overall weight loss [17].

Tobacco smoking can lead to autoimmune and inflammatory through various mechanisms. These include changes in genes and their expression, increased oxidative stress, and the production of free radicals [18, 19]. As a result, smoking leads to an increase in the proliferation of T and B cells, a decrease in the function of immune-suppressing T regulatory (Treg) cells, and elevated levels of pro-inflammatory substances like IL-1 beta, IL-8, IL-6, and tumor necrosis factors. Additionally, smoking enhances the expression of chemotactic cytokines [20, 21, 22].

Inflammatory cytokines, such as Interleukins and chemokines play a vital role in the communication, regulation, and activation of immune cells, as well as for mediating inflammatory responses. These processes are profoundly influenced by exposure to tobacco smoke. Previous and existing researches have concentrated on the link between tobacco smoking and various diseases. For instance, smoking is recognized for modifying the concentration and activation of particular white blood cells, such as leukocytes, leading to increased levels of inflammatory markers like C-reactive protein (CRP) and IL-6 [23]. However, further investigation is needed to understand the changes in these cytokines in serum following smoking cessation.

IL-12, primarily produced by dendritic cells, monocytes, macrophages, and B cells, can activate various immune cell subsets that recognize and destroy cancer cells, and enhance immunity during the cancer immunity cycle [24]. This pro-inflammatory cytokine interleukin (IL)-12 is essential for initiating and progressing of the Th-1 response, which is marked by the production of interferon-gamma (IFN- γ) by different T cells and natural killer cells [25]. IL-12 is released early in the immune response and is essential for regulating both innate and adaptive immunity, in addition to playing mediating anti-tumor activity [26, 27].

RESEARCH AIM

Building on our previous findings of reduced IL-12 levels in smokers, the current study aims to examine the impact of cigarette smoke on IL-12, PRL, E2, and HbA1c levels in healthy single female smokers. The reason for selecting the «single females» in this study is to minimize confounding from spouse smoking. Married women may have household exposure, making it difficult to distinguish between secondhand and active exposure. Focusing on single women allows us to study secondhand smoking from environmental sources like family, workplaces, and public area.

MATERIALS AND METHODS

Place and period of the research

Place of the research. National Diabetes Center laboratories, Mustansiriyah University.

Period of the research. From (September to October) 2024.

Populations under study (one or more)

Population "90": the first 30 females were smokers, the second 30 females were secondhand smokers "non-smokers but living with a smoker persons" and the third group was 30 female non-smokers (control group). The first group (smoker females) was subdivided into two sub-groups: the first based on the rate of smoking per day into heavy and light smokers, the second group based on the number of smoking years (<4 years) and (≥ 4 years).

Inclusion criteria: Single Females, age range were (20–29) years old.

Exclusion criteria: Married Females, Not Healthy, having Diabetes.

Study design and patients

A Randomized case-control study (The term 'randomized' was inaccurately used, as the study followed a case-control design without a formal randomization process) was performed with ninety serum samples obtained from healthy single females within the age range 20 to 29 years, attending to the NDC from (August to October 2024). The significant influence of menstrual cycle regularity, cycle phase, oral contraceptive, and pregnancy on PRL levels is acknowledgeable. To minimize hormonal variability, the study exclusively included non-pregnant women who were not using contraceptives. Additionally, menstrual cycle regularity was considered in participants selection to insure consistency in hormonal profile. The samples were divided into three main groups, the first 30 females were smokers, the second 30 females were Secondhand Smokers "non-smokers but living with a smoker persons" and the third group was 30 female non-smokers (control group). The first group (smoker females) was subdivided into two sub-groups: the first based on the rate of smoking per day into heavy and light smokers, the second group based on the number of smoking years (<4 years) and (≥ 4 years). Our data collection focused on smoking duration rather than the exact number of cigarettes smoked per day.

Methods

Five milliliters of venous blood was drawn by using a disposable syringe (5cc) from all participants, (2ml)

into an EDTA tube for the HbA1c test, 3ml into a gel tube and centrifuge for ten minutes at 3000 rpm for serum obtaining and divided into two Eppendorf tubes one for the measurement of hormone immediately and the other storage at -20 C degree until IL-12 measurement. The level of serum IL-12 in the patients and control groups was determined by using the MyBioSource (USA) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit and following the manufacturer's instructions. Body Mass Index (BMI) was calculated by using the equation $BMI = \text{weight (Kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$. The levels for HbA1c were measured by using (HbA1c kit-Germany) and (Cobas c111) device, while the levels of both E2 (Estradiol III kit-Germany) and PRL (Elecsys Prolactin kit-Germany) were measured in (ng/ml) by using (Cobas e411) device.

Statistical analysis

Statistical data were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 26.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). For evaluating the significance levels between the three groups in this study Kruskal-Wallis H test was used, while the Mann-Whitney U test was used to calculate the level of significance between the two group's patients and control. Results are presented as median, minimum, and maximum. Spearman test was used for correlation. A result was considered statistically significant if the p-value was below 0.05.

Ethics review

Before the commencement of this trial, all patients provided their written and dated consent for their participation. Furthermore, this study received ethical approval from the ethics committee of the National Diabetes Center at Mustansiriyah University in (September 2024), Ensuring adherence to the guidelines set forth in the 1964 Declaration of Helsinki, along with any subsequent revisions or similar ethical standards.

RESULTS

Ninety samples were collected from healthy single females aged 20 to 29 years. The samples were categorized into three primary groups: first group consisted of control (non-smokers), second group included secondhand smokers (non-smokers living with smokers), and the third group comprised active smokers. The latter group was further subdivided into two categories based on daily smoking rates: heavy smokers and light smokers. Additionally, a second subdivision was made according to the duration of smoking, distinguishing between those with 2 to 3 years and those with 4 to 6 years of smoking experience. The results indicated significant differences in the levels of IL-12, PRL, and HbA1c across all groups studied ($p\text{-value} < 0.05$). Detailed statistics, including median values, interquartile, and p-values of the study parameters between all the groups are presented in Table 1.

In the correlation results between study parameters in the control group and secondhand smokers group, only E2 and PRL showed a significant correlation with ($p=0.000$) (Table 2, 3), while in the smoker's group, BMI showed a significant correlation with HbA1c, and E2 with PRL $p=(0.032, 0.000)$ respectively (Table 4).

Table 1. Median, interquartile, and p-values of the study parameters between all the groups

Metabolites	Controls (Median, Min-Max)	Secondhand smokers (Median, Min-Max)	Smokers (Median, Min-Max)	P-value
BMI	22.1 (19.5–23.7)	22.7 (20.1–23.7)	22.1 (20.5–23.8)	0.920
IL-12 (pg/ml)	272.9 (217.7–330.9)	241.6 (186.4–320.5)	200.9 (182.7–275.3)	0.011
E2 (pg/ml)	98.2 (68.9–244.8)	109.4 (98.7–126.9)	92.7 (78.2–128.9)	0.153
PRL (ng/ml)	20.3 (9.53–37.3)	15.7 (9.58–22.1)	8.5 (7.35–29.6)	0.015
HbA1c %	4.5 (4.30–4.93)	5.15 (4.50–5.63)	5.90 (5.30–6.23)	0.000

Note: *significant at the 0.05 level

BMI — body mass index; IL-12 — interleukin 12; E2 — estradiol; PRL — prolactin; HbA1c — glycated hemoglobin.

Table 2. Correlation results between study parameters in the control group

		BMI	IL-12	E2	PRL	HbA1c
BMI	Correlation Coefficient	1.000	0.150	0.192	0.194	0.118
	Sig. (2-tailed)		0.430	0.310	0.304	0.535
IL-12	Correlation Coefficient	0.150	1.000	0.044	0.127	0.118
	Sig. (2-tailed)	0.430		0.818	0.505	0.535
E2	Correlation Coefficient	0.192	0.044	1.000	.862**	0.075
	Sig. (2-tailed)	0.310	0.818		0.000	0.695
PRL	Correlation Coefficient	0.194	0.127	.862**	1.000	0.037
	Sig. (2-tailed)	0.304	0.505	0.000		0.846
HbA1c	Correlation Coefficient	0.118	0.118	0.075	0.037	1.000
	Sig. (2-tailed)	0.535	0.535	0.695	0.846	

Note: **. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

BMI — body mass index; IL-12 — interleukin 12; E2 — estradiol; PRL — prolactin; HbA1c — glycated hemoglobin.

Table 3. Correlation results between study parameters in secondhand smokers group

		BMI	IL-12	E2	PRL	HbA1c
BMI	Correlation Coefficient	1.000	0.123	-0.112	-0.170	-0.299
	Sig. (2-tailed)		0.516	0.555	0.368	0.108
IL-12	Correlation Coefficient	0.123	1.000	0.266	0.246	-0.047
	Sig. (2-tailed)	0.516		0.155	0.189	0.804
E2	Correlation Coefficient	-0.112	0.266	1.000	.971**	0.042
	Sig. (2-tailed)	0.555	0.155		0.000	0.824
PRL	Correlation Coefficient	-0.170	0.246	.971**	1.000	0.064
	Sig. (2-tailed)	0.368	0.189	0.000		0.738
HbA1c	Correlation Coefficient	-0.299	-0.047	0.042	0.064	1.000
	Sig. (2-tailed)	0.108	0.804	0.824	0.738	

Note: **. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

BMI — body mass index; IL-12 — interleukin 12; E2 — estradiol; PRL — prolactin; HbA1c — glycated hemoglobin.

Table 4. Correlation results between study parameters in the smokers group

		BMI	IL-12	E2	PRL	HbA1c
BMI	Correlation Coefficient	1.000	-0.097	0.172	0.122	.392*
	Sig. (2-tailed)		0.608	0.363	0.521	0.032
IL-12	Correlation Coefficient	-0.097	1.000	0.032	0.123	-0.125
	Sig. (2-tailed)	0.608		0.866	0.516	0.509
E2	Correlation Coefficient	0.172	0.032	1.000	.932**	0.181
	Sig. (2-tailed)	0.363	0.866		0.000	0.338
PRL	Correlation Coefficient	0.122	0.123	.932**	1.000	0.154
	Sig. (2-tailed)	0.521	0.516	0.000		0.417
HbA1c	Correlation Coefficient	.392*	-0.125	0.181	0.154	1.000
	Sig. (2-tailed)	0.032	0.509	0.338	0.417	

Note: *. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

BMI — body mass index; IL-12 — interleukin 12; E2 — estradiol; PRL — prolactin; HbA1c — glycated hemoglobin.

Table 5. Median, interquartile, and P-values of the study parameters in the smokers group (heavy and light).

Metabolites	Heavy smokers (Median, Min-Max)	Light smokers (Median, Min-Max)	P-value
BMI	21.4 (20.3–23.2)	23.6 (21.0–24.0)	0.065
IL-12	222.0 (183.7–297.6)	200.3 (173.1–255.8)	0.351
E2	84.2 (77.7–93.2)	128.7 (84.6–149.2)	0.007
PRL	8.10 (6.50–8.60)	11.8 (8.4–33.1)	0.014
HbA1c	6.2 (5.6–6.4)	5.5 (4.8–6.0)	0.006

Note: *significant at the 0.05 level. BMI — body mass index; IL-12 — interleukin 12; E2 — estradiol; PRL — prolactin; HbA1c — glycated hemoglobin.

Table 6. Median, interquartile, and P-values of the study parameters in the smokers group (> 4 and ≥4).

Metabolites	< 4 (Median, Min-Max)	≥4 (Median, Min-Max)	P-value
BMI	21.6 (20.3–23.9)	22.4 (20.9–23.7)	0.74
IL-12	238.7 (191.3–320.6)	192.8 (181.8–241.0)	0.141
E2	84.6 (78.1–98.7)	96.6 (78.2–140.4)	0.330
PRL	8.3 (7.3–11.0)	9.1 (7.1–37.9)	0.443
HbA1c	5.9 (5.5–6.3)	5.6 (5.1–6.2)	

Note: *significant at the 0.05 level. BMI — body mass index; IL-12 — interleukin 12; E2 — estradiol; PRL — prolactin; HbA1c — glycated hemoglobin.

In the first division of the smoker subgroup, which categorized participants as heavy and light smokers, the levels of E2, PRL, and HbA1c exhibited significant differences, with p-values of 0.007, 0.014, and 0.006, respectively (see Table 5). Conversely, in the second division, which was based on the duration of smoking, no significant differences were observed among the study parameters (refer to Table 6).

DISCUSSION

Despite that, the p-value for E2 levels in all of the study groups showed non-significant differences (>0.05), but the (Median=92.68) in the smokers group is lower than the control and secondhand smokers groups (Table 1). Cigarette smoke contains numerous harmful chemicals that can disrupt endocrine function, potentially altering estrogen metabolism and production, and leading to lower E2 levels. While this study did not find significant differences

in E2 levels, other research suggests that smoking can lead to lower E2 levels [14], which may increase the risk of reproductive issues, osteoporosis, cardiovascular diseases, and other health problems. Smoking may accelerate the metabolism of estrogens in the liver. Enzymes induced by tobacco constituents can lead to faster breakdown of hormones, potentially lowering circulating levels [28].

The relationship between PRL and E2 is complex and can be bidirectional, meaning that changes in one hormone can influence the levels of the other (see the correlation in Tables 2, 3, 4). As shown in (Table 1), PRL level showed significant differences between all study groups (P-value=0.015). PRL is lowered in the secondhand smokers (Median=15.7) also, is diminished in the smokers females group (Median=8.5) as in Table 1. The majority of addictive substances that raise dopamine levels in the brain also act to inhibit prolactin secretion. This includes cocaine [29], amphetamine [30] and methylphenidate [31, 32]. Some animal

studies have demonstrated that the acute nicotine administration regardless of whether it is delivered intravenously or intraperitoneally, consistently produces dose-dependent increases in PRL levels. [33].

In 2010, Xue Y., *et al.* found that the average nicotine cigarette smoking resulted in significant and prolonged increases in PRL levels [11]. Contrary to that study, our results revealed that smoking correlates with PRL reduction Table 1. Although this study focused on analysis PRL levels as a continuous variable, categorizing participants based on the presence of hyperprolactinemia could provide additional insights into the effects of active and secondhand smoking on this hormone. Analysis the frequency of hyperprolactinemia among different groups is an important area for future research, which may help in understanding the potential clinical implications of smoking exposure.

In smokers, levels of pro-inflammatory cytokines, including IL-12, T-cell, and specific regulators of Natural Killer cell (NK-cell), are reduced. This decline may be attributed to the immunosuppressive effect of smoking and an increased risk of periodontitis [34]. Altering these cytokine levels due to smoking could potentially impact clinical features and treatment responses. Consequently, lower IL-12 levels in female smokers could impair their immune responses, making them more susceptible to infections and potentially increasing their risk for autoimmune diseases and certain cancers [35]. The results of our study showed a lower level of IL-12 in smoking females compared to control and secondhand smoker individuals (p -value<0.05) Table 1.

Smokers with diabetes often encounter great difficulties in managing insulin dosing and controlling the disease compared to non-smokers [36]. Remarkably, the previous studies have shown that cigarette smokers have higher levels of HbA1c and a 30–40% increased risk of developing type 2 diabetes compared to non-smokers [37, 38].

In 2018, Choi *et al.* demonstrated that smoking is likely associated with elevated HbA1c levels within the general population [39]. Our findings further corroborate this, revealing a significant increase in HbA1c levels among both secondhand and active female smokers compared to the control group ($p=0.000$) Table 1. These results indicate that smoking has a substantial impact on HbA1c levels, highlighting its potential role in impairing glycemic control [40]. As the increased HbA1c levels among smokers was observed in this study, it is important to consider that smoking is associated with increased hemoglobin levels due to chronic carbon monoxide exposure. Therefore, the observed elevation in HbA1c may not solely reflect alterations in carbohydrates metabolism but could also be influenced by changes in total hemoglobin concentration. More studies about both hemoglobin and HbA1c together are needed.

Smoking and diabetes risk are multifaceted. Smoking has been shown to contribute to insulin resistance, primarily through increased oxidative stress and systemic inflammation. Nicotine and other toxic compounds in the cigarette can trigger the release of pro-inflammatory cytokines, including IL-12 which may impair insulin signaling pathway. Also, smoking is associated with hormonal imbalance, such as altered PRL and E2 levels, which may further disrupts glucose metabolism.

Chronic exposure to tobacco smoke has also been linked to beta-cell-dysfunction, leading to impaired glucose secre-

tion and increased HbA1c levels. Furthermore, smoking-induced endothelial dysfunction and increased abdominal adiposity may exacerbate metabolic disturbances, increasing the risk of diabetes and its complications [41].

According to our study sub-group, between heavy and light smokers females, the E2 concentrations show a significant difference ($p=0.007$) and give the lowest levels in Heavy smokers (Median=84.23) Table 5. Current smoking was linked to an elevated WHR (waist-to-hip ratio), a risk factor for increased inflammation, and a potentially metabolically obese phenotype [42]. Additionally, smokers showed higher levels of androgens like testosterone and androstenedione, which are linked to a heightened risk of breast cancer and hyperandrogenism [43]. As previous studies findings, in the body, testosterone can be converted into estradiol through a process called aromatization. If testosterone levels are excessively high, the body may not effectively convert it to estradiol, or other mechanisms might lead to altered production or metabolism [44].

Also, PRL shows significant differences between heavy and light smokers ($p=0.014$), with lowest levels in heavy smokers females (Median=8.1) Table 5. Estradiol generally stimulates the production of prolactin, while testosterone may have inhibitory effects on prolactin secretion. Therefore, changes in E2 and testosterone can influence PRL levels [45, 46].

While for HbA1c levels, there was a significant difference between heavy and light smokers ($p=0.006$) Table 5. With the highest level in Heavy smokers females (Median=6.2). This result aligned with Vlassopoulos *et al.*, (2013), who found that HbA1c was higher in smokers by 0.25 SDs (0.08%), and 0.38 SDs higher (0.14%) in heavy smokers than non-smokers ($p<0.001$ both) [46]. See also [40–48].

According to the duration of smoking sub-group, No notable differences were observed among the study parameters (Table 6), which means that varying durations of smoking (e.g., short-term vs. long-term) did not lead to notable changes in the outcomes being measured.

One important consideration is the influence of lifestyle factors linked to smoking. Female smokers may have different diets, higher psychoactive substance use, or greater abdominal obesity, which could affect PRL, E2, HbA1c, and IL-12 levels. As this study lacked detailed data on these factors, Future research should account for these confounders to better isolate smoking's effects.

Directions for further research

Future research should focus on understanding the mechanisms through which smoking disrupts hormonal balance and metabolic health in women, particularly regarding estradiol, prolactin, and HbA1c levels. Longitudinal studies are needed to assess the long-term effect of smoking on metabolic disorders, such as the development of cardiovascular diseases, and type 2 diabetes, with particular attention to immune responses and hormonal changes that differ between sexes. Additionally, examining how smoking cessation can help revise these disruptions and evaluating smoking cessation programs that are tailored to the specific needs of each gender, would provide valuable insights into improving health outcomes for women. This research could help refine strategies for early detection and intervention to mitigate the adverse effects of smoking on women's health.

CONCLUSION

Smoking has a profound adverse effect on public health females, disrupts hormonal balance, leading to alterations in E2 and PRL levels, which can impact reproductive health and contributes to metabolic disturbances through inflammation and insulin resistance, potentially increasing diabetes development risk.

Also, smoking does decrease IL-12 levels, which can impair immune responses and affect overall health. Furthermore, our results revealed that smoking does increase HbA1c levels. Persistently elevated HbA1c levels may raise the risk of developing type 2 diabetes and its related complications, including cardiovascular disease and other metabolic disorders.

Significant differences in hormonal and metabolic markers between heavy and light female smokers were observed. Heavy smokers had lower estradiol (E2) levels ($p=0.007$, Median=84.23) and lower prolactin (PRL) levels ($p=0.014$, Median=8.1), potentially due to elevated testosterone levels that may inhibit PRL secretion. Additionally, significantly higher in heavy smokers ($p=0.006$, Median=6.2), indicating poorer glycemic control. These findings suggest that heavy smoking adversely affects both metabolic health and hormonal balance in women.

This underscores the importance of addressing smoking cessation as a critical component of improving overall health outcomes in women. Moreover, all smoking women should undergo regular screenings for diabetes

to monitor their glycemic control and mitigate associated health risks.

OTHER INFORMATION

The source of financing: The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

Conflicts of interests: The authors stated that they have no conflicts of interest related to the authorship and publication of this article.

Participation of authors: Rosol Jasim Mohammed – significant contribution to the study design and to the obtaining, data analysis or interpreting results; writing an article; Ghufra Salman Jawad – significant contribution to the study design and to the obtaining, data analysis or interpreting results; writing an article; Lujain Ali Ghannawi – significant contribution to the study design and to the obtaining, data analysis or interpreting results; writing an article; Karam Mazin Gharab – significant contribution to the study design and to the obtaining, data analysis or interpreting results; writing an article; Haidar Fadhil Al-Rubayae – significant contribution to the study design and to the obtaining, data analysis or interpreting results; writing an article. Mohammed Amer Thamer – significant contribution to the study design and to the obtaining, data analysis or interpreting results; writing an article. All the authors approved the final version of the article before the publication and expressed their consent to be responsible for all aspects of the work, which implies proper investigation and resolving of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Acknowledgments: We would like to thank the scientific community of the National Diabetes Center and all individuals who continue to share medical knowledge with us for offering the necessary facilities for this research and for acknowledging the consent of their patients to publish this study.

REFERENCES

1. Ihenacho U, Sriprasert I, Mack WJ, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Smoking and Circulating Sex Hormone Levels Among Premenopausal Women. *Nicotine Tob Res.* 2022;24(11):1705-1713. doi: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntac066>
2. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):1009-1019. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70301-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70301-2)
3. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer.* 2011;105(5):709-722. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.254>
4. Singh CR, Kathiresan K. Effect of cigarette smoking on human health and promising remedy by mangroves. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine.* 2015;5(2):162-167. doi: [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(15\)30337-3](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(15)30337-3)
5. Parameswari R, Sridharan TB. Cigarette smoking and its toxicological overview on human male fertility — a prospective review. *Toxin Reviews.* 2021;40(2):145-161. doi: <https://doi.org/10.1080/15569543.2019.1579229>
6. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update.* 2011;17(1):76-95. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq033>
7. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med.* 1986;314(10):605-613. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198603063141003>
8. El-Nemr A, Al-Shawaf T, Sabatini L, et al. Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod.* 1998;13(8):2192-2198. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/13.8.2192>
9. Walsh RA. Effects of maternal smoking on adverse pregnancy outcomes: examination of the criteria of causation. *Hum Biol.* 1994;66(6):1059-1092.
10. Tweed JO, Hsia SH, Lutfy K, Friedman TC. The endocrine effects of nicotine and cigarette smoke. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(7):334-342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.006>
11. Xue Y, Morris M, Ni L, et al. Venous plasma nicotine correlates of hormonal effects of tobacco smoking. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;95(2):209-215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.01.007>
12. Shaw D, al'Absi M. Blunted opiate modulation of prolactin response in smoking men and women. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;95(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.11.016>
13. Varvarigou AA, Liatsis SG, Vassilakos P, Decavalas G, Beratis NG. Effect of maternal smoking on cord blood estradiol, placental lactogen, chorionic gonadotropin, FSH, LH, and cortisol. *J Perinat Med.* 2009;37(4):364-369. doi: <https://doi.org/10.1515/JPM.2009.028>
14. Ruan X, Mueck AO. Impact of smoking on estrogenic efficacy. *Climacteric.* 2015;18(1):38-46. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.929106>
15. Thiering E, Bröske I, Kratzsch J, et al. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and development of insulin resistance in 10 year old children. *Int J Hyg Environ Health.* 2011;214(5):361-368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.04.004>
16. Inoue K, Takeshima F, Kadota K, et al. Early effects of smoking cessation and weight gain on plasma adiponectin levels and insulin resistance. *Intern Med.* 2011;50(7):707-712. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4600>
17. Tweed JO, Hsia SH, Lutfy K, Friedman TC. The endocrine effects of nicotine and cigarette smoke. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(7):334-342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.006>
18. Sokolowska M, Quesniaux VFJ, Akdis CA, Chung KF, Ryffel B, Togbe D. Acute Respiratory Barrier Disruption by Ozone Exposure in Mice. *Front Immunol.* 2019;10:2169. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02169>
19. Shein M, Jeschke G. Comparison of Free Radical Levels in the Aerosol from Conventional Cigarettes, Electronic Cigarettes, and Heat-Not-Burn Tobacco Products. *Chem Res Toxicol.* 2019;32(6):1289-1298. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00085>

20. Heyn J, Luchting B, Azad SC. Smoking Associated T-Cell Imbalance in Patients With Chronic Pain. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(1):111-117. doi: <https://doi.org/10.1093/ntr/nty199>
21. Andersen AM, Lei MK, Beach SRH, Philibert RA, Sinha S, Colgan JD. Cigarette and Cannabis Smoking Effects on GPR15+ Helper T Cell Levels in Peripheral Blood: Relationships with Epigenetic Biomarkers. *Genes (Basel).* 2020;11(2):149. doi: <https://doi.org/10.3390/genes11020149>
22. Hartmann T, Marino F, Duffield R. Tobacco smoking and acute exercise on immune-inflammatory responses among relative short and longer smoking histories. *Cytokine.* 2019;123:154754. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154754>
23. Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(6):481-487. doi: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1473035>
24. Xu Y, Sun X, Tong Y. Interleukin-12 in multimodal tumor therapies for induction of anti-tumor immunity. *Discov Oncol.* 2024;15(1):170. doi: <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01011-2>
25. Trinchieri G, Scott P. Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions. *Res Immunol.* 1995;146(7-8):423-431. doi: [https://doi.org/10.1016/0923-2494\(96\)83011-2](https://doi.org/10.1016/0923-2494(96)83011-2)
26. Tahara H, Lotze MT. Antitumor effects of interleukin-12 (IL-12): applications for the immunotherapy and gene therapy of cancer. *Gene Ther.* 1995;2(2):96-106.
27. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(2):133-146. doi: <https://doi.org/10.1038/nri1001>
28. Szkup M, Jurczak A, Karakiewicz B, Kotwas A, Kopej J, Grochans E. Influence of cigarette smoking on hormone and lipid metabolism in women in late reproductive stage. *Clin Interv Aging.* 2018;13:109-115. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S140487>
29. Mendelson JH, Sholar MB, Mutschler NH, et al. Effects of intravenous cocaine and cigarette smoking on luteinizing hormone, testosterone, and prolactin in men. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307(1):339-348. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.103.052928>
30. Lurie S, O'Quinn A. Neuroendocrine responses to methylphenidate and d-amphetamine: applications to attention-deficit disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991;3(1):41-50. doi: <https://doi.org/10.1176/jnp.3.1.41>
31. Overtom CC, Verbaten MN, Kemner C, et al. Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res.* 2003;145(1-2):7-15. doi: [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(03\)00097-4](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(03)00097-4)
32. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Sebrechts MM, et al. Growth hormone and prolactin response to methylphenidate in children with attention deficit disorder. *Life Sci.* 1990;46(9):625-633. doi: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(90\)90131-a](https://doi.org/10.1016/0024-3205(90)90131-a)
33. Hulihan-Giblin BA, Lumpkin MD, Kellar KJ. Acute effects of nicotine on prolactin release in the rat: agonist and antagonist effects of a single injection of nicotine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;252(1):15-20.
34. Tymkiw KD, Thunell DH, Johnson GK, et al. Influence of smoking on gingival crevicular fluid cytokines in severe chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2011;38(3):219-228. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01684.x>
35. Mirlekar B, Pylayeva-Gupta Y. IL-12 Family Cytokines in Cancer and Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(2):167. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13020167>
36. U.S. Department of Health and Human Services [Internet]. In The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. [accessed on 29 January 2018]. Available online: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/index.htm>
37. Chang SA. Smoking and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2012;36(6):399-403. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.6.399>
38. Hong JW, Ku CR, Noh JH, Ko KS, Rhee BD, Kim DJ. Association between Self-Reported Smoking and Hemoglobin A1c in a Korean Population without Diabetes: The 2011-2012 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126746. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126746>
39. Choi DW, Jeon J, Lee SA, Han KT, Park EC, Jang SI. Association between Smoking Behavior Patterns and Glycated Hemoglobin Levels in a General Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10):2260. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph15102260>
40. Hıseyin A, Cenk A, Ayce L, Sbleyman G. Impact of smoking and nicotine addiction on HbA1c levels and diabetic microvascular complications. *Clin Diabetol.* 2020;9(2):112-117. doi: <https://doi.org/10.5603/DK.2020.0004>
41. Chen Z, Liu XA, Kenny PJ. Central and peripheral actions of nicotine that influence blood glucose homeostasis and the development of diabetes. *Pharmacol Res.* 2023;194:106860. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106860>
42. Chiolo A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):801-809. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.801>
43. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: Reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids.* 2015;99(Pt A):49-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.09.001>
44. Olasore HSA, Oyedemi TA, Olawale MO, Ogundele OI, Faleti JO. Relationship between testosterone-estradiol ratio and some anthropometric and metabolic parameters among Nigerian men. *Metabol Open.* 2023;18:100249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metop.2023.100249>
45. Naelitz B, Shah A, Nowacki AS, et al. Prolactin-to-Testosterone Ratio Predicts Pituitary Abnormalities in Mildly Hyperprolactinemic Men with Symptoms of Hypogonadism. *J Urol.* 2021;205(3):871-878. doi: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001431>
46. Redman B, Kitchen C, Johnson KW, Bezawada P, Kelly DL. Levels of prolactin and testosterone and associated sexual dysfunction and breast abnormalities in men with schizophrenia treated with antipsychotic medications. *J Psychiatr Res.* 2021;143:50-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.08.022>
47. Vlassopoulos A, Lean ME, Combet E. Influence of smoking and diet on glycated haemoglobin and 'pre-diabetes' categorisation: a cross-sectional analysis. *BMC Public Health.* 2013;13:1013. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-1013>
48. Sia HK, Kor CT, Tu ST, et al. Association between smoking and glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective matched cohort study. *Ann Med.* 2022;54(1):1385-1394. doi: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2075559>

AUTHORS INFO

***Lujain A. Ghannawi**, MSc degree, Assistant Lecturer; 13 Hay Al-Adil, Baghdad, 1011, Iraq;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1067-6550>; e-mail: lujainghannawi@uomustansiriyah.edu.iq

Rosol J. Mohammed, MSc degree, Assistant Lecturer; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4152-1169>;
e-mail: rosol.jm@kus.edu.iq

Ghufran S. Jawad, MSc degree, Assistant Lecturer; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7578-9276>;
e-mail: ghufransalman@uomustansiriyah.edu.iq

Karam Gharab, MSc degree, Assistant Lecturer; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-3671>;
e-mail: kammazin@uomustansiriyah.edu.iq

Haidar F. Al-Rubayae, MD, Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3912-8103>; e-mail: dr.haidarf@gmail.com

Mohammed A. Thamer, Bachelor's degree, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6823-1656>;
e-mail: Mohamed.amer5221@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Джавад Г.С., Мухаммед Р.Д., Ганнави Л.А., Гхараб К., Аль-Рубайе Х.Ф., Тхамер М.А.. Пролактин, эстроген, HbA1c и интерлейкин-12 у незамужних курящих женщин Ирака // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №5. — С. 442-450. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13248>

TO CITE THIS ARTICLE:

Jawad GS, Mohammed RJ, Ghannawi LA, Gharab K, Al-Rubaye HF, Thamer MA. Prolactin, estrogen, HbA1c and interleukin-12 in iraqi smokers single females. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(5):442-450. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13248>

СПЕКТР ЭФФЕКТОВ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4: ВНУТРИ И ЗА ПРЕДЕЛАМИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ (ЧАСТЬ 2)



© Л.А. Руюткина*, Д.С. Руюткин

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

К 20-летию клинического применения ингибиторов дипептидазы-4 (иДПП-4) расширяется представление о спектре эффектов (метаболических, клинических, биологических) за пределами первоначально определенного гликемического контроля, рассматриваются возможности и направления их безопасного использования с учетом новых биологических эффектов. Уточняется сердечно-сосудистая и нефрологическая безопасность иДПП-4 в контексте комбинированной терапии с метформином и инсулином. Анализируется недооцененная связь сахарного диабета 2 типа с хрупкостью костей и выбором антигипергликемических препаратов. Рассматриваются новые биологические эффекты ингибиторов ДПП-4 с потенциальной клинической значимостью. Представлен алоглиптин как противодиабетическое инкретиновое средство с его возможностями и сюрпризами в метаболическом контроле.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ингибиторы дипептидазы-4; алоглиптин; низкоуровневое воспаление; плейотропные эффекты.

SPECTRUM OF EFFECTS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITORS: WITHIN AND BEYOND GLYCEMIC CONTROL (PART 2)

© Lyudmila A. Ruyatkina*, Dmitry S. Ruyatkin

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

To mark the 20th anniversary of clinical use of dipeptidase-4 inhibitors (DPP-4i), the understanding of the spectrum of effects (metabolic, clinical, biological) beyond the initially defined glycemic control is expanded, and the possibilities and directions of their safe use are considered, taking into account new biological effects. The cardiovascular and nephrological safety of DPP-4i is clarified in the context of combination therapy with metformin and insulin. The underestimated relationship between type 2 diabetes mellitus and bone fragility and the choice of antihyperglycemic drugs is analyzed. New biological effects of DPP-4 inhibitors with potential clinical significance are considered. Alogliptin is presented as an antidiabetic incretin agent with its capabilities and surprises in metabolic control.

KEYWORDS: dipeptidase-4 inhibitors; alogliptin; low-grade inflammation; pleiotropic effects.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 В КОНТЕКСТЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Обновленный метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ) не показал значительного риска хронической сердечной недостаточности (ХСН) при терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) [1]. Хотя сердечно-сосудистый эффект лечения иДПП-4 в РКИ кажется нейтральным в отношении ХСН [2], средние итоги лечения часто скрывают вариабельность результатов в подгруппах пациентов [3]. Так, в зависимости от этиологии ХСН отмечена гетерогенность данных внутри классов иДПП-4 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида -1 (арГПП-1) [4]. Одним из потенциальных факторов наблюдаемой гетерогенности лечения служит взаимодействие совместно назначаемых препаратов.

Ретроспективный анализ трех РКИ у пациентов с базовым лечением метформином (МЕТ) по сравнению с лицами, не принимающими бигуанид, предполагает для иДПП-4 снижение риска сердечно-сосудистых событий (ССС), в первую очередь инфаркта миокарда (ИМ), ин-

сульта, сердечно-сосудистой смертности и госпитализации вследствие нестабильной стенокардии [5]. При сравнении иДПП-4 (n=13 391) и препаратов сульфонилмочевины (СМ) (n=33 206) в комбинации с МЕТ по данным Medicare, взаимодействие между началом приема глиптинов и МЕТ было статистически значимым для суммарного результата по МАСЕ (p=0,024) и смертности (p=0,023), что предполагает возможное взаимодействие между иДПП-4 и метформином [3].

У пациентов с ИМ и СД2 применение МЕТ в комбинации с иДПП-4 было связано с уменьшением частоты рецидивов инфаркта по сравнению с применением МЕТ в сочетании с СМ в течение 3 лет наблюдения [6]. Полагают, что МЕТ может усиливать кардиопротекцию иДПП-4, регулируя путь инкретинов: стимулирует выработку кишечного ГПП-1, способствует экспрессии рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) в β -клетках островков, снижает уровни циркулирующей ДПП-4 [7]. В совокупности эти механизмы бигуанида могут усиливать сердечно-сосудистые преимущества при сочетании с иДПП-4 [5], определяя роль МЕТ в качестве сердечно-сосудистого модератора глиптина [8].

Терапия иДПП-4 связана с более низким риском MACE по сравнению с СМ и аналогичным риском MACE по сравнению с МЕТ у пациентов с кардиологической и почечной патологией. Эта связь, наиболее очевидная в первый год терапии, характеризует иДПП-4 как более безопасный выбор, чем СМ для старта лечения диабета у пациентов с высоким риском [9]. Комбинация иДПП-4 с метформином экономически эффективна по сравнению с комбинацией МЕТ и СМ в качестве долгосрочной терапии второй линии [10].

При оценке предикторов ответа на лечение тремя дополнительными препаратами: СМ, иДПП-4 и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (иНГЛТ-2) в добавление к монотерапии МЕТ, вероятность достижения целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с присоединением глиптинов была выше у пациентов с более низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [11]. Представлены свидетельства способности иДПП-4, в монотерапии или в сочетании с другими сахароснижающими препаратами, профилактировать снижение СКФ при легком нарушении функции почек [12], снижать альбуминурию и, потенциально, предотвращать периферическую нейропатию [13, 14], а также свидетельства безопасности и хорошей переносимости при почечной недостаточности [15]. Микроальбуминурию считают основным клиническим фактором, взаимосвязанным с повышением вариабельности гликемии (ВГ) у больных СД2 [16]; антипротеинурический эффект иДПП-4 без влияния на конечные почечные точки отмечен при диабетических и недиабетических заболеваниях почек [17]. При использовании комбинации иДПП-4 с МЕТ частота ССС существенно не отличалась от иНГЛТ-2 с сердечно-сосудистыми преимуществами [18] и оказалась ниже в отличие от СМ с аналогичной эффективностью [19]. Ингибиторы ДПП-4 были связаны с лучшими долгосрочными результатами у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и диабетом [20].

Особое внимание привлекают варианты инсулинотерапии в комбинации с неинсулиновыми препаратами, способными снижать сердечно-сосудистый риск за счет устранения метаболического дисбаланса, уменьшения воспаления и улучшения эндотелиальной функции [21]. При комбинации иДПП-4 с инсулином показано: снижение риска смертности от всех причин по сравнению с сочетанием инсулинотерапии с не иДПП-4 на основании результатов 11-летнего ретроспективного когортного исследования ($n=3120$) [22], предотвращение прогрессирования ишемической болезни сердца [23], улучшение вариабельности гликемии (ВГ), при этом добавление ингибитора ДПП-4 к более низкой дозе МЕТ стало альтернативным подходом к стабильной ВГ по сравнению с дополнительной высокой дозой МЕТ [24].

В целом, этот класс безопасных пероральных антигипергликемических средств с противовоспалительным профилем и обширным опытом применения, не требуя повышения дозы, без увеличения веса и сердечно-сосудистых рисков, оптимального соотношения эффективности лечения и стоимости иДПП-4 [25], играет серьезную роль в терапии СД2 [26, 27]. Указанные качества определяют иДПП-4 в качестве привилегированной цели в области открытия лекарств [27]. Основываясь на ингибирующей активности в отношении ДПП-4, для дальнейшей разработки

целевых соединений из мощных производных хиназолина, пиримидина и аминопиперидина рассматривают три препарата: алоглиптин, алиаглиптин и трелаглиптин [28].

АЛОГЛИПТИН (ВИПИДИЯ®)

КАК ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОЕ ИНКРЕТИНОВОЕ СРЕДСТВО: ВОЗМОЖНОСТИ И СЮРПРИЗЫ В МЕТАБОЛИЧЕСКОМ КОНТРОЛЕ

Выбор алоглиптина в качестве одного из прототипов не случаен, поскольку его принадлежность к классу не-пептидомиметиков обеспечивает лучшую фармакокинетику и большую метаболическую стабильность [29]. Уникальное строение алоглиптина с четырьмя центрами связывания, в основе которого лежит 3D-структура ДПП-4, обеспечивает высокую селективность (наибольшую среди представленных в РФ: >14000 vs ДПП-8 и -9) и эффективность препарата, что позволило отнести его к третьему поколению внутри класса [30]. Гликемический контроль при терапии иДПП-4 варьирует в зависимости от отдельных молекул; при монотерапии снижение HbA_{1c} составляет от -0,5 до -1,0% [31], в среднем — на 0,74% при исходном уровне 8% [32]. Эффективность монотерапии алоглиптина в 12-месячном исследовании составила 1,3% при исходном уровне HbA_{1c} — 7,6% [33]. Более существенные эффекты алоглиптина объяснили большей селективностью к дипептидилпептидазе-4 и более высокой скоростью ее ингибирования [34]. Снижение гликемии и безопасность алоглиптина продемонстрированы независимо от исходного уровня HbA_{1c} , хотя эффективность оказалась сильнее при более высоких исходных значениях HbA_{1c} [33].

Стабильный контроль гликемии и безопасность алоглиптина подтверждены в долгосрочных исследованиях: проспективном 3-летнем J-BRAND Registry в монотерапии или сочетании с другими пероральными сахароснижающими препаратами [35] и наблюдательном 3,5-летнем исследовании [36]. Результаты нового систематического обзора и сетевого метаанализа РКИ с помощью SUCRA-рейтинга показали, что алоглиптин (Випидия®) превосходит другие иДПП-4 в виде монотерапии и в комбинации с МЕТ в достижении целевого HbA_{1c} в общей популяции и в популяции наивных и не наивных больных СД2 [37]. В контроль гликемии вносит вклад способность алоглиптина снижать ВГ [38] и улучшать ранний ответ β -клеток [26].

Метаболические нарушения СД2 в комплексе с микро- и макрососудистыми осложнениями рассматриваются как единое кардиоренальное метаболическое заболевание [39]. Ключевым фактором риска СД2 и его прогрессирования считают дислипидемию [40]; среди механизмов этого процесса выделяя апоптоз β -клеток, вторичную инсулинорезистентность (ИР) в печени и скелетных мышцах и воспалительную реакцию в жировой ткани при их тесной связи с индексом массы тела. Алоглиптин в монотерапии, помимо его способности модулировать функцию β -клеток, снижает постпрандиальные атерогенные липиды и печеночные трансаминазы [33, 36, 41, 42]. Показана роль ДПП-4 в ИР и воспалительных процессах в жировой ткани, где преимущественно синтезируется этот адипокин, нарушая сигнализацию инсулина внутри адипоцита и способствуя развитию провоспалительной среды [26, 43].

Предоставлены доказательства потенциала алоглиптина, в отличие от других протестированных глиптинов, регулировать ИР жировой ткани [44].

Алоглиптин стремительно развивается как противо-диабетическое инкретиновое средство [33]. Так, независимо от гликемического и липидного статуса, лечение алоглиптином привело к значительной регрессии бляшек и стабилизации нектоточных лейкоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и легкой дисгликемией, что свидетельствует о потенциальной полезности раннего вмешательства с использованием иДПП-4 для этой подгруппы пациентов [45]. Исследование SPEAD-A по результатам 20 месяцев лечения алоглиптином показало его профилактическое антиатеросклеротическое действие при СД2, значительно изменив максимальную

толщину интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий [46], что коррелирует с исследованием Lv Q и соавт. (2024), продемонстрировавших большую эффективность длительной терапии эксенатидом, алоглиптином или MET в замедлении прогрессирования ТКИМ (маркера субклинического атеросклероза), чем другими сахароснижающими препаратами при сравнении с плацебо [47].

Поскольку маркирует атеросклероз повышенная жесткость артериальной стенки [48], важна способность алоглиптина улучшать этот показатель у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и СД2 [33, 49], а также резерв коронарного кровотока и фракцию выброса левого желудочка у пациентов с СД2 и ИБС [50]. При этом иДПП-4 продемонстрировали уникальные преимущества в регуляции артериального давления (АД) в шести механизмах (рис. 1),

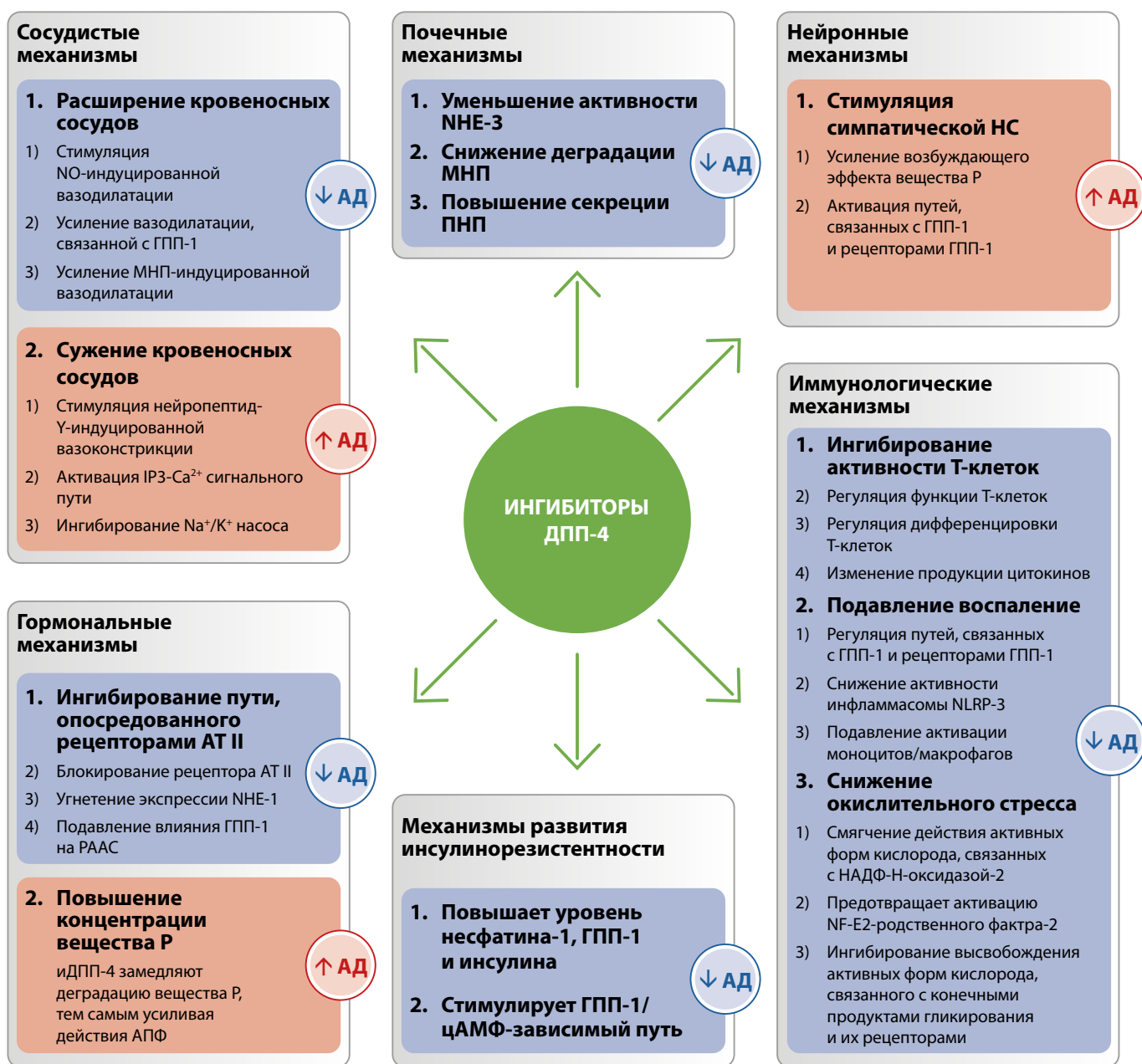


Рисунок 1. Потенциальные механизмы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в регуляции артериального давления. Адаптировано по Zhang J. и соавт. [51].

Примечания: AT II — ангиотензин II; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4; МНП — мозговой натрийуритический пептид (натрийуритический пептид типа В); НАДФ-Н — никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный; НС — нервная система; ПНП — предсердный натрийуритический пептид; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; IP3 (inositoltrisphosphate (англ.)) — инозитолтрифосфат; NF-E2 (nuclear factor erythroid-derived 2 (англ.)) — ядерный фактор эритроидного происхождения 2; NHE-1 (Sodium-hydrogen antiporter 1 (англ.)) — натрий-водородный антипортер-1; NHE-3 (Sodium-hydrogen antiporter 3 (англ.)) — натрий-водородный антипортер-3; NLRP-3 (nod-like receptor protein 3 (англ.)) — nod-подобный рецепторный белок-3; NO (nitric oxide (англ.)) — оксид азота.

включая гормональные, почечные, сосудистые, иммунной и нервной системы, ИР [51].

При использовании иДПП-4 важно учитывать их потенциальные различия в отношении более низкого риска развития ХСН, поскольку классовым эффектом является симпатическая активация, способная повысить риск сердечной недостаточности. В отличие от других глиптинов, ситаглиптин и алоглиптин выводятся в основном с мочой и подавляют активность почечного натрий-водородного обменника-3. Эти два препарата не увеличивали риск госпитализации по поводу ХСН в масштабных РКИ сердечно-сосудистых исходов [52].

Ингибиторы ДПП-4 оказывают плеiotропное воздействие за пределами гликемического контроля, задерживая старение сосудов [53]. Представлены данные о возможном антивозрастном действии алоглиптина, канаглифлозина и метформина путем активации AMPK — ключевого фермента энергетического баланса [54]. Дополнительный анализ результатов исследования ENTIRE показал, что интенсификация терапии алоглиптином позволила добиться компенсации углеводного обмена, умеренного снижения массы тела, показателей АД, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) у большинства пациентов с СД2. Наиболее частое достижение целевых значений HbA_{1c} отмечено у молодых пациентов с меньшей длительностью диабета [55], свидетельствуя в пользу более раннего назначения алоглиптина. Особое внимание спектр возможностей алоглиптина в метаболическом контроле, наряду с сердечно-сосудистой безопасностью, привлекает в терапии дебютов СД2 в уязвимой в плане кардиометаболического риска когорте постменопаузальных женщин [56].

НЕДООЦЕНЕННАЯ СВЯЗЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ХРУПКОСТИ КОСТЕЙ И ВЫБОРА АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Общий регуляторный контроль гликемического и костного гомеостаза позволяет рассматривать хрупкие переломы как еще одно осложнение диабета [57], обосновывая введение термина «диабетопороз» [58]. Компоненты метаболического синдрома (МС): висцеральное ожирение, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), гипергликемия, высокие уровни триглицеридов (ТГ) и АГ, — влияют на здоровье костей посредством высвобождения адипокинов и провоспалительных цитокинов висцеральной жировой ткани [59, 60]. При СД2 в дополнение к метаболическим нарушениям серьезное влияние на риск переломов оказывают нейропатия и гипогликемии [61], привлекая внимание к антидиабетическим препаратам [62, 63], особенно к инкретиновым, поскольку ГПП-1 и ГИП участвуют в регуляции состояния костной ткани [64].

Повышенная активность ДПП-4 может косвенно способствовать резорбции и подавлять формирование костей, увеличивая риск остеопороза [65]. Мета-анализ 28 РКИ ($n=220\,000$) выявил более низкий риск переломов среди пользователей иДПП-4 (OR 0,60, 95% CI 0,37–0,99) [66], что согласуется с анаболическим влиянием инкретиновых препаратов, арГПП-1 и иДПП-4, на кость [67]; снижение риска остеопороза было дозозависимым [68].

Алоглиптин продемонстрировал более низкий риск перелома костей по сравнению с плацебо, СМ, линаглиптином или саксаглиптином с вероятностью 76,3% [69]. Хотя переход на арГПП-1 улучшает гликемический контроль, он, по-видимому, оказывает менее благоприятное воздействие на плотность костей, чем продолжение приема иДПП4 [70]. Возможным объяснением этого феномена является сохранение костной ткани при терапии иДПП-4 с помощью как ГИП (ингибирует резорбцию костей), так и арГПП-1 (способствует формированию костей, ингибированию их резорбции и улучшению свойств костного материала) [71]. Новые эффекты иДПП-4 на метаболизм костей объясняют обратную зависимость между активностью дипептидилпептидазы-4 и минеральной плотностью костной ткани, а также повышенный риск переломов [72].

О НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТАХ ИНГИБИТОРОВ ДПП-4

Поскольку ДПП-4 модулирует воспаление и иммунопосредованное разрушение β -клеток [73], иДПП-4 потенциально может выполнять функции иммунной регуляции при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [74]. В этом направлении обсуждаются, исследуются и апробируются патогенетически обоснованные перспективы применения иДПП-4 в качестве революционных стратегий лечения [29]. В консенсусном заявлении международной группы экспертов предложено использовать иДПП-4 в лечении латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA) [75], что активно обсуждается [76]. Поскольку LADA составляет 2–12% всех взрослых пациентов, эксперты обосновывают целесообразность общего скрининга LADA при недавно диагностированном СД2, а также необходимость проведения крупных РКИ [75].

На основании повышенной активности сывороточной ДПП4 при сахарном диабете 1 типа (СД1), связанной с продолжительностью диабета [77], иДПП-4 рассматривают в качестве потенциальных терапевтических средств при СД1 в дополнение к подавлению деградации ГПП-1 и ГИП [73]. На основании экспериментальных и пилотных клинических исследований предлагают применять иДПП-4 в профилактике и лечении СД1. Показано, что добавление иДПП4 в комбинации с витамином D3 продлевает период «медового периода» до 24 месяцев [78], особенно эффективно сохраняя функцию β -клеток при аутоиммунном СД1 у взрослых с более высокими уровнями GAD [79]. Запатентована тройная комбинация иДПП-4 с ингибиторами протонной помпы и гамма-аминомасляной кислотой в качестве дополнения к инсулинотерапии, показав улучшение гликемического контроля у пациентов с СД1 при снижении дозы инсулина или даже ее отмены [80]. Разработан протокол PRE1BRAZIL предстоящего РКИ по оценке эффективности алоглиптина в задержке прогрессирования стадии 2 (предсимптомной) в стадию 3 (симптомной) СД1 [81].

Последние годы исследования фармакомикробиотики показали, что микробиота и ее метаболиты участвуют в регуляции проницаемости кишечника, а также влияют на иммунные, воспалительные реакции и метаболический гомеостаз при СД2; выявлены двунаправленные эффекты между микробиомом кишечника и рядом противодиабетических препаратов, включая иДПП-4

и MET [82]; продемонстрировано важное влияние иДПП-4 на микробиоту кишечника, раскрывая новый антигипергликемический механизм с дополнительным преимуществом [83].

Модуляция биодоступности и функции других субстратов ДПП-4, включая хемокины, повышает вероятность использования глиптинов за пределами контроля гипергликемии. Воспаление является признанным фактором прогрессирования рака и метастазирования, что делает противовоспалительный потенциал иДПП-4 ценным активом в лечении рака; в доклинических исследованиях и некоторых клинических испытаниях препараты продемонстрировали многообещающие результаты в снижении роста опухоли и повышении эффективности традиционных методов лечения рака [84, 85]. Поскольку ДПП-4 участвует в устойчивости к ряду препаратов, в том числе противораковым, обсуждается потенциальное влияние ее ингибиторов на снижение риска заболеваний печени: вирусного гепатита С, стеатогепатоза и гепатоцеллюлярной карциномы [86]. Одновременно обновленный метаанализ РКИ (n=81 737 участников с СД2) подтвердил безопасность иДПП-4 относительно повышенного риска панкреатита (Peto-OR 0,97; 95% ДИ: 0,74, 1,27) или рака pancreas [87].

Изучаются возможности иДПП-4 в снижении полиорганной токсичности химиотерапии из-за индукции воспаления, оксидативного стресса и апоптоза. Пр продемонстрирован многообещающий эффект алоглиптина

в снижении токсичности циклофосфида в отношении гепатоцеллюлярного повреждения [88, 89] и легких путем смягчения окислительного, воспалительного и фиброзного воздействия [90]. Ингибиторы ДПП-4 облегчают когнитивную дисфункцию при СД2 [91], предполагая перспективы предотвращения и прогрессирования болезни Альцгеймера с учетом контроля уровня глюкозы, улучшения нейрональной инсулинорезистентности, противовоспалительных, антиоксидантных и антиапоптотических эффектов, а также стимулирования нейрогенеза [92].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДПП-4, фермент сериновой протеазы и адипокин CD36, участвует в многочисленных физиологических и патологических процессах (рис. 2): регулирует воспалительные и иммунные реакции, контролирует метаболизм глюкозы посредством своего протеолитического воздействия на инкретины, оказывает многоплановое воздействие на сердечно-сосудистую систему, включая эндотелиальную дисфункцию и повышенную проницаемость сосудов [93]. Согласно спектру выявленных эффектов, уточняется место иДПП-4 в клинической практике: от безопасности в отношении риска панкреатита или рака pancreas до возможного использования противовоспалительного потенциала в повышении эффективности традиционных методов лечения рака и функции им-

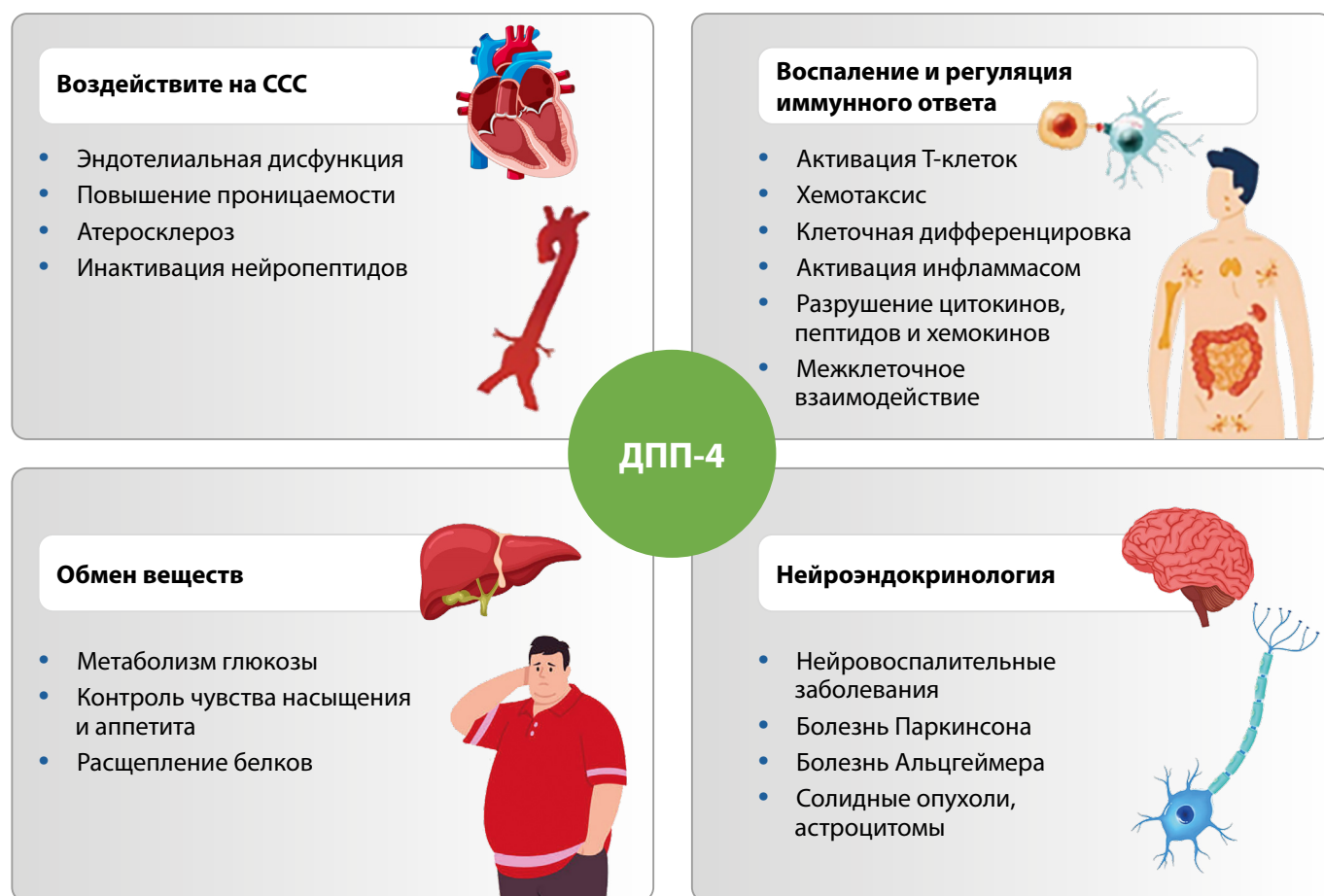


Рисунок 2. Участие дипептидилпептидазы-4 в многочисленных физиологических и патологических процессах. Адаптировано по Ngetich E. и соавт. [93].

Примечание: ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4; ССС — сердечно-сосудистая система.

мунной регуляции при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях.

Современные тенденции комбинированной антидиабетической терапии с использованием плейотропных эффектов препаратов группы смещают внимание от доказанной в РКИ сердечно-сосудистой безопасности к более низкому риску MACE по сравнению с СМ и аналогичным метформину. Уточняется сердечно-сосудистая и нефрологическая безопасность иДПП-4 в контексте комбинированной терапии: рассматривается роль метформина в качестве сердечно-сосудистого модератора иДПП-4 и улучшение сердечно-сосудистого прогноза при их комбинации с инсулинотерапией.

Изучаются возможности и направления их безопасно-го использования с учетом новых биологических эффектов. Участие ДПП-4 в нейровоспалительных и нейродегенеративных расстройствах предполагает возможность положительных эффектов ингибиторов этого фермента в терапии болезнью Альцгеймера и Паркинсона [93]. Анализируется недооцененная связь СД2 с хрупкостью костей и особенности анаболического влияния иДПП-4 на костную ткань, а также их потенциальная клиническая значимость с учетом выявленных новых биологических эффектов.

Представлен алоглиптин (Випидия®) как противодиабетическое инкретиновое средство с его возможностями в метаболическом контроле. Эффективность в достижении целевых уровней HbA_{1c} в сочетании со снижением

ВГ, улучшение раннего ответа β-клеток с влиянием на их дисбаланс с α-клетками, а также коррекции ИР жировой ткани и снижение постпрандиальных атерогенных липидов, свидетельствуя в пользу более раннего назначения препарата. Представлены данные о возможном антивозрастном действии алоглиптина: через путь АМФ-активируемой протеинкиназы, ключевой фермент энергетического баланса, снижение жесткости артериальной стенки; при длительном лечении замедление прогрессирования ТКИМ сонных артерий.

Соответственно, расширяющийся спектр эффектов ингибиторов ДПП-4 определяет дальнейшую разработку целевых соединений этого класса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о спонсорстве. Статья подготовлена при поддержке группы компаний «НИЖФАРМ».

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Информация о вкладе авторов в написание статьи. Рюткина Л.А. — концепция, анализ литературных данных, написание статьи; Рюткин Д.С. — обсуждение концепции, поиск и анализ литературных 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

- Scirica BM, Im K, Murphy SA, et al. Re-adjudication of the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) with study-level meta-analysis of hospitalization for heart failure from cardiovascular outcomes trials with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Clin. Cardiol.* 2022;45:794–801. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.23844>
- Nikolaïdou A, Ventoulis I, Karakoulidis G, et al. Hypoglycemic Drugs in Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(6):912. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina60060912>
- Crowley MJ, Gokhale M, Pate V, et al. Impact of metformin use on the cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: An analysis of Medicare claims data from 2007 to 2015. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):854–865. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13589>
- Razavi M, Wei YY, Rao XQ, Zhong JX. DPP-4 inhibitors and GLP-1RAs: cardiovascular safety and benefits. *Mil Med Res.* 2022;9(1):45. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00410-2>
- Crowley MJ, Williams JW Jr, Kosinski AS, et al. Metformin Use May Moderate the Effect of DPP-4 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1787–1789. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1528>
- Her AY, Choi BG, Rha SW, et al. Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR)-National Institutes of Health (NIH) investigators. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas on the top of metformin in patients with diabetes and acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2024;14(1):38–50. doi: <https://doi.org/10.21037/cdt-23-349>
- Koufakis T, Papanas N, Zebekakis P, Kotsa K. Treatment options following metformin in primary prevention populations with type 2 diabetes: which is the right road to take? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(10):1189–1192. doi: <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1942843>
- Scheen AJ. Diabetes: Metformin - a cardiovascular moderator of DPP4 inhibitors? *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(1):8–9. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.154>
- Baksh S, Wen J, Mansour O, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor cardiovascular safety in patients with type 2 diabetes, with cardiovascular and renal disease: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2021;11(1):16637. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95687-z>
- Kwon CS, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R. Cost-effectiveness analysis of metformin+dipeptidyl peptidase-4 inhibitors compared to metformin+sulfonylureas for treatment of type 2 diabetes. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):78. doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2860-0>
- Tan WY, Hsu W, Lee ML, Tan NC. Predictors of HbA1c treatment response to add-on medication following metformin monotherapy: a population-based cohort study. *Sci Rep.* 2023;13(1):20891. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47896-x>
- Hsu WC, Lin CS, Chen JF, Chang CM. The Effects of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors on Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2022;11(9):2653. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11092653>
- Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia.* 2023;66(10):1832–1845. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05988-3>
- Krook A, Mulder H. Incretins: turning the venom into the antidote. *Diabetologia.* 2023;66(10):1762–1764. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05987-4>
- Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:389. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00389>
- Бондарь И.А., Гражданкина Д.В., Краснопецева И.П. Вариативность гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Лечащий Врач*. — 2024. — Т. 12. — №27. — С. 39–45. [Bondar IA, Grazhdankina DV, Krasnopevtseva IP. Glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Lechaschi Vrach.* 2024;12(27):39–45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.12.006>
- Nicotera R, Casarella A, Longhitano E, et al. Antiproteinuric effect of DPP-IV inhibitors in diabetic and non-diabetic kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2020;159:105019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105019>

18. Lyu YS, Oh S, Kim JH, Kim SY, Jeong MH. Comparison of SGLT2 inhibitors with DPP-4 inhibitors combined with metformin in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):185. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01914-4>
19. Xie Y, Bowe B, Xian H, et al. Comparative effectiveness of SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, and sulfonylureas on risk of major adverse cardiovascular events: emulation of a randomised target trial using electronic health records. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(9):644-656. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00171-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00171-7)
20. Enzan N, Matsushima S, Kaku H, et al. Beneficial Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes. *JACC Asia*. 2023;3(1):93-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2022.09.015>
21. Caturano A, Vetrano E, Galiero R, et al. Advances in the Insulin-Heart Axis: Current Therapies and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):10173. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms251810173>
22. Yen FS, Chiang JH, Hwu CM, et al. All-cause mortality of insulin plus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in persons with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0330-7>
23. Choi Y, Ko SH, Chang K, et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on the progression of coronary artery disease evaluated by computed tomography in patients receiving insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2023;15(11):944-954. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407>
24. Yoshikawa F, Uchino H, Nagashima T, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improves glycemic variability in multiple daily insulin-treated type 2 diabetes: a prospective randomized-controlled trial. *Diabetol Int*. 2021;13(1):124-131. doi: <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00513-6>
25. Lin WQ, Cai ZJ, Chen T, et al. Cost-Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors Added to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;13;12:684960. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.684960>
26. Yin R, Xu Y, Wang X, et al. Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Antidiabetic Treatment. *Molecules*. 2022;27(10):3055. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27103055>
27. Kumar S, Mittal A, Mittal A. A review upon medicinal perspective and designing rationale of DPP-4 inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2021;46:116354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116354>
28. Bazar L, Emami L, Rezaei Z, et al. Design, synthesis, biological evaluation and computational studies of 4-Aminopiperidine-3, 4-dihydroquinazoline-2-uracil derivatives as promising antidiabetic agents. *Sci Rep*. 2024;14(1):26538. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77481-9>
29. Rahim K, Shan M, Ul Haq I, et al. Revolutionizing Treatment Strategies for Autoimmune and Inflammatory Disorders: The Impact of Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors. *J Inflamm Res*. 2024;17:1897-1917. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S442106>
30. Kushwaha RN, Haq W, Katti SB. Sixteen-years of clinically relevant dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors for treatment of type-2 diabetes: a perspective. *Curr Med Chem*. 2014;21(35):4013-45. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867321666140915143309>
31. Subrahmanyam NA, Koshy RM, Jacob K, Pappachan JM. Efficacy and Cardiovascular Safety of DPP-4 Inhibitors. *Curr Drug Saf*. 2021;16(2):154-164. doi: <https://doi.org/10.2174/1574886315999200819150544>
32. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Baseline glycemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors : meta-regression analysis of 78 randomized controlled trials with 20,053 patients. *Endocrine*. 2014;46(1):43-51. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0090-0>
33. Takamiya Y, Kobayashi K, Kudo T et al. Comprehensive Efficacy of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin in Practical Clinical Settings: A Prospective Multi-Center Interventional Observational Study. *J Clin Med Res*. 2020;12(7):423-430. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr4224>
34. Feng J, Zhang Z, Wallace MB, et al. Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J Med Chem*. 2007;50(10):2297-300. doi: <https://doi.org/10.1021/jm070104l>
35. Ueki K, Tanizawa Y, Nakamura J, et al. Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: a 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001787. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001787>
36. Takebayashi K, Suzuki T, Naruse R, et al. Long-Term Effect of Alogliptin on Glycemic Control in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: A 3.5-Year Observational Study. *J Clin Med Res*. 2017;9(9):802-808. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr3118w>
37. Петунина Н.А., Эльмурзаева Э.А., Хачатуров М.В. Сравнение эффективности ингибиторов дипептидилпептидазы 4 в достижении целевого уровня гликированного гемоглобина: систематический обзор и сетевой метаанализ // *Эффективная фармакотерапия*. — 2024. — Т. 20. — №13. — С. 38–49. [Petunina NA, Elmurzaeva EA, Khachaturov MV. Comparison of the effectiveness of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in achieving the target level of glycated hemoglobin: a systematic review and network meta-analysis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2024;20(13):38–49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-13-38-49>
38. Nishimura R, Osonoi T, Koike Y, et al. A Randomized Pilot Study of the Effect of Trelagliptin and Alogliptin on Glycemic Variability in Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019;36(11):3096-3109. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01097-z>
39. Nodari S, Fioretti F, Barilla F. Redefining diabetes mellitus treatments according to different mechanisms beyond hypoglycaemic effect. *Heart Fail Rev*. 2023;28(3):607-625. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10203-9>
40. Lu S, Wang Q, Lu H, et al. Lipids as potential mediators linking body mass index to diabetes: evidence from a mediation analysis based on the NAGALA cohort. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):66. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01594-5>
41. Kutoh E, Kaneoka N, Hirate M. Alogliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with potential anti-atherogenic properties. *Endocr Res*. 2015;40(2):88-96. doi: <https://doi.org/10.3109/07435800.2014.952743>
42. Nishida Y, Takahashi Y, Tezuka K, et al. Comparative effect of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors on laboratory parameters in patients with diabetes mellitus. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):28. doi: <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00407-4>
43. Barchetta I, Cimini FA, Dule S, Cavallo MG. Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) as A Novel Adipokine: Role in Metabolism and Fat Homeostasis. *Biomedicine*. 2022;10(9):2306. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine10092306>
44. Kutoh E, Kuto AN, Akiyama M, et al. Alogliptin: a DPP-4 inhibitor modulating adipose tissue insulin resistance and atherogenic lipid. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(7):947-959. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03506-3>
45. Okada K, Kikuchi S, Kuji S, et al. Impact of early intervention with alogliptin on coronary plaque regression and stabilization in patients with acute coronary syndromes. *Atherosclerosis*. 2022;360:1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.09.005>
46. Duan L, Rao X, Xia C, et al. The regulatory role of DPP4 in atherosclerotic disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):76. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0558-y>
47. Lv Q, Yang Y, Lv Y, et al. Long-term effects of different hypoglycemic drugs on carotid intima-media thickness progression: a systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1403606. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1403606>
48. Wakasugi S, Mita T, Katakami N, et al. Associations between continuous glucose monitoring-derived metrics and arterial stiffness in Japanese patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01194-2>
49. Kishimoto S, Kinoshita Y, Matsumoto T, et al. Effects of the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Alogliptin on Blood Pressure in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Hypertens*. 2019;32(7):695-702. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz065>
50. Kato S, Fukui K, Kirigaya H, et al. Inhibition of DPP-4 by alogliptin improves coronary flow reserve and left ventricular systolic function evaluated by phase contrast cine magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2016;223:770-775. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.306>
51. Zhang J, Chen Q, Zhong J, et al. DPP-4 Inhibitors as Potential Candidates for Antihypertensive Therapy: Improving Vascular Inflammation and Assisting the Action of Traditional Antihypertensive Drugs. *Front Immunol*. 2019;10:1050. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01050>

52. Sano M. Mechanism by which dipeptidyl peptidase-4 inhibitors increase the risk of heart failure and possible differences in heart failure risk. *J Cardiol*. 2019;73(1):28-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2018.07.004>
53. Cao F, Wu K, Zhu YZ, Bao ZW. Roles and Mechanisms of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Vascular Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:731273. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.731273>
54. Thanapairoje K, Junsirirakhoon S, Wichaiyo S, et al. Anti-ageing effects of FDA-approved medicines: a focused review. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2023;34(3):277-289. doi: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2022-0242>
55. Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Качко В.А. Особенности применения алоглиптина у различных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дополнительные результаты исследования ENTIRE // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 49-60. [Shestakova MV, Shestakova EA, Kachko VA. Specific features of the use of alogliptin in various groups of patients with type 2 diabetes mellitus: additional results of the ENTIRE study. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2020;66(2):49-60. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12273>
56. Ruyatkina LA, Ruyatkin DS, Shcherbakova LV, Iskhakova IS. Vector of glycated hemoglobin in the formation of dysglycemia in postmenopause: Emphasis on early diagnosis and therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2024;16(1):135-147. doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-394>
57. Sanches CP, Vianna AGD, Barreto FC. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:85. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0278-1>
58. Yousefzadeh N, Jeddi S, Kashfi K, Ghasemi A. Diabetoporosis: Role of nitric oxide. *EXCLI J*. 2021;20:764-780. doi: <https://doi.org/10.17179/excli2021-3541>
59. Martiniakova M, Mondockova V, Kovacova V, et al. Interrelationships among metabolic syndrome, bone-derived cytokines, and the most common metabolic syndrome-related diseases negatively affecting bone quality. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):217. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01440-7>
60. Rinonapoli G, Pace V, Ruggiero C, et al. Obesity and Bone: A Complex Relationship. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13662. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222413662>
61. Sheu A, White CP, Center JR. Bone metabolism in diabetes: a clinician's guide to understanding the bone-glucose interplay. *Diabetologia*. 2024;67(8):1493-1506. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06172-x>
62. Rhee EJ. Extra-Glycemic Effects of Anti-Diabetic Medications: Two Birds with One Stone? *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022;37(3):415-429. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2022.304>
63. Wikarek A, Grabarczyk M, Klimek K, et al. Effect of Drugs Used in Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes on Bone Density and Risk of Bone Fractures. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(3):393. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina60030393>
64. Zaki MK, Abed MN, Alassaf FA. Antidiabetic Agents and Bone Quality: A Focus on Glycation End Products and Incretin Pathway Modulations. *J Bone Metab*. 2024;31(3):169-181. doi: <https://doi.org/10.11005/jbm.2024.31.3.169>
65. Yang Q, Fu B, Luo D, et al. The Multiple Biological Functions of Dipeptidyl Peptidase-4 in Bone Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:856954. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.856954>
66. Prasad TN, Arjunan D, Pal R, Bhadada SK. Diabetes and Osteoporosis. *Indian J Orthop*. 2023;57(Suppl 1):209-217. doi: <https://doi.org/10.1007/s43465-023-01049-4>
67. Viggers R, Rasmussen NH, Vestergaard P. Effects of Incretin Therapy on Skeletal Health in Type 2 Diabetes-A Systematic Review. *JBM R Plus*. 2023;7(11):e10817. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10817>
68. Chang CH, Lu CH, Chung CH, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuates osteoporosis in patients with diabetes: A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2022;85(7):747-753. doi: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000743>
69. Yang J, Huang C, Wu S, et al. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone fracture among patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(12):e0187537. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187537>
70. Huang CF, Mao TY, Hwang SJ. The Effects of Switching from Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors to Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Bone Mineral Density in Diabetic Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:31-36. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S389964>
71. Hansen MSS, Tencerova M, Frølich J, et al. Effects of gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on Bone Cell Metabolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122(1):25-37. doi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12850>
72. Pechmann LM, Pinheiro FI, Andrade VFC, Moreira CA. The multiple actions of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) and its pharmacological inhibition on bone metabolism: a review. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):175. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01412-x>
73. Gurgel Penaforte-Saboia J, Couri CEB, Vasconcelos Albuquerque N, et al. Emerging Roles of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Delaying the Progression of Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:565-573. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S294742>
74. Shao S, Xu Q, Yu X, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107503>
75. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020;69(10):2037-2047. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0017>
76. Koufakis T, Zografou I, Doumas M, Kotsa K. The Current Place of DPP4 Inhibitors in the Evolving Landscape of Type 2 Diabetes Management: Is It Time to Bid Adieu? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023;23(6):601-608. doi: <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00610-8>
77. Osawa S, Kawamori D, Katakami N, et al. Significant elevation of serum dipeptidyl peptidase-4 activity in young-adult type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;113:135-142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.12.022>
78. Pinheiro MM, Pinheiro FMM. Type 1 diabetes prevention and treatment: Time to think outside the box. *J Diabetes*. 2023;15(12):1107-1108. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13502>
79. Yan X, Li X, Liu B, et al. Combination therapy with saxagliptin and vitamin D for the preservation of β -cell function in adult-onset type 1 diabetes: a multi-center, randomized, controlled trial. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):158. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01369-9>
80. Rabinovitch A, Koshelev D, Lagunas-Rangel FA, et al. Efficacy of combination therapy with GABA, a DPP-4i and a PPI as an adjunct to insulin therapy in patients with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1171886. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1171886>
81. Penaforte-Saboia JG, Couri CEB, Albuquerque NV, et al. PRE1BRAZIL Protocol: A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Effectiveness and Safety of the DPP-4 Inhibitor Alogliptin in Delaying the Progression of Stage 2 Type 1 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:857-864. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S437635>
82. Jia L, Huang S, Sun B, et al. Pharmacomicrobiomics and type 2 diabetes mellitus: A novel perspective towards possible treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1149256. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149256>
83. Liao X, Song L, Zeng B, et al. Alteration of gut microbiota induced by DPP-4i treatment improves glucose homeostasis. *EBioMedicine*. 2019;44:665-674. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.057>
84. Busek P, Duke-Cohan JS, Sedo A. Does DPP-IV Inhibition Offer New Avenues for Therapeutic Intervention in Malignant Disease? *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2072. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14092072>
85. Buczyńska A, Kościuszko M, Krętowski AJ, Popławska-Kita A. Exploring the clinical utility of DPP-IV and SGLT2 inhibitors in papillary thyroid cancer: a literature review. *Front Pharmacol*. 2024;15:1323083. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1323083>
86. Sharma A, Virmani T, Sharma A, et al. Potential Effect of DPP-4 Inhibitors Towards Hepatic Diseases and Associated Glucose Intolerance. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:1845-1864. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S369712>
87. Tüersun A, Hou G, Cheng G. Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk Among Patients With Type 2 Diabetes Receiving Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*. 2024;46(8):650-656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2024.06.015>

88. Salama RM, Mohamed AM, Hamed NS, et al. Alogliptin: a novel approach against cyclophosphamide-induced hepatic injury via modulating SIRT1/FoxO1 pathway. *Toxicol Res (Camb)*. 2020;9(4):561-568. doi: <https://doi.org/10.1093/toxres/tfaa059>
89. Salama RM, Nasr MM, Abdelhakeem JI, et al. Alogliptin attenuates cyclophosphamide-induced nephrotoxicity: a novel therapeutic approach through modulating MAP3K/JNK/SMAD3 signaling cascade. *Drug Chem Toxicol*. 2022;45(3):1254-1263. doi: <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1814319>
90. Alsemeh AE, Abdullah DM. Protective effect of alogliptin against cyclophosphamide-induced lung toxicity in rats: Impact on PI3K/Akt/FoxO1 pathway and downstream inflammatory cascades. *Cell Tissue Res*. 2022;388(2):417-438. doi: <https://doi.org/10.1007/s00441-022-03593-1>
91. Meng J, Yan R, Zhang C, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors alleviate cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):219. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01985-y>
92. Jiang X, Li J, Yao X, et al. Neuroprotective effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor on Alzheimer's disease: a narrative review. *Front Pharmacol*. 2024;15:1361651. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1361651>
93. Ngetich E, Lapolla P, Chandrashekar A, et al. The role of dipeptidyl peptidase-IV in abdominal aortic aneurysm pathogenesis: A systematic review. *Vasc Med*. 2022;27(1):77-87. doi: <https://doi.org/10.1177/1358863X211034574>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Руюткина Людмила Александровна**, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Ruyatkina, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52 [address: 52 Krasny prospect, 630091 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-5238>; eLibrary SPIN: 1895-7664; e-mail: larut@list.ru

Руюткин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент [Dmitry S. Ruyatkin, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3431-5943>; eLibrary SPIN: 5433-3153; e-mail: dr79@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Спектр эффектов ингибиторов дипептидилпептидазы-4: внутри и за пределами гликемического контроля (часть 2) // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №5. — С. 451-459. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13343>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Spectrum of effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: within and beyond glycemic control (part 2). *Diabetes Mellitus*. 2025;28(5):451-459. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13343>

ОБЗОР СИСТЕМ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ



© А.П. Першина-Милюткина*, Е.В. Козлов, Д.Д. Лысухин, А.В. Аредов, Е.В. Ковалева, Н.Г. Мокрышева

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

Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из наиболее распространенных и опасных осложнений сахарного диабета, часто приводящим к слепоте. Учитывая высокую распространенность заболевания и ограниченные ресурсы офтальмологической службы, особую актуальность приобретает внедрение автоматизированных систем для раннего выявления и мониторинга ДР. Настоящий обзор посвящен анализу современных решений в области применения методов компьютерного зрения и искусственного интеллекта (ИИ) для диагностики ДР. Проведен систематический поиск с последующим анализом 31 работы, описывающих различные подходы, включая использование сверточных нейронных сетей, методов сегментации патологий глазного дна, гибридных алгоритмов и мобильных приложений для скрининга. Обсуждаются ключевые характеристики, архитектуры, чувствительность и специфичность предложенных моделей, а также применяемые датасеты. Особое внимание уделено внедренным в клиническую практику решениям, таким как IDx-DR и EyeArt, одобренным регулирующими органами. Подчеркивается значимость интерпретируемости моделей, разнообразия обучающих данных и стандартизации изображений как критически важных факторов для повышения обобщающей способности и доверия к ИИ-системам в офтальмологии. Отличительной особенностью данной работы является всесторонний охват как международных, так и отечественных разработок, включая оценку перспектив их интеграции в систему здравоохранения России. Обзор подводит к выводу о зрелости ряда технологий, пригодных для клинического применения, при этом подчеркивая необходимость дальнейших исследований, направленных на повышение точности, устойчивости и прозрачности алгоритмов диагностики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабетическая ретинопатия; искусственный интеллект; анализ данных; анализ изображений с помощью компьютера; нейросетевая модель; системы поддержки принятия врачебных решений.

REVIEW OF MEDICAL DECISION SUPPORT SYSTEMS FOR THE DIAGNOSIS OF DIABETIC RETINOPATHY

© Anastasiia P. Pershina-Miliutina*, Egor V. Kozlov, Daniil D. Lysukhin, Aleksey V. Aredov, Elena V. Kovaleva, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common and severe complications of diabetes mellitus, often leading to blindness. Given the high prevalence of the disease and the limited capacity of ophthalmology services, the implementation of automated systems for early detection and monitoring of DR is becoming increasingly important. This review focuses on current advances in the application of computer vision and artificial intelligence (AI) techniques for DR diagnosis. A systematic search was conducted, followed by an analysis of 31 studies describing various approaches, including convolutional neural networks, pathology segmentation methods for fundus images, hybrid algorithms, and mobile applications for screening. Key features, model architectures, sensitivity and specificity metrics, as well as datasets used, are discussed. Special attention is given to AI systems already integrated into clinical practice, such as IDx-DR and EyeArt, which have received regulatory approval. The review highlights the importance of model interpretability, training data diversity, and image standardization as critical factors for improving the generalizability and trustworthiness of AI systems in ophthalmology. A distinctive aspect of this work is its comprehensive coverage of both international and Russian developments, including an assessment of their integration potential within the Russian healthcare system. The review concludes that several technologies have reached a level of maturity suitable for clinical use, while emphasizing the need for further research to enhance the accuracy, robustness, and transparency of diagnostic algorithms.

KEYWORDS: diabetic retinopathy; artificial intelligence; data analysis; computer assisted image analysis; neural network model; clinical decision support systems.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является самой частой эндокринопатией и признан глобальной социально значимой неинфекционной эпидемией с неуклонными темпами роста распространенности, находящейся под контролем Организации Объединенных Наций и национальных систем здравоохранения во всем мире. В Российской Федерации (РФ) так же, как и в других странах мира, продолжается рост распространенности СД — с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза. По последним официальным данным, количество пациентов с СД в РФ на период окончания 2024 г. составило свыше 5 млн человек. При этом среди осложнений СД диабетическая ретинопатия (ДР) занимает одно из ведущих мест и выявляется у 28,9 и 12,3% пациентов с СД 1 и 2 типов соответственно [1]. Данная патология, по заключению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), входит в первую пятерку причин слепоты и слепоты у пациентов. Общая заболеваемость ДР по состоянию на 01.01.2023 г. в РФ составляет 706 407 человек. Согласно официальным данным федеральной статистической отчетности, в России ежегодно более 5 тыс. пациентов получают инвалидность вследствие заболеваний сетчатки. При этом ДР является одним из наиболее распространенных заболеваний сетчатки, приводящим к инвалидности, на которое приходится до 8% среди всей структуры инвалидности по зрению. Принципиально важное значение для предотвращения прогрессирования ДР и утраты зрения занимает скрининг — ежегодные осмотры всех пациентов с СД для своевременной идентификации лиц с риском развития тяжелой ДР [3, 4]. Таким образом, на врача-офтальмолога ложится значительная нагрузка по скринингу пациентов с СД для оценки состояния глазного дна. Большая протяженность РФ, необходимость унифицировать диагностику ДР и мониторинга заболевания требуют обратить внимание на внедрение программ профилактики слепоты на региональных уровнях путем организации новой модели оказания медицинской помощи, позволяющей решить проблему слепоты и инвалидности вследствие ДР за счет организации проведения раннего цифрового скрининга заболевания. В связи с этим актуальной задачей является автоматизация данного диагностического процесса. Алгоритмы искусственных нейронных сетей, лежащие в основе современных методов компьютерного зрения, все шире применяются для анализа медицинских изображений. Одним из перспективных применений этих технологий является автоматизированный скрининг ДР, позволяющий снизить нагрузку на врачей-офтальмологов и повысить доступность диагностики. В этом контексте особую роль начинают играть системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР, Clinical decision support system).

СППВР — это программное обеспечение, предназначенное для сбора и анализа медицинской информации с целью оказания помощи врачам в принятии клинических решений: обследовании пациента, диагностики, назначении лечения с целью снижения количества ошибок и повышения качества оказываемой медицинской помощи. В частности, среди СППВР выделяют тип,

известный как интеллектуальные СППВР (иСППВР), которые имитируют или моделируют рассуждения врача. Модели для таких систем могут быть основаны на методах многомерной математической статистики или машинного обучения. Однако такие системы обычно слабо интерпретируются со стороны пользователя. В то же время существует другой вид иСППВР — системы, построенные с применением методов математической логики, которые, в отличие от предыдущих, обладают хорошей интерпретируемостью [5].

Целью данной статьи является поиск разработанных (или разрабатываемых) СППВР для диагностики ДР.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ СИСТЕМ ДЛЯ ПОМОЩИ В ДИАГНОСТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Проведен поиск публикаций по разработанным моделям анализа изображений глазного дна с целью диагностики/выявления ДР. Поиск выполнялся 18.04.2024 г. в Medline (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) и eLibrary (<https://elibrary.ru/defaultx.asp?>) (рис. 1).

Поисковой запрос в Medline включал фильтры: Free full text, Classical Article, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 5 years, English, Russian; и был следующим: “((artificial intelligence) or (computer vision) or (expert system) or (clinical decision support system)) and (diabetic retinopathy) and (diagnostics)”. В базе данных Medline найдено 79 публикаций. В результате следующего поискового запроса в eLibrary: «((искусственный интеллект) или (компьютерное зрение) или (экспертная система) или (система поддержки принятия (врачебных) или (клинических) решений)) и (диабетическая ретинопатия) и (диагностика)», включающего фильтры: «текст полностью», «статьи», «за последние 5 лет (2019–2024)», «бесплатный полный текст», «искать с учетом морфологии», «2019–2024 г.г.», было выделено 225 публикаций. После первичной фильтрации для анализа была оставлена суммарно 31 статья, их основные характеристики представлены в табл. 1.

Самым ранним из выявленных исследований в области разработки интеллектуальных систем для диагностики ДР является программа *DrishtiCare*, разработанная Joshi G.D. и соавт. в 2011 г. Платформа принимает изображения, полученные с помощью фундус-камеры специалистом, и клиническую информацию через пользовательский интерфейс для сбора сведений и обрабатывает их с анализом качества в режиме реального времени. Анализ выполняется на основе сочетания нейросетевого и алгоритмического подходов. Построенная модель обнаруживает микроаневризмы, экссудаты и кровоизлияния. С помощью модели проводится предварительный скрининг. Система отбирает отклоняющиеся от нормы результаты и отправляет их специалисту. Таким образом происходит дополнительный предварительный процессинг изображений с выявлением аномалий сетчатки. В дополнение к основным функциям для повышения удобства работы врача-офтальмолога была добавлена возможность предобработки снимка путем корректировки яркости и контрастности. Данная систе-

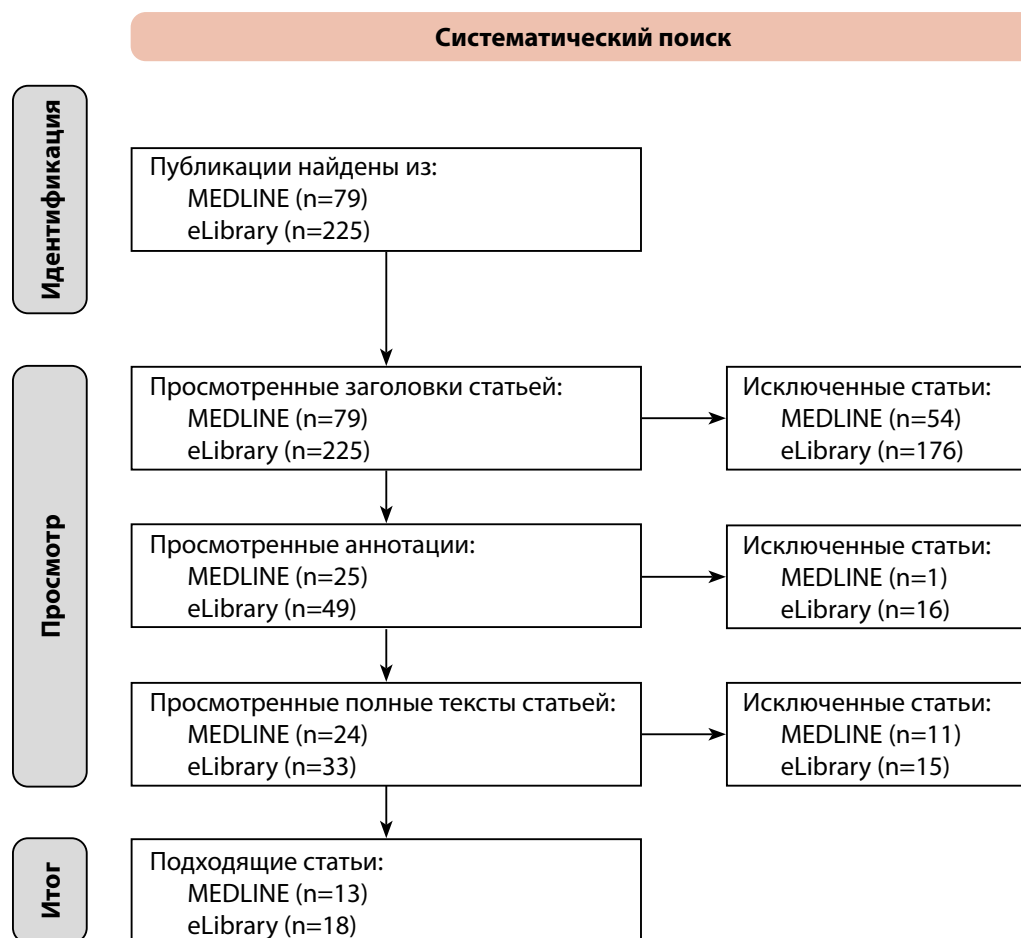


Рисунок 1. Поточковая диаграмма, отражающая систематический поиск научных публикаций по разработанным моделям анализа изображений глазного дна с целью диагностики/выявления диабетической ретинопатии.

ма использует автоматизированный контроль качества изображений, скрининг и выявление участков поражения сетчатки [6, 7].

В том же году Ribeiro M.L. и соавт. начали исследование по внедрению автоматической системы наблюдения за пациентами с ДР. Изначально система *RetmarkerDR* решала задачу бинарной классификации снимков глазного дна пациентов на категории «Есть заболевание» и «Нет заболевания», со временем ее функционал был расширен до возможности сравнения состояний глазного дна пациента в динамике. Для этого система определяет частоту появления новых и заживления старых микроаневризм. Для обучения использовался набор данных, включающий одно изображение только одного глаза каждого из 348 пациентов. Чувствительность системы составила для любой стадии ДР 73%, для ДР, требующей лечения (лазеркоагуляции или анти-vegf терапии), — 85%, для пролиферативной ДР — 97,9% [8, 9, 10].

В 2013 г. Tufail A и соавт. сравнили 3 системы для диагностики ДР: *iGradingM*, *Retmarker* и *EyeArt*. По результатам анализа авторы пришли к выводу, что системы *Retmarker* и *EyeArt* продемонстрировали приемлемую чувствительность (94,2%–95,2%) для любой стадии ретинопатии, и что данные системы могут стать экономически эффективным дополнением к «ручной» человеческой оценке стадии ДР [11].

В 2015 г. в США Walton B. и соавт. создали интеллектуальную систему визуализации *IRIS (Intelligent Retinal Imaging Systems)*, для разработки которой использовали

данные около 15 000 пациентов. В системе использовалась нейронная сеть с бинарным откликом: «требующий осмотра» или «не требующий осмотра», результаты которой сравнивали с оценками, выполненными в государственной системе здравоохранения округа Харрис штата Техас (Harris Health System), при этом чувствительность модели составила 66,4%, специфичность — 72,8% [7, 12, 13, 14].

В крупномасштабном исследовании 2016 г., проведенном компанией *Google Inc.* совместно с Gulshan V. и соавт., решалась задача детектирования на изображениях с фундус-камеры ДР умеренной и более тяжелой стадии, а также макулярного отека. Для исследования в качестве тестировочных были использованы два общедоступных набора данных EyePACS-1 (9963 изображений) и Messidor-2 (1748), а также отдельный внутренний набор снимков для обучения (128 175), полученный из трех медицинских учреждений в Индии. Важной особенностью данного исследования стало привлечение 54 специалистов-офтальмологов для перекрестной разметки изображений с оценкой «надежности» каждого эксперта. Для каждого специалиста оценивался показатель, учитывающий консистентность ответов как по отношению к ответам других специалистов, так и по отношению к собственным ответам, данным ранее. В качестве архитектуры искусственной нейронной сети авторы использовали InceptionV3. Модель была обучена одновременно для нескольких бинарных откликов: “moderate or worse diabetic retinopathy (mild, moderate,

Таблица 1. Итоговая сводка систем диагностики диабетической ретинопатии

№	Название системы или автор (в случае отсутствия названия)	Страна	Год	Используемый набор данных	Чувстви- тельность	Специ- фичность	Точ- ность
1	RetmarkerDR	Португалия	2011	348	73%		
2	DrishtiCare	Индия	2011	450			
3	IRIS	США	2016	15 015 пациентов, 30 030 глаз	66,40%	72,80%	
4	Google Inc, Gulshan et al.	США, Индия	2016	EyePACS-1 (9963 снимков) и Messidor-2 (1748 снимков)			
5	Ji Y, Chen N, Liu S, Yan Z, Qian H, Zhu S, Zhang J, Wang M, Jiang Q, Yang W.	Япония	2017	9939 снимков			96,00%
6	SERI-NUS	Сингапур	2017		91,6%	91,1%	
7	IDx-DR	США	2018	235 снимков	82,24%	85,47%	
8	Google Deep Mind	США	2018	9963 снимков и 1748 снимков	90,3% и 87,0%	98,1% и 98,5%	96,60%
9	Emil Saeed, Maciej Szymkowski, Khalid Saeed, Zofia Mariak	Польша	2019	-			98,00%
10	Wang Xin, Ju Lie, Zhao Xin et al.	Австралия и Китай	2019	-			
11	Playout C., Duval R., & Cheriet F.	Канада	2019	-	Только ROC кривая		
12	Phelcom Eyer	Бразилия	2019	10 569 снимков			80,00%
13	Eynuk Eyeart	США	2019	-	94,90%	86,70%	
14	DrishtiCare	Индия	2020	-			
15	DART	Чили	2021	1123 глаза	94,60%	74,30%	
16	Ocular CellScope	США	2021	121 глаз	100,00%	80,00%	
17	DeepDR	Китай	2021	666 383	-		
18	Распознавание диабетической ретинопатии	Россия	2021	12 498 снимков	89,30%	92,10%	91,10%
19	Система распознавания дефектов сетчатки глаза	Россия	2021	35 126 снимков			
20	Прототип сервиса для диагностики диабетической ретинопатии	Россия	2021	датасет Messidor (1200 глаз)	85,00%		
21	Алгоритм сегментации визуальных признаков диабетической ретинопатии	Россия	2021	1510 снимков			
22	RAIDS	Китай	2022	666 383 изображения, для 14 901 снимка была выполнена сегментация	90,60%	90,30%	
23	Нейросетевой классификатор для определения диабетической ретинопатии	Беларусь	2023	120 002 снимка			97,14%
24	Математическая модель для диагностики патологии сетчатки	Россия	2023	75 240 снимков			89,70%
25	Mahmood M.A.I., Aktar N., & Kader M.F.	Бангладеш	2023	-			96.83%
26	Remidio Non-Mydriatic Fundus	Индия	2024	-	100,00%	89,55%	

severe, or proliferative)" (ДР умеренной степени), *"severe or worse diabetic retinopathy"* (ДР тяжелой степени), *"referable diabetic macular edema"* (макулярный диабетический отек, требующий направления к специалисту), *"fully gradable"* (пригодное изображение для оценки стадии ДР) [15, 16]. Для оценки качества модели авторы использовали площадь под ROC-кривой, которая для набора данных EyePACS-1 составила 99,1%, для Messidor-2 — 99,0% [17, 18].

В 2017 г. Takahashi H и соавт. был разработан алгоритм прогнозирования потребности в панретиальной лазеркоагуляции (ПЛК) у пациентов с ДР. Система классифицировала ДР на стадии: *non-proliferative diabetic retinopathy* (непролиферативная ДР), *simple diabetic retinopathy* (фоновая ДР), *pre-proliferative retinopathy* (препролиферативная ДР), *proliferative diabetic retinopathy* (пролиферативная ДР), оценивала динамику заболевания и прогнозировала потребность и сроки ПЛК. В результате сравнения нескольких архитектур, включая ResNet, для построения системы была выбрана GoogleNet. Учитывая небольшой размер набора данных, была применена кросс-валидация (метод оценки качества обучения модели ИИ, при котором общий набор данных делится на k подвыборки, модель обучается k раз, при каждом обучении выбирается одна тестовая подвыборка, а остальные являются обучающими, итоговая метрика качества обучения рассчитывается как усреднение результатов на всех тестовых подвыборках). Точность алгоритма составила 96% [19, 20].

Еще одним современным примером использования сверточной нейронной сети для задачи классификации ДР стало исследование 2017 г. Grzybowski A. и соавт., которые разработали систему *SERI-NUS*, и чувствительность которой составила 91,6%, а специфичность — 91,1%, на впечатляющем наборе данных, включающем полмиллиона снимков глазного дна [9, 21].

Abramoff M.D. и соавт. внедрили технологию *IDx-DR* [22] в клиническую практику в 2018 г., которая стала первой автономной программой ИИ, одобренной FDA (Food and Drug Administration) для диагностики ДР у взрослых с СД. Национальные рекомендации по скринингу формирует целевая группа по профилактическим услугам (USPSTF). *IDx-DR* использует ИИ для автоматической диагностики ДР на основе анализа снимков сетчатки глаз без необходимости интерпретации врачом. Это позволяет проводить скрининг ДР во время визитов к врачу, даже если тот не специализируется на офтальмологии. Снимки глазного дна были получены с использованием фундус-камеры Topcon NW400. Система имеет чувствительность в 82,24% и специфичность — 85,47% [7, 20, 23–28].

Важным компонентом системы является модель помощи при съемке, который подсказывает, как лучше сделать снимок и анализирует его качество, что позволяет повысить результативность всей системы [29].

В 2018 г. компания *Google Deep Mind* (США) совместно с De Fauw J. и соавт. провела на базе британской офтальмологической клиники Moorfields Eye Hospital исследование программы ИИ для дифференциальной диагностики макулярных патологий по данным оптической когерентной томографии (ОКТ): хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), макулярного отека без ХНВ, макулярных друз,

географической атрофии, эпиретинального тракционно-го синдрома, сквозных и ламеллярных макулярных разрывов, центральной серозной хориоретинопатии. Программа классифицировала патологии на 4 категории: неотложные, срочные, требующие лечения в плановом порядке, требующие наблюдения. Ее точность составила 96,6%, AUC — 0,999 [20, 30–32].

В 2019-м Saeed E. и соавт. разработали систему, анализирующую изображения и выявляющую патологические изменения глазного дна, вызванные ДР. В этом исследовании предлагается нетипичный в данное время подход без использования ИИ. Вывод о патологических изменениях делается на основе многоэтапной предобработки изображений с последующей фильтрацией вен. Если на изображении остаются цветные пятна, выявленные в красном фильтре, система делает вывод о наличии патологий. Итогом работы системы является идентификация патологических изменений. В случае отсутствия патологии автоматизированная система делает вывод о здоровой сетчатке у пациента [7, 33].

Malerbi F.K. и соавт. разработали оптическое устройство *Phelcom Eyer* в виде наклейки на смартфон, которая подключается к камере телефона и предназначена для освещения и получения изображения сетчатки. Специальное приложение, работающее в связке с устройством, отправляет снимки в облачную систему *Eyer Cloud*, которая сохраняет и обрабатывает изображения сетчатки пациентов с помощью модели ИИ. Врачи-офтальмологи могут подключаться к облачному сервису из любой точки мира. В работе устройства и программного обеспечения применяется модель, обученная на более, чем 10 000 фотографий. В качестве архитектуры использовалась модифицированная версия Xception. Несмотря на то, что данная модель выполняла задачу классификации, для улучшения интерпретируемости выводов системы была внедрена подсветка зон наибольшего интереса модели с помощью градиентной заливки. В настоящее время точность данной системы при выявлении ДР близка к 80%. По мере расширения базы данных точность, по мнению разработчиков алгоритма, будет достигать 95% [34, 35].

Система *EyeArt*, разработанная компанией *Eyenuk*, была провалидирована в реальной клинической практике Bhaskaranand M. и соавт. в 2019 г. и одобрена FDA в 2020-м. Она подходит для анализа изображений с различных фундус-камер (Canon CR-2 AF, Canon CR-2 Plus AF, Topcon NW400) и используется в системах здравоохранения 13 стран мира (США, Канада и несколько стран Европы и Азии). Чувствительность программы варьируется от 96 до 97% и специфичность — от 88 до 90% [7, 20, 36–38].

В совместном исследовании Wang X. и соавт. из китайской компании *Airdoc LLC* и австралийского университета Монаша (Monash University) 2019 г. был предложен новый подход к определению патологий глазного дна по снимкам, полученным с фундус-камеры. В этом подходе определяются патологии трех типов: присущие только оптическому диску, только макуле и всему глазному дну в целом. Для этого с помощью нейросетевой модели на снимке определяются положения трех ограничивающих прямоугольников: для оптического диска, макулы и для обоих объектов одновременно (если один из них не может быть достоверно определен). Вторым этапом

проводится классификация участков в каждом прямоугольнике по наличию какой-либо из патологий (всего 36 различных вариантов) [39].

В еще одной работе, проведенной в 2019 г. Ployout C. и соавт., был предложен подход к определению наличия и сегментированию двух групп патологий («красных» и «светлых») глазного дна по изображениям с фундус-камеры. Архитектура сверточной нейронной сети включала энкодер и два отдельных декодера, которые решают задачу сегментации красных (геморрагий всех видов и аневризм) и светлых (твердых и мягких экссудатов, друз, ватообразных экссудатов) патологий. Для улучшения качества модели был добавлен классификатор, определяющий наличие или отсутствие на исходном изображении патологии каждого из двух типов. В результате в задаче определения наличия патологий на наборе данных Messidor авторам удалось достичь показателя площади под ROC-кривой = 0,839 [40].

В 2021 г. Arenas-Cavalli J.T. и соавт. была проведена исследовательская работа, посвященная оценке точности диагностики ДР с помощью разработанной ими ранее системы *DART*. В исследовании использовались результаты обследования 1123 глаз больных диабетом. Наличие ДР определялось на основании анализа изображений глазного дна с использованием двух сверточных нейронных сетей, одна из которых обнаруживала признаки диабетического макулярного отека, а вторая — признаки ДР. Конечное решение о наличии ДР определяли с помощью взвешивания двух прогнозов, оставляя результат с наибольшей вероятностью наличия ДР для каждого глаза. Система *DART* и опытный офтальмолог независимо классифицировали снимки на наличие и отсутствие ДР. Система *DART* продемонстрировала чувствительность 94,6% и специфичность — 74,3% [7, 41].

В том же году в США Kim T.N. и соавт. была протестирована разработанная ранее система *Ocular CellScope* для скрининга на наличие ДР, продемонстрировавшая 100-процентную чувствительность и 80-процентную специфичность [7, 42].

В 2021 г. Мамедов Т.Х. и соавт. из Красноярского государственного медицинского университета использовали сверточную нейронную сеть для распознавания ДР по изображениям глазного дна. В качестве материалов для обучения модели была использована база цифровых снимков из репозитория Kaggle. Всего было использовано 12 498 изображений, из которых 4584 имели признаки ДР, разделенные на четыре группы: легкая, умеренная, тяжелая непролиферативная и пролиферативная формы. При многоклассовой классификации модель продемонстрировала низкую точность и высокие значения функции потерь. Однако при классификации на наличие и отсутствие ДР точность модели достигла 91,1%, чувствительность — 89,3% и специфичность — 92,1% [43].

Также, используя снимки из репозитория Kaggle, Духова М.А. и соавт. из Московского технического университета связи и информатики разработала программный комплекс для автоматического распознавания дефектов сетчатки глаза на основе многослойной сверточной нейронной сети. Основная задача — помочь врачам выявлять три вида заболеваний: катаракту, глаукому и ДР по снимкам глазного дна [44].

Нероев В.В. и соавт. провели исследование, результатом которого является разработанный тестовый прототип сервиса для диагностики диабетических изменений глазного дна на основе снимков с помощью инструментов машинного обучения. Чувствительность модели в ходе диагностики (обнаружения) ДР даже на небольшой тестовой выборке и ограниченном времени обучения составила 85% [45].

Каталевская Е.А. и соавт. из компании «ООО Диджитал Вижн Солюшнс» разработали алгоритм ИИ для сегментации признаков ДР и диабетического макулярного отека на основе фундус-фотографий глазного дна, используя базы данных INDIAN DIABETIC RETINOPATHY IMAGE DATASET (IDRID), открытую базу “1000 Fundus images with 39 categories” и фотографии из Marashi Eye Clinic. Обучающая база содержала 1200 изображений, валидационная — 310. Все данные были проверены и размечены врачами. Врачи-офтальмологи вручную размечали изображения, выделяя полигональные области с различными признаками патологии, такими как микроаневризмы, экссудаты, геморрагии и неоваскуляризация. Алгоритм включал два типа нейросетей: нейросеть-детектор (для обнаружения центра макулы и оптического диска) и сегментационную нейросеть (для семантической сегментации признаков патологий). Использовали архитектуры CenterNet, EfficientNetB0 + FPN для «малых» признаков и MobileNetv2 + Unet для «крупных» признаков. Предобработка выполнялась для улучшения визуализации, включая коррекцию яркости и контраста каналов изображения и увеличение резкости. После этого данные обрабатывались нейросетью-детектором для выделения глазного дна и анатомических структур. Алгоритм продемонстрировал высокую точность при сегментации признаков ДР и диабетического макулярного отека [46].

В крупномасштабном исследовании, выполненном Dai L. и соавт. из нескольких университетов и медицинских центров Китая в 2021 г., была разработана система *dauepDR*, предназначенная для интерпретируемого определения стадии ДР. Система основана на нейросетевой архитектуре для решения трех подзадач: проверка качества снимка глазного дна, классификация стадии ДР и сегментация патологий глазного дна, ассоциированных с ДР. В качестве набора данных использовалась выборка из 666 383 изображений, полученных из различных медицинских учреждений. Каждый снимок был вручную аннотирован по стадии ДР и качеству снимка. Для 14 901 изображения была выполнена сегментация 4 патологий глазного дна: микроаневризм, геморрагий, твердых экссудатов и ватообразных экссудатов. Качество решения задачи определения стадии ДР составило 0,955 по метрике AUC на внутреннем наборе данных и 0,943 на наборе данных EyePACS; качество классификации наличия патологий составило от 0,901 (микроаневризмы) и до 0,967 (геморрагии) [47, 48].

В 2022 г. в Китае Dong L. и соавт. разработали модель *RAIDS*, которая использует алгоритмы глубокого обучения. Система позволяет выявлять изображения сетчатки без патологий, в то время как диагностированные патологические изменения подвергались дополнительной оценке со стороны офтальмолога. Чувствительность подхода, основанного на применении ИИ в сочетании с оценками, проведенными офтальмологами, составила 90,6% [7, 49].

Довольно необычный подход к решению задачи сегментирования патологий глазного дна был предложен в работе Mahmood M.A.I. и соавт. 2023 г. Данное исследование, в отличие от большинства современных работ, обращает внимание на вопросы предварительной обработки изображений и использования признаков, извлеченных вручную. В своей работе авторы активно используют такие классические методы обработки изображений, как CLAHE, билатеральный фильтр, использование альтернативных RGB цветовых пространств (HSV, Lab) и другие. На первых этапах алгоритма с помощью разных комбинаций этих методов на изображении глазного дна последовательно выделяются сосуды, диск оптического нерва и макула. После того, как выделенные сущности «отделяются» от изображения, переходят к этапу выделения целевых классов: микроаневризм и геморагий (классическими методами) и неоваскуляризации (нейросетевой моделью классификации InceptionV3). На основе полученных предсказаний выполняется определение одной из 5 стадий ДР. Система продемонстрировала точность 96,83% на комбинации открытых наборов данных Drive, Messidor, Kaggle, Stare и DIARETDB0 [50].

В 2023 г. в Беларуси Лукашевич М.М. обучил модель на основе архитектуры EfficientNet. Она была выбрана из-за ее высокой производительности и эффективности в задачах распознавания изображений. Модель обучалась на наборе данных изображений сетчатки, состоящей из 2196 изображений для обучения, 733 для валидации и 733 для тестирования. Для улучшения качества обучения и увеличения разнообразия данных использовались методы аугментации, такие как повороты, масштабирование и изменение яркости изображений. Разработанный классификатор достиг высокой точности, равной 97,14% на тестовом наборе данных [51].

В Красноярске в 2023 г. Дзюба Д.В. и соавт. исследовали разные многомерные модели для диагностики патологий сетчатки. Были использованы изображения сетчатки из открытой базы данных Kaggle, состоящей из 75 240 изображений, распределенных по четырем классам: отсутствие патологии сетчатки; наличие друз (отложений на сетчатке); хороидальная неоваскуляризация; макулярный отек. Лучший результат показала сверточная нейронная сеть: общая точность — 89,7%, чувствительность — 91,1% и специфичность — 87,4% [52].

Совсем недавно, в 2024 г., Vijayaraghavan P. и соавт. из Индии разработали мобильное приложение для определения ДР. Фотографии, полученные с применением приложения *Remidio Non-Mydriatic Fundus*, были проанализированы с помощью алгоритма ИИ для смартфона на возможность обнаружения ДР. По результатам сравнения с оценками двух врачей-офтальмологов система продемонстрировала 100-процентную чувствительность и 89,55-процентную специфичность [7, 53].

Сводные данные по рассмотренным системам для диагностики ДР приведены в табл. 1.

**ПРОБЛЕМЫ СУЩЕСТВУЮЩИХ НАБОРОВ ДАННЫХ
ДЛЯ ОБУЧЕНИЯ ИИ С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ ДР**

Наборы данных, подходящие для настройки и тестирования алгоритмов и моделей машинного обучения для решения задач, связанных с ДР, отличаются высокой вариативностью (табл. 2). Во-первых, самым очевидным свойством любого набора данных является размер; в случае с открытыми наборами для работы с ДР количество изображений в рамках одного набора варьируется от нескольких десятков (DIARETDB1) до десятков тысяч (EyePACS) экземпляров (табл. 2). Во-вторых, поскольку

Таблица 2. Обзор наборов данных снимков глазного дна для обучения искусственного интеллекта диагностике диабетической ретинопатии

№	Название	Год создания	Страна	Количество изображений	Тип разметки	Ссылка
1	DIARETDB1	2007	Финляндия	89	Классификация наличия ДР (есть / нет)	https://www.semanticscholar.org/paper/The-DIARETDB1-Diabetic-Retinopathy-Database-and-Kauppi-Kalesnykiene/062cea54e5d58ee41ae607cbf2ba0cf457aa4e7
2	Messidor	2014	Франция	1748	Оригинальный датасет не содержит разметки, однако существует версия со сторонними аннотациями (классификация стадий ДР (0-3))	https://www.adcis.net/en/third-party/messidor2/ https://www.kaggle.com/datasets/google-brain/messidor2-dr-grades
3	EyePACS	2015	США	35 126	Классификация стадий ДР: 0 — No DR, 1 — Mild, 2 — Moderate, 3 — Severe, 4 — Proliferative DR	https://www.kaggle.com/c/diabetic-retinopathy-detection/overview

Продолжение таблицы 2

№	Название	Год создания	Страна	Количество изображений	Тип разметки	Ссылка
4	IDRID	2018	Индия	516	Классификация стадий ДР (0–4). (81) Сегментационные маски для патологий: - microaneurysms (MA), - soft exudates (SE), - hard exudates (EX), - hemorrhages (HE) (Также размечены координаты диска и макулы)	https://www.mdpi.com/2306-5729/3/3/25
5	APTOS	2019	Индия	3662	Классификация стадий ДР (0–4)	https://www.kaggle.com/c/aptos2019-blindness-detection/data
6	ODIR	2019	Китай	7000	Классификация патологий: - Normal (N), - Diabetes (D), - Glaucoma (G), - Cataract (C), - Age related Macular Degeneration (A), - Hypertension (H), - Pathological Myopia (M), - Other diseases/abnormalities (O)	https://www.kaggle.com/datasets/andrewmvd/ocular-disease-recognition-odir5k https://odir2019.grand-challenge.org/dataset/
7	DeepDRID	2019	Китай	2000 fundus 256 ultra-wide field	Классификация стадий ДР (0–4). Оценка общего качества изображений по признакам	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9214346/pdf/main.pdf https://github.com/deepdrdoc/DeepDRiD
8	OIA-DDR	2019	Китай	13 673	Классификация стадий ДР (0–4). (757) Сегментационные маски для патологий: - microaneurysms (MA), - soft exudates (SE), - hard exudates (EX), - haemorrhages (HE)	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020025519305377?via%3Dihub https://github.com/nkicli/DDR-dataset
9	FGADR	2020	ОАЭ	2842	(1000) Классификация стадий ДР (0–4). (1842) Сегментационные маски для патологий: - microaneurysms (MA), - hemorrhages (HE), - hard exudates (EX), - soft exudates (SE), - intra-retinal microvascular abnormalities (IRMA), - neovascularization (NV)	https://arxiv.org/pdf/2008.09772 https://csyizhou.github.io/FGADR/

решение проблемы «определения ДР» может сводиться как минимум к трем формулировкам разной степени сложности (бинарная классификация наличия ДР выше определенной стадии; многоклассовая классификация наличия конкретной стадии ДР; классификация наличия или сегментирование патологий глазного дна), доступные наборы данных отличаются детализированностью разметки изображений. Например, в наборе данных DIARETDB1 для каждого изображения известен только факт «наличия ДР», в то время как в наборе данных FGADR для всех изображений известна стадия ДР, а для части набора данных приведены и сегментационные маски 6 различных патологий глазного дна. Безусловно, наличие даже неразмеченных и разнообразных данных является хорошим подспорьем при решении задачи, и при желании любой набор данных может быть размечен собственными силами для получения необходимого уровня разметки; тем не менее, как и многие другие задачи из области медицины и здравоохранения, стоимость разметки наборов данных из снимков глазного дна и определение стадии ДР и патологий требует специалистов определенной квалификации, что естественным образом повышает стоимость такой разметки.

Также стоит отметить, что не всегда в разговорах о данных в контексте ДР упоминается такое их свойство, как разнообразие источников изображений. Несмотря на единый общий принцип работы фундус-камер, качественные и количественные характеристики изображений, получаемых с помощью аппаратов различных моделей и производителей, могут значительно различаться. В этой связи особую важность приобретает необходимость работы по улучшению обобщающей способности разрабатываемых моделей и алгоритмов; одним из известных факторов, положительно влияющих на эту способность, является разнообразие обучающих данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие технологий ИИ и компьютерного зрения открыло принципиально новые возможности в диагностике ДР. Современные системы автоматического анализа изображений глазного дна демонстрируют высокую чувствительность и специфичность, сопоставимые с результатами

врачей-офтальмологов, а в ряде случаев — превосходящие их в условиях массового скрининга. Применение таких решений позволяет значительно снизить нагрузку на специалистов, повысить охват пациентов и обеспечить своевременное выявление патологии на ранних стадиях. Наиболее перспективными являются алгоритмы на основе сверточных нейронных сетей, обладающие высокой точностью и способностью к масштабируемости при условии достаточного разнообразия обучающих данных. В то же время сохраняются вызовы, связанные с интерпретируемостью моделей, стандартизацией входных изображений, а также необходимостью клинической валидации в реальных условиях. Особую значимость имеет повышение разнообразия признаков в обучающих наборах данных. Представленный обзор позволяет оценить текущее состояние и тенденции развития интеллектуальных систем в офтальмологии, подчеркивая их потенциал как инструмент повышения эффективности и качества медицинской помощи пациентам с СД.

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. Першина-Милютин А.П. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов, создание иллюстративного материала, написание статьи; Козлов Е.В. — получение и анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Лысухин Д.Д. — получение и анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Ардов А.В. — получение и анализ данных, интерпретация результатов, создание иллюстративного материала, написание статьи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Ковалева Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация результатов, редактирование текста статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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 Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Diabetes Register for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
2. Всемирная организация здравоохранения. Всемирный доклад о проблемах зрения [World report on vision]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020.
3. *Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у взрослых»*. Утв. Минздравом РФ; 2022. [Clinical recommendations «Diabetes mellitus type 1 in adults». Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russ.)]
4. *Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых»*. Утв. Минздравом РФ; 2022. [Clinical recommendations «Diabetes mellitus type 2 in adults». Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russ.)]
5. Реброва О.Ю. Жизненный цикл систем поддержки принятия врачебных решений как медицинских технологий // *Врач и информационные технологии*. — 2020. — №1. — С. 27–37. [Rebrova OY. Life cycle of decision support systems as medical technologies. *Physician and information technologies*. 2020;(1):27–37. (In Russ.)].
6. Joshi GD, Sivaswamy J. DrishtiCare: A Telescreening Platform for Diabetic Retinopathy Powered with Fundus Image Analysis. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2011;5(1):23–31. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681100500104>
7. Андреев Д.А., Камынина Н.А., Анциферов Е.И., и др. Телемедицинский скрининг диабетической ретинопатии с использованием цифровых технологий: зарубежный опыт // *Здоровье мегаполиса*. — 2024. — Т. 5. — №1. — С. 103–111. [Andreev DA, Kamynina NA, Antsiferov EI, et al. Telemedicine screening for diabetic retinopathy using digital technology: foreign experience. *City Healthcare*. 2024;5(1):103–111. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2024.5.1.103-111>

8. Ribeiro ML, Nunes SG, Cunha-Vaz JG. Microaneurysm turnover at the macula predicts risk of development of clinically significant macular edema in persons with mild nonproliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1254–1259. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1491>
9. Grzybowski A, Brona P, Lim G, et al. Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening: a review. *Eye (Lond)*. 2020;34(3):451–460. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0566-0>
10. Strat6k Z, Рени6k M, Veith M. Artificial intelligence in diabetic retinopathy screening. A review. *Cesk Slov Oftalmol*. 2021;77(5):224–231. doi: <https://doi.org/10.31348/2021/6>
11. Tufail A, Rudisill C, Egan C, et al. Automated diabetic retinopathy image assessment software: diagnostic accuracy and cost-effectiveness compared with human graders. *Ophthalmology*. 2017;124(3):343–351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.11.014>
12. Walton OB, Garoon RB, Weng CY, et al. Evaluation of Automated Teleretinal Screening Program for Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(2):204–209. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5083>
13. Павлов В.Г., Сидамонидзе А.Л., Петрачков Д.В. Современные тенденции скрининга диабетической ретинопатии // *Вестник офтальмологии*. — 2020. — Т. 136. — №4. — С. 300–307. [Pavlov VG, Sidamonidze AL, Petrachkov DV. Current trends in diabetic retinopathy screening. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(4):300–307. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042300>
14. Nakayama LF, Zago Ribeiro L, Novaes F, et al. Artificial intelligence for telemedicine diabetic retinopathy screening: a review. *Ann Med*. 2023;55(2):2258149. doi: <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2258149>
15. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA*. 2016;316(22):2402–2410. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.17216>
16. Szegedy C, Vanhoucke V, Ioffe S, et al. Rethinking the Inception Architecture for Computer Vision. *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*; Las Vegas, NV, USA;2016:2818–2826. doi: <https://doi.org/10.1109/CVPR.2016.308>
17. Dutt S, Sivaraman A, Savoy F, et al. Insights into the growing popularity of artificial intelligence in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(7):1339–1346. doi: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1754_19
18. Ji Y, Chen N, Liu S, et al. Research Progress of Artificial Intelligence Image Analysis in Systemic Disease-Related Ophthalmopathy. *Dis Markers*. 2022;2022:3406890. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/3406890>
19. Takahashi H, Tampo H, Arai Y, et al. Applying artificial intelligence to disease staging: Deep learning for improved staging of diabetic retinopathy. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0179790. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179790>
20. Каталевская Е.А., Каталевский Д.Ю., Тюриков М.И., и др. Перспективы использования искусственного интеллекта в диагностике и лечении заболеваний сетчатки // *ПМЖ. Клиническая офтальмология*. — 2022. — Т. 22. — №1. — С. 36–43. [Katalevskaya EA, Katalevsky DY, Tyurikov MI, et al. Prospects for the use of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of retinal diseases. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2022;22(1):36–43. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-36-43>
21. Ting DSW, Cheung CY, Lim G, et al. Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes. *JAMA*. 2017;318(22):2211–2223. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18152>
22. Abramoff MD, Lavin PT, Birch M, et al. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit Med*. 2018;1:39. doi: <https://doi.org/10.1038/s41746-018-0040-6>
23. Keskinbora K, Gьven F. Artificial Intelligence and Ophthalmology. *Turk J Ophthalmol*. 2020;50(1):37–43. doi: <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2020.78989>
24. Padhy SK, Takkar B, Chawla R, et al. Artificial intelligence in diabetic retinopathy: A natural step to the future. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(7):1004–1009. doi: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1989_18
25. Романова Д.В., Грицюк Е.М., Степанова Е.А., и др. О предмете развития экспертной системы диагностики ретинопатии недоношенных // *Системная интеграция в здравоохранении*. — 2020. — №2. — С. 35–42. [Romanova DV, Gritsyuk EM, Stepanova EA, et al. On the subject of development of an expert system for diagnosing retinopathy of prematurity. *Sistemnaya integratsiya v zdravookhraneni*. 2020;(2):35–42. (In Russ.)]
26. Мартусевич Я.А., Кобякова О.С., Люцко В.В. Ранний цифровой скрининг диабетической ретинопатии (обзор литературы) // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. — 2023. — №4. — С. 887–914. [Martusevich YA, Kobyakova OS, Lyutsko VV. Early digital screening for diabetic retinopathy (Literature review). *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoi statistiki*. 2023;(4):887–914. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-4-887-914>
27. Рябикин Д.В., Мищенко Ю.В., Турчанинов Г.Е. Обучение нейросетей для анализа и обработки медицинских данных и диагностики заболеваний // *Университетская наука*. — 2023. — №2. — С. 178–183. [Ryabikin DV, Mishchenko YV, Turchaninov GE. Training neural networks for the analysis and processing of medical data and disease diagnosis. *Universitetskaya nauka*. 2023;(2):178–183. (In Russ.)]
28. Климонтов В.В., Бериков В.Б., Сайк О.В. Искусственный интеллект в диабетологии // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 156–166. [Klimontov VV, Berikov VB, Saik OV. Artificial intelligence in diabetology. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):156–166. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12665>
29. Grzybowski A, Brona P. Analysis and Comparison of Two Artificial Intelligence Diabetic Retinopathy Screening Algorithms in a Pilot Study: IDx-DR and Retalyze. *J Clin Med*. 2021;10(11):2352. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10112352>
30. De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med*. 2018;24(9):1342–1350. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0107-6>
31. Рязанова С.В., Комков А.А., Мазаев В.П. Перспективы медицинских технологий искусственного интеллекта // *Научное обозрение. Медицинские науки*. — 2022. — №4. — С. 90–94. [Ryazanova SV, Komkov AA, Mazaev VP. Prospects for medical technologies of artificial intelligence. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2022;(4):90–94. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17513/srms.1279>
32. Мяснянкина О.П., Пронькин Н.Н. Достижения и перспективы искусственного интеллекта в медицине // *International Journal of Professional Science*. — 2021. — №4. — С. 27–32. [Myasnyankina OP, Pron'kin NN. Achievements and prospects of artificial intelligence in medicine. *International Journal of Professional Science*. 2021;(4):27–32. (In Russ.)] doi: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46179278>
33. Saeed E, Szymkowski M, Saeed K, et al. An Approach to Automatic Hard Exudate Detection in Retina Color Images by a Telemedicine System Based on the d-Eye Sensor and Image Processing Algorithms. *Sensors (Basel)*. 2019;19(3):695. doi: <https://doi.org/10.3390/s19030695>
34. Malerbi FK, Andrade RE, Morales PH, et al. Diabetic Retinopathy Screening Using Artificial Intelligence and Handheld Smartphone-Based Retinal Camera. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2022;16(3):716–723. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820985567>
35. Федорович А.А., Горшков А.Ю., Королев А.И., и др. Смартфон в медицине — от справочника к диагностической системе. Обзор современного состояния вопроса // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2022. — Т. 21. — №9. — С. 66–74. [Fedorovich AA, Gorshkov AY, Korolev AI, et al. Smartphone in medicine — from a handbook to a diagnostic system. Review of the current state of the issue. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2022;21(9):66–74. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3298>
36. Bhaskaranand M, Ramachandra C, Bhat S, et al. The Value of Automated Diabetic Retinopathy Screening with the EyeArt System: A Study of More Than 100,000 Consecutive Encounters from People with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(11):635–643. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0164>
37. Ferro Desideri L, Rutigliani C, Corazza P, et al. The upcoming role of Artificial Intelligence (AI) for retinal and glaucomatous diseases. *J Optom*. 2022;15(Suppl 1):S50–S57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.optom.2022.08.001>
38. Wewetzer L, Held LA, Steinhuder J. Diagnostic performance of deep-learning-based screening methods for diabetic retinopathy in primary care-A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0255034. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255034>

39. Wang X, Ju L, Zhao X, et al. Retinal abnormalities recognition using regional multitask learning. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2019. 22nd International Conference; Shenzhen, China; 2019:30–38. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-32245-8_4
40. Payout C, Duval R, Cheriet F. A Novel Weakly Supervised Multitask Architecture for Retinal Lesions Segmentation on Fundus Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2019;38(10):2434–2444. doi: <https://doi.org/10.1109/TMI.2019.2906319>
41. Arenas-Cavalli JT, Abarca I, Rojas-Contreras M, et al. Clinical validation of an artificial intelligence-based diabetic retinopathy screening tool for a national health system. *Eye (Lond)*. 2022;36(1):78–85. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01366-0>
42. Kim TN, Myers F, Reber C, et al. A Smartphone-Based Tool for Rapid, Portable, and Automated Wide-Field Retinal Imaging. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(5):21. doi: <https://doi.org/10.1167/tvst.7.5.21>
43. Мамедов Т.Х., Дзюба Д.В., Наркевич А.Н. Распознавание диабетической ретинопатии на цифровых изображениях глазного дна при помощи остаточной сверточной нейронной сети // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2021. — Т. 28. — №3. — С. 73–76. [Mamedov TK, Dzyuba DV, Narkevich AN. Recognition of diabetic retinopathy on digital fundus images using a residual convolutional neural network. *Vestnik novykh meditsinskih tekhnologii*. 2021;28(3):73–76. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-3-73-76>
44. Духова М.А., Усачев В.А. Проектирование и разработка системы распознавания дефектов сетчатки глаза на основе нейронной сети // *DSPA: Voprosy primeneniya tsifrovoy obrabotki signalov*. — 2021. — Т. 11. — №1. — С. 39–46. [Dukhova MA, Usachev VA. Design and development of a system for recognizing retinal defects based on a neural network. *DSPA: Voprosy primeneniya tsifrovoy obrabotki signalov*. 2021;11(1):39–46. (In Russ.)]
45. Нероев В.В., Брагин А.А., Зайцева О.В. Разработка прототипа сервиса для диагностики диабетической ретинопатии по снимкам глазного дна с использованием методов искусственного интеллекта // *Национальное здравоохранение*. — 2021. — Т. 2. — №2. — С. 64–72. [Neroev VV, Bragin AA, Zaitseva OV. Development of a prototype service for diagnosing diabetic retinopathy from fundus images using artificial intelligence methods. *Natsional'noe zdoravookhranenie*. 2021;2(2):64–72. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.2.64-72>
46. Каталевская Е.А., Каталевский Д.Ю., Тюрников М.И., и др. Алгоритм сегментации визуальных признаков диабетической ретинопатии (ДР) и диабетического макулярного отека (ДМО) на цифровых фотографиях глазного дна // *Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. — 2021. — Т. 7. — №4. — С. 17–27. [Katalevskaya EA, Katalevsky DY, Tyurikov MI, et al. Segmentation algorithm for visual signs of diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) on digital fundus photographs. *Rossiiskii zhurnal telemeditsiny i elektronnoye zdoravookhraneniya*. 2021;7(4):17–27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29188/2712-9217-2021-7-4-17-26>
47. Dai L, Wu L, Li H, et al. A deep learning system for detecting diabetic retinopathy across the disease spectrum. *Nat Commun*. 2021;12(1):3242. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23458-5>
48. Zhelev Z, Peters J, Rogers M, et al. Test accuracy of artificial intelligence-based grading of fundus images in diabetic retinopathy screening: A systematic review. *J Med Screen*. 2023;30(3):97–112. doi: <https://doi.org/10.1177/09691413221144382>
49. Dong L, He W, Zhang R, et al. Artificial Intelligence for Screening of Multiple Retinal and Optic Nerve Diseases. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e229960. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.9960>
50. Mahmood MAI, Aktar N, Kader MF. A hybrid approach for diagnosing diabetic retinopathy from fundus image exploiting deep features. *Heliyon*. 2023;9(9):e19625. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19625>
51. Лукашевич М.М. Нейросетевой классификатор для определения диабетической ретинопатии по изображениям сетчатки // *Системный анализ и прикладная информатика*. — 2023. — №1. — С. 25–34. [Lukashevich MM. Neural network classifier for determining diabetic retinopathy from retinal images. *Sistemnyi analiz i prikladnaya informatika*. 2023;(1):25–34. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21122/2309-4923-2023-1-25-34>
52. Дзюба Д.В., Наркевич А.Н., Курбанисмаилов Р.Б. Использование многомерных моделей для диагностики патологий сетчатки // *Вестник Биомедицина и Социология*. — 2023. — Т. 8. — №1. — С. 33–38. [Dzyuba DV, Narkevich AN, Kurbanismailov RB. Use of multidimensional models for diagnosing retinal pathologies. *Vestnik Biomeditsina i Sotsiologiya*. 2023;8(1):33–38. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2023-8-1-33-38>
53. Prathiba V, Rajalakshmi R, Arulmalar S, et al. Accuracy of the smartphone-based nonmydriatic retinal camera in the detection of sight-threatening diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(Suppl 1):S42. doi: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1937_19

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Першина-Милютин Анастасия Павловна** [Anastasiia P. Pershina-Miliutina, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; SPIN-код: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Козлов Егор Васильевич [Egor V. Kozlov]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2206-1505>; SPIN-код: 9270-7899; e-mail: kozlov.egor@endocrincentr.ru

Лысухин Даниил Дмитриевич [Daniil D. Lysukhin]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2158-2624>; e-mail: lysukhin.daniil@endocrincentr.ru

Аредов Алексей Вячеславович [Aleksey V. Aredov]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1336-4152>; SPIN-код: 8129-8853; e-mail: aredov.aleksey@endocrincentr.ru

Ковалева Елена Владимировна [Elena V. Kovaleva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; SPIN-код: 7387-6791; e-mail: kovaleva.elena@endocrincentr.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Першина-Милютин А.П., Козлов Е.В., Лысухин Д.Д., Аредов А.В., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г. Обзор систем поддержки принятия врачебных решений для диагностики диабетической ретинопатии // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №5. — С. 460-470. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13354>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pershina-Miliutina AP, Kozlov EV, Lysukhin DD, Aredov AV, Kovaleva EV, Mokrysheva NG. Review of medical decision support systems for the diagnosis of diabetic retinopathy. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(5):460-470. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13354>

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОНИТОРИНГА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И N-КОНЦЕВОГО ПРОМОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© И.А. Бондарь, А.А. Демин, Д.В. Гражданкина*, И.П. Краснопевцева

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) — это полипептидные гормоны, высвобождаемые кардиомиоцитами в ответ на перегрузку сердца объемом или давлением. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали значимость данных биомаркеров для диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН), в том числе у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). Также показано, что повышение уровня BNP/NT-proBNP ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, а снижение уровня биомаркеров в динамике может приводить к уменьшению частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых исходов, а также смерти от любых причин. На сегодняшний день предметом дискуссии остаются пороговые значения BNP/NT-proBNP для диагностики ХСН, особенно фенотипа ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ), так как на уровень данных биомаркеров может оказывать влияние возраст, индекс массы тела (ИМТ), функция почек, инсулинорезистентность, острое и хроническое воспаление. Целью данного обзора является обобщение существующих данных о клиническом значении мониторинга BNP/NT-proBNP с акцентом на больных СД2 и о факторах, которые могут оказывать влияние на концентрацию данных биомаркеров в крови. Использование индивидуальных пороговых значений BNP/NT-proBNP для повышения точности диагностики как бессимптомной дисфункции сердца, так и явной ХСН представляет перспективу для дальнейших исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мозговой натрийуретический пептид; N-концевой промозговой натрийуретический пептид; сахарный диабет 2 типа; хроническая сердечная недостаточность; ожирение; воспаление; хроническая болезнь почек.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AND N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE MONITORING IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Irina A. Bondar, Alexandr A. Demin, Darya V. Grazhdankina*, Irina P. Krasnopevtseva

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) are polypeptide hormones released by cardiomyocytes in response to cardiac volume or pressure overload. The results of numerous studies have demonstrated the importance of these biomarkers for the diagnosis of chronic heart failure (CHF), including studies in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). It has also been shown that the elevated BNP/NT-proBNP levels are associated with an unfavorable prognosis, and a decrease in the level of biomarkers over time can lead to a reduced incidence of fatal and non-fatal cardiovascular outcomes, as well as death from any cause. To date, the threshold values of BNP/NT-proBNP for the diagnosis of CHF, especially the phenotype of CHF with preserved left ventricular ejection fraction (CHFpEF), remain a subject of discussion, since the level of these biomarkers can be influenced by age, body mass index (BMI), kidney function, insulin resistance, acute and chronic inflammation. The aim of this review is to summarize the existing data on the clinical significance of BNP/NT-proBNP monitoring with a focus on patients with T2DM and on factors that may influence the concentration of these biomarkers in the blood. The use of individual BNP/NT-proBNP cut-off values to improve the diagnostic accuracy of both asymptomatic cardiac dysfunction and overt CHF represents a promising area for further research.

KEYWORDS: brain natriuretic peptide; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; type 2 diabetes mellitus; chronic heart failure; obesity; inflammation; chronic kidney disease.

ВВЕДЕНИЕ

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) являются признанными диагностическими биомаркерами хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также имеют высокую прогностическую ценность [1]. Использование данных биомаркеров в клини-

ческих исследованиях, посвященных прогнозированию неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), показало свою эффективность и является перспективным направлением для дальнейших исследований [2].

СД2 является одним из факторов риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ХСН. В то же время у большого количества

больных с ССЗ и ХСН впервые диагностируется СД2. Наличие СД2 и ССЗ оказывает неблагоприятное влияние на прогноз, особенно в молодом возрасте [3, 4]. При одновременном наличии у больного СД2 и ХСН отмечается повышение смертности, частоты госпитализаций, снижение качества жизни. В исследованиях показана сопоставимая распространенность СД2 при различных фенотипах ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [3].

Интерпретацию результатов исследования BNP/NT-proBNP клиницисту необходимо проводить с учетом других клинических и лабораторных данных обследования больного, учитывая широкий спектр состояний, способных оказывать влияние на уровень этих биомаркеров [5]. В настоящем обзоре обсуждается клиническое значение мониторинга BNP/NT-proBNP с акцентом на больных СД2.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск источников литературы (оригинальных исследований и систематических обзоров) проведен в научных базах данных PubMed, Google Scholar, RINTS за период с 2000 по 2025 гг. Использованы следующие ключевые слова и их сочетания: «BNP», «NT-proBNP», «сахарный диабет 2 типа», «хроническая сердечная недостаточность», «прогноз», «воспаление», «хроническая болезнь почек», «амилоидоз сердца».

ФИЗИОЛОГИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ

Предсердный натрийуретический пептид (ANP) и BNP — это гормоны, которые вырабатываются и секретируются кардиомиоцитами предсердий и желудочков для поддержания гомеостаза сердечно-сосудистой системы [6].

Исходно натрийуретические пептиды синтезируются как неактивные препрогормоны, далее превращаются в прогормоны внутри клеток и впоследствии расщепляются до активных форм и неактивных концевых фрагментов, циркулирующих в плазме крови. Внутри кардиомиоцитов желудочков из прогормона BNP образуется активный гормон из 32 аминокислот и биологически инертный N-концевой фрагмент (NT-proBNP) из 76 аминокислот, которые поступают в кровоток [7].

Основным рецептором, с которым связывается BNP и оказывает свои биологические эффекты, является рецептор типа А, экспрессия которого высока в сердечно-сосудистой системе, головном мозге, жировой ткани, печени, почках, легких и надпочечниках. Связывание BNP с рецептором типа А приводит к генерации циклического гуанозинмонофосфата внутри клеток, активирующего медиаторы, объясняющие биологические эффекты данного гормона. Рецептор типа С экспрессируется в клетках эндотелия сосудов, почках и жировой ткани, не проявляет гуанилатциклазной активности и в основном необходим для клиренса BNP. Способность связывания BNP с рецептором типа С ниже, чем у предсердного натрийуретического пептида, что приводит к более длительному периоду полувыведения BNP (около 20 минут). Клиренс BNP также происходит в результате ферментативной деградации неприлизинном, экспрессия которого происходит в эндо-

телиальных и гладкомышечных клетках, кардиомиоцитах, фибробластах и почках. Элиминация NT-proBNP происходит путем пассивного почечного клиренса, что обеспечивает его более длительный период полувыведения (около 70–120 минут) по сравнению с BNP [6, 7, 8].

Экспрессия и высвобождение BNP и NT-proBNP кардиомиоцитами желудочков сердца происходит в ответ на гемодинамический стресс сердечной стенки в результате перегрузки объемом или давлением [9]. В почках BNP расслабляет афферентные артериолы и сужает эфферентные артериолы, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, диурез и натрийурез. BNP снижает секрецию ренина (напрямую ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему) [6]. В центральной нервной системе он снижает секрецию вазопрессина, уменьшает симпатическую активность ствола мозга. В сердце BNP расслабляет сосуды, снижает преднагрузку и симпатическую активность. Это приводит к ингибированию секреции катехоламинов и распространения симпатических импульсов. BNP противодействует митотической активности, снижая пролиферацию гладкомышечных и эндотелиальных клеток [6]. BNP способствует окислению липидов, повышению чувствительности к инсулину [6]. Предполагается, что BNP может подавлять продукцию провоспалительных цитокинов либо уменьшать соотношение провоспалительных к противовоспалительным цитокинам [9]. BNP может оказывать не только системное, но и паракринное и аутокринное действие и предотвращать гипертрофию и фиброз миокарда, развитие аритмий и ХСН [6].

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ BNP/NT-PROBNP

BNP и NT-proBNP являются показателями внутрисердечных объемов и давления наполнения. При поступлении больного в отделение неотложной помощи с острой одышкой определение данных биомаркеров позволяет с большей точностью установить ее причину. Так, при уровне BNP менее 100 пг/мл и NT-proBNP менее 300 пг/мл, острая сердечная недостаточность маловероятна. Чем выше уровень данных биомаркеров, тем вероятнее наличие у больного сердечной недостаточности [10].

В амбулаторной практике BNP и NT-proBNP рекомендуются определять у больных с жалобами и/или данными физикального обследования, которые позволяют заподозрить ХСН. При уровне BNP ≥ 35 пг/мл или NT-proBNP ≥ 125 пг/мл (при наличии фибрилляции предсердий — BNP ≥ 105 пг/мл и NT-proBNP ≥ 365 пг/мл) показана эхокардиография (ЭхоКГ) для подтверждения ХСН [1, 3, 11]. Данные пороговые значения BNP/NT-proBNP имеют высокую прогностическую значимость для исключения ХСН и лишь умеренную — для подтверждения ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [12]. У значительной части больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ), подтвержденной инвазивной оценкой гемодинамики в покое и при нагрузке, определяется уровень NT-proBNP < 125 пг/мл, чаще при наличии ожирения [13, 14].

Показано, что уровень NT-proBNP может увеличиваться при гипертрофии ЛЖ и напрямую взаимосвязан с тяжестью диастолической дисфункции ЛЖ [15]. Уровень BNP/NT-proBNP тем выше, чем хуже сократимость миокарда, оцениваемая по ФВ ЛЖ [15]. У больных ХСН

вне зависимости от ее фенотипа по ФВ ЛЖ более высокий уровень BNP/NT-proBNP взаимосвязан с повышенным риском смерти от любых причин и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [16]. Снижение BNP/NT-proBNP в динамике на фоне лечения ХСН приводит к уменьшению частоты неблагоприятных исходов, в том числе у больных СД2 [17, 18].

Уровень BNP/NT-proBNP может повышаться с возрастом больного. Консенсусом европейского общества кардиологов рекомендовано рассматривать уровень NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, ≥ 250 пг/мл, ≥ 500 пг/мл у пациентов с постепенным появлением симптомов и/или признаков, характерных для ХСН, в возрасте до 50 лет, 50–74 лет и 75 лет и старше, соответственно, как высокую вероятность наличия ХСН с дальнейшим проведением ЭхоКГ в течение 6 недель. При нахождении биомаркера в «серой зоне» (126–249 пг/мл и 126–499 пг/мл в возрасте 50–74 лет и 75 лет и старше соответственно) рассматривается альтернативный диагноз [5, 10].

Результаты крупных исследований подтверждают целесообразность использования BNP и NT-proBNP до появления симптомов и признаков ХСН у больных СД2, гипертонической болезнью [5, 15]. Повышенный уровень данных биомаркеров и/или выявление с помощью ЭхоКГ диастолической дисфункции ЛЖ, гипертрофии ЛЖ при отсутствии у больного с факторами риска ХСН клинических проявлений рассматривается как предстадия ХСН [1].

Одной из редких причин развития и прогрессирования ХСНсФВ может быть транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия (ATTR-КМП), для которой характерно отложение амилоидных фибрилл в сердце и других тканях [19]. При ATTR-КМП возможна частичная или полная рефрактерность к препаратам, используемым для лечения ХСН [19]. Ранняя диагностика данного заболевания важна в связи с появлением болезнь-модифицирующей терапии (тафамидис и др.), позволяющей отсрочить развитие ХСНсФВ. Определение NT-proBNP не позволяет различить бессимптомных носителей патогенных вариантов от здоровых лиц, а при отсутствии клинических проявлений ХСН уровень данного биомаркера может быть не повышен. Для оценки прогрессирования ХСН целесообразно исследовать NT-proBNP один раз в 6 месяцев [19]. Наличие СД2 может способствовать прогрессированию ХСНсФВ, развившуюся на фоне ATTR-КМП. В недавно опубликованном исследовании показано, что у больных ATTR-КМП, среди которых в 41,6% случаев был СД2, на фоне терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа выявлено снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН, сердечно-сосудистой смертности и смертности от любых причин в течение 28 мес. наблюдения и отмечено меньшее повышение NT-proBNP в динамике через 12 мес. наблюдения по сравнению с больными, которые не получали лечение данными препаратами [20].

BNP/NT-PROBNP И ВОСПАЛЕНИЕ

Широко обсуждается значение хронического воспаления при СД2, ожирении, ГБ, ХБП, которое впоследствии может привести к развитию ХСНсФВ через развитие гипертрофии и фиброза миокарда ЛЖ, нарушение расслабления сердечной мышцы [21, 22]. На фоне хронической

гипергликемии часто развивается дисфункция иммунной системы, сопровождающаяся увеличением риска инфекционных заболеваний у больных СД2 по сравнению с лицами без диабета, а также смерти от них. Основными причинами смерти от инфекционных заболеваний при СД2 являются пневмония и сепсис [22].

Воспаление может приводить к повышению BNP/NT-proBNP [9]. Проведенные исследования показывают взаимосвязь воспаления с уровнем BNP/NT-proBNP [23, 24].

McKechie D.G.J. и соавт. показали, что в большой когорте пожилых мужчин ($n=3569$) без инфаркта миокарда в анамнезе и без проявлений ХСН при первоначальном обследовании наблюдалась значимая положительная ассоциация между С-реактивным белком (СРБ), интерлейкином-6 (ИЛ-6) и NT-proBNP даже после корректировки на другие клинические факторы. При медиане наблюдения 16,3 года у 327 пациентов развилась ХСН. Показана значимость исходного повышения маркеров воспаления для развития ХСН в отдаленном периоде в многофакторных моделях с поправкой на возраст и индекс массы тела (ИМТ). Но при добавлении в прогностическую модель NT-proBNP взаимосвязь между СРБ, ИЛ-6 и наличием ХСН в будущем исчезала, что свидетельствовало о возможной единой причине повышения уровня NT-proBNP и воспалительных маркеров [23].

В крупном мультиэтническом исследовании атеросклероза MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) показана положительная взаимосвязь ИЛ-6 как с исходным уровнем NT-proBNP, так и с NT-proBNP, измеренным через 4 года наблюдения. Обнаружены более высокие значения ИЛ-6 у женщин, при увеличении возраста, артериального давления, частоты сердечных сокращений, ИМТ, массы миокарда ЛЖ, коронарного кальция и уменьшении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Ассоциация между уровнем ИЛ-6 и NT-proBNP не зависела от других факторов, влияющих на уровень NT-proBNP, и сохранялась при исключении больных с субклинической коронарной болезнью сердца по уровню коронарного кальция [24].

В исследовании 115 здоровых добровольцев, которым вводили липополисахарид *E. coli* для индукции острого воспаления было показано увеличение NT-proBNP в 1,5 раза от исходного через 6 ч. после введения эндотоксина вместе с повышением маркеров воспаления (ИЛ-6, СРБ, фактор некроза опухоли- α). Предполагается, что NT-proBNP может быть связан с патофизиологическими механизмами, лежащими в основе вазодилатации, которые сопровождают инфекцию, поэтому может увеличиваться при воспалении без сердечной дисфункции [24].

Анализ электронных медицинских карт пациентов, наблюдавшихся в медицинском центре университета Вандербильта, продемонстрировал повышение BNP на 38% при острых респираторных инфекциях или сепсисе по сравнению с отсутствием данных состояний. При исключении больных сепсисом и септическим шоком BNP повышался на 26%. Дополнительный анализ, не включавший больных с анамнезом сердечной недостаточности, показал, что наличие острых воспалительных состояний было ассоциировано с повышением BNP на 67%. Сочетание ХСН и острой респираторной инфекции или сепсиса у госпитализированных больных

сопровождалось самыми высокими значениями BNP, а отсутствие всех этих состояний — самыми низкими. Обнаружена прямая взаимосвязь между BNP и количеством лейкоцитов в общем анализе крови, а также с СРБ, даже после корректировки на уровень лейкоцитов [24].

В популяционном исследовании Casale Monferrato Study, включавшем 3244 человека в возрасте 45–74 лет без установленной ХСН, 42% из которых имели СД2, 62,7% — избыток массы тела или ожирение, была выявлена положительная корреляция между NT-proBNP и СРБ только у больных СД2 [25].

Таким образом, острое воспаление может являться независимым триггером высвобождения BNP/NT-proBNP. Хроническое воспаление может приводить к субклинической дисфункции ЛЖ и компенсаторному высвобождению BNP/NT-proBNP.

УРОВЕНЬ BNP/NT-PROBNP ПРИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Ожирение является многофакторным заболеванием с генетической предрасположенностью, развивающимся на фоне малоподвижного образа жизни и переедания, сопровождающимся метаболическими нарушениями и гемодинамическими изменениями. Гипертрофия адипоцитов является ранним маркером инсулинорезистентности (ИР) и риска развития СД2 [26]. В исследовании Choi H.I. и соавт. показан более низкий уровень NT-proBNP у здоровых людей с ожирением по сравнению с людьми, не имевшими ожирения [27]. Echouffo-Tcheugui J.B. и соавт. выявили обратную ассоциацию NT-proBNP с ИР, которую оценивали по гомеостатической модели ИР (HOMA-IR), а также с использованием других индексов ИР у 4038 взрослых людей без СД2 и ССЗ. Обратная взаимосвязь NT-proBNP и ИР сохранялась даже после корректировки на учет мышечной и жировой массы, полученных с использованием двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии, ИМТ и окружности талии [28].

В исследовании Casale Monferrato Study, упоминавшемся ранее, уровень NT-proBNP был ниже у людей с ИМТ ≥ 25 кг/м² по сравнению с людьми с ИМТ < 25 кг/м². Обратная взаимосвязь между ИМТ и NT-proBNP у людей без СД2 и ССЗ перестала быть значимой после включения в многофакторную модель индекс ИР HOMA-IR, что подтверждает значение ИР в связи ожирения и снижения уровня BNP/NT-proBNP. У больных СД2 уровень NT-proBNP был выше, чем у людей без диабета. Взаимосвязь между СД2 и NT-proBNP не зависела от уровня креатинина, скорости экскреции альбумина, наличия ГБ или ССЗ. Также уровень NT-proBNP выше медианного показателя чаще выявляли у людей с метаболическим синдромом. Но даже у больных СД2 показатели биомаркера были ниже при наличии избыточного веса или ожирения, чем при нормальном весе [25].

В жировой ткани экспрессируются рецепторы к натрийуретическим пептидам, в том числе рецептор типа С, отвечающий за их клиренс. Но концентрация NT-proBNP также снижается при ожирении, а его клиренс не зависит от С-рецептора [29]. В исследовании 348 здоровых людей среднего возраста не обнаружено доказательств того, что повышение клиренса натрийуретических пептидов

связано с ИР. Было показано, что NT-proBNP в большей степени, чем биологически активный BNP имеет обратную ассоциацию с ИР [30]. Все больше данных свидетельствует о том, что при ИР и ожирении имеет место снижение синтеза proBNP, предрасполагая к развитию явных кардиометаболических заболеваний [29, 30].

Консенсусом европейского общества кардиологов предложено изменение референсных интервалов уровня NT-proBNP для диагностики ХСН в зависимости от степени ожирения. При ИМТ 30–34,9 кг/м², 35–39,9 кг/м², 40 и более кг/м² полученные результаты NT-proBNP рекомендовано снижать на 25, 30 и 40% соответственно [31]. Недавно опубликованы результаты исследования 414 амбулаторных пациентов с одышкой, диагностику ХСНсФВ у которых проводили с помощью катетеризации правых отделов сердца при физической нагрузке. Пороговый уровень NT-proBNP < 50 пг/мл для исключения ХСН по сравнению с NT-proBNP < 125 пг/мл имел большую чувствительность как у больных с ИМТ < 35 кг/м², так и у больных с ИМТ ≥ 35 кг/м². Уровень NT-proBNP > 500 пг/мл для подтверждения ХСНсФВ показал специфичность 85% при ИМТ < 35 кг/м² и 100% при ИМТ ≥ 35 кг/м². Снижение диагностического порогового уровня NT-proBNP до ≥ 220 пг/мл также обеспечивало хорошую специфичность (88%) для диагностики ХСНсФВ у пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м². Предложенные пороговые значения были дополнительно проверены в 6 различных когортах. Авторы исследования полагают, что использование отдельных диагностических порогов для исключения и подтверждения ХСНсФВ, стратифицированных по ИМТ, у амбулаторных пациентов с одышкой при физической нагрузке будет способствовать более точному определению показаний для дальнейшего обследования [32].

BNP/NT-PROBNP ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Наличие СД2 является одной из важнейших причин развития ХБП. В РФ наблюдается увеличение частоты ХБП при СД2 за последние годы, которая выявляется примерно у каждого четвертого больного, при снижении распространенности терминальной стадии ХБП, что можно объяснить улучшением диагностики поражения почек на ранних стадиях [33]. Сочетание СД2 и ХБП увеличивает риск развития неблагоприятных кардио-ренальных исходов по сравнению с СД2 без ХБП [34, 35].

Отмечено, что при ухудшении функции почек концентрация BNP/NT-proBNP увеличивается, что лишь отчасти можно объяснить снижением их элиминации. Важное значение имеет повышение экспрессии данных пептидов кардиомиоцитами, вызванное артериальной гипертензией, гипертрофией ЛЖ и хронической перегрузкой объемом, что характерно для ХБП [10, 36]. Ассоциацией специалистов по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов рекомендовано повышать полученные значения NT-proBNP для диагностики ХСН на 15, 25 и 35% при ХБП 3а стадии, 3б стадии и 4–5 стадии соответственно [31]. Но анализ данных больных ХСН с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), участвовавших в исследованиях DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure), PARAGON (Prospective

Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction), TOPCAT-Americas (Aldosterone Antagonist Therapy for Adults With Heart Failure and Preserved Systolic Function) и I-Preserved (Irbesartan in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction), показал, что при сопоставимых показателях NT-proBNP риск неблагоприятных исходов был значительно выше при $\text{pСКФ} < 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, чем при умеренном и незначительном снижении функции почек за медиану наблюдения 33,5 месяцев. Положительная взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и риском неблагоприятных исходов была значимой при раздельном анализе в группах больных с $\text{pСКФ} \geq 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, $59\text{--}45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и в наибольшей степени $< 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. Полученные данные ставят под сомнение предположение о более высоких референсных значениях BNP/NT-proBNP для диагностики ХСН у людей со сниженной функцией почек [36].

Наименее изучено диагностическое и прогностическое значение BNP и NT-proBNP у больных терминальной ХБП. Риск ХСН у данной категории пациентов может быть связан с такими дополнительными факторами, как возраст начала гемодиализа, доступ к диализу, перегрузка жидкостью, анемия, гиперкалиемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, уремия, белково-энергетическая недостаточность [37]. В исследовании, включавшем 439 больных, находящихся на гемодиализе не менее 3 месяцев, ХСН была диагностирована в 111 случаях (25,3%), из них в 94 случаях (84,7%) — ХСНсФВ [38]. Медиана NT-proBNP составила у больных без ХСН, с ХСНсФВ и ХСН с умеренно сниженной и сниженной ФВ ЛЖ 2940 пг/мл, 21104 пг/мл и 35000 пг/мл соответственно. По данным ROC-анализа, пороговое значение NT-proBNP 4922,5 пг/мл для диагностики ХСНсФВ показало удовлетворительную чувствительность (0,840) и специфичность (0,723), площадь под кривой — 0,866 [38]. Факторами, ассоциированными с наличием ХСНсФВ у больных на гемодиализе, были увеличение возраста, наличие СД, ишемической болезни сердца, повышение уровня фосфора в крови. Прогноз больных на гемодиализе в отношении смерти от любых причин за 22,5 месяца наблюдения был хуже при наличии ХСН, независимо от ее фенотипа по ФВ ЛЖ, чем при отсутствии ХСН [38]. Но в исследование вошли только 122 (27,8%) больных СД2, количество больных с диабетической нефропатией составило 70 человек, а основной причиной терминальной ХБП был хронический гломерулонефрит, который устанавливали в 240 (54,6%) случаях [38]. На уровень BNP/NT-proBNP может оказывать влияние тип мембраны, используемой в диализаторе [37]. В небольшом исследовании выявлено, что у больных терминальной ХБП показатели NT-proBNP выше до гемодиализа, чем после. Но даже после гемодиализа значения биомаркера значительно превышали общепопуляционные показатели. Уровень NT-proBNP как до, так и после гемодиализа был напрямую ассоциирован со смертью от любых причин за период наблюдения около двух лет [39]. На сегодняшний день требует дальнейшего уточнения влияние изменения объема жидкости на концентрацию BNP/NT-proBNP в плазме крови у больных терминальной ХБП на гемодиализе, а также пороговые уровни данных биомаркеров для диагностики ХСН и прогноза неблагоприятных исходов.

ЗНАЧЕНИЕ BNP/NT-PROBNP ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЦА И СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Результаты проведенных исследований свидетельствуют в пользу определения BNP/NT-proBNP у больных СД2 для улучшения профилактики и прогнозирования ХСН и других неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Консенсусом европейского общества кардиологов 2023 г. предложено направлять на исследование NT-proBNP больных СД2 без очевидных проявлений ХСН. При уровне NT-proBNP менее 50 пг/мл дисфункция сердца маловероятна, и рекомендовано повторное измерение биомаркера через 12 мес. А показатели NT-proBNP $\geq 75 \text{ пг/мл}$, $\geq 150 \text{ пг/мл}$ и $\geq 300 \text{ пг/мл}$ у бессимптомных больных СД2 в возрасте до 50 лет, 50–74 лет и старше 75 лет соответственно свидетельствуют о высокой вероятности «сердечного стресса», что является показанием для проведения эхокардиографии и измерения биомаркера в динамике каждые 6–12 месяцев. При выявлении уровня NT-proBNP в «серой зоне» (51–74 пг/мл, 51–149 пг/мл и 51–299 пг/мл у больных в возрасте до 50 лет, 50–74 лет и старше 75 лет соответственно) показано повторное измерение биомаркера через 6 месяцев [31]. В исследовании, включавшем 192 больных СД2 без симптомов ХСН и известных ССЗ, уровень NT-proBNP, определяющий высокую вероятность «сердечного стресса», выявлен более, чем в четверти случаев. А 40% больных СД2 имели показатели биомаркера в «серой зоне». Факторами, независимо ассоциированными с вероятной дисфункцией сердца по уровню NT-proBNP, были наличие ХБП и количество принимаемых антигипертензивных препаратов [40].

У больных СД2 без установленных ССЗ ($n=100$) при показателях NT-proBNP в верхнем терциле по сравнению с больными СД2 со значениями биомаркера в нижнем терциле чаще выявляли диастолическую дисфункцию ЛЖ по данным ЭхоКГ и систолическую дисфункцию правого желудочка по МРТ сердца [41]. В исследовании 685 больных СД2 с субклинической диабетической кардиомиопатией, установленной по уровню NT-proBNP $\geq 50 \text{ пг/мл}$ или повышению высокочувствительного сердечного тропонина и/или наличию изменения структуры или диастолической функции ЛЖ по данным ЭхоКГ или снижению пикового потребления кислорода при проведении кардиопульмонального тестирования, показано отсутствие ассоциации уровня биомаркера со структурными и функциональными изменениями сердца, но значимая корреляция с показателями, отражающими толерантность к физической нагрузке. Уровень NT-proBNP $\geq 125 \text{ пг/мл}$ в данной выборке также не был взаимосвязан с ЭхоКГ показателями гипертрофии или диастолической дисфункции ЛЖ [42]. Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о необходимости не только регулярного ежегодного определения NT-proBNP у больных СД2 без симптомов ХСН, но и проведения ЭхоКГ, а также оценки толерантности к физической нагрузке.

Исследование PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease), включавшее 300 больных

Таблица 1. Значение NT-proBNP для прогноза неблагоприятных исходов у больных сахарным диабетом 2 типа

Авторы исследования, год	Краткая характеристика больных СД2	Изучаемые исходы	Продолжительность наблюдения	NT-proBNP	Результаты
Malachias M.V.B. et al. [44].	5509 больных с установленными ССЗ или ХБП	Смерть от любых причин или сердечно-сосудистые исходы	2,6 года	461,1±1295,8 пг/мл	Дискриминационная способность NT-proBNP сопоставима с многофакторной моделью из 20 традиционных параметров в прогнозировании смерти и сердечно-сосудистых исходов
Prausmüller S. et al. [45].	1690 больных, медиана возраста — 63 года, длительности диабета — 10 лет, 46% женщин, ССЗ — у 24% больных	Смерть от любых причин или от ССЗ; госпитализации по поводу ССЗ или по любой причине	10 лет для фатальных сердечно-сосудистых исходов и смерти от любых причин, 5 лет — для госпитализации в связи с ССЗ и по любым причинам	Медиана NT-proBNP 122 [59; 266] пг/мл	Преимущество NT-proBNP перед другими моделями риска в отношении всех перечисленных исходов
Sabbatinelli J. et al. [46]	568 больных СД2 медиана возраста — 67 лет, длительности диабета — 13 лет, 46% женщин; группа контроля — 115 здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу	Смерть от любых причин, впервые возникший нефатальный сердечно-сосудистый исход	15 лет	Медиана NT-proBNP 62 пг/мл у больных СД2 и 69 пг/мл в группе контроля	NT-proBNP ассоциирован со смертью от любых причин и нефатальными сердечно-сосудистыми исходами у больных СД2
Zelniker T.A. et al. [47]	14 565 больных, медиана возраста — 63,9 года, 62,8% мужчин	Смерть от ССЗ, госпитализации по поводу ХСН	4,2 года	Медиана NT-proBNP 75 [35; 165] пг/мл	Больные с уровнем NT-proBNP в верхнем квартиле имели более высокую частоту смерти от ССЗ и госпитализаций по поводу ХСН по сравнению с больными с NT-proBNP в нижнем квартиле
Ma R.C.W. et al. [48]	1993 больных, средний возраст на начало исследования — 49,7 года, 59,8% мужчин	Сердечно-сосудистые и почечные исходы	5,1 года	Количество больных с NT-proBNP ≥125 пг/мл — 24,7%	Повышение уровня NT-proBNP ассоциировано с увеличением риска как сердечно-сосудистых, так и почечных исходов
Демин А.А., Бондарь И.А. и соавт. [49]	88 больных, средний возраст на начало исследования — 55,3 года, 65% женщин	Смерть от любых причин и сердечно-сосудистые исходы	8,8 года	Медиана NT-proBNP 31,2 [20; 75,7] пг/мл	Повышение уровня NT-proBNP ассоциировано с увеличением частоты неблагоприятных исходов

Примечание: NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

СД2 без установленных ССЗ с NT-proBNP > 125 пг/мл, показало, что назначение антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β -блокаторов и постепенная титрация их доз до максимально переносимых имеет преимущество в отношении снижения частоты госпитализаций и смерти от ССЗ, несмотря на сопоставимые показатели биомаркера через 12 месяцев наблюдения в группе интенсивного лечения и в группе контроля, а также отсутствия его значимого снижения в динамике [43]. В настоящее время продолжается исследование PONTIAC II с вовлечением большего количества больных СД2 для подтверждения данной гипотезы.

Обобщенные данные некоторых исследований, оценивавших прогностическое значение NT-proBNP у больных СД2, представлены в табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Измерение BNP/NT-proBNP имеет значение для выявления бессимптомного и явного нарушения функции сердца у больных СД2 и для прогноза кардио-ренальных исходов. На уровень данных биомаркеров оказывают влияние возраст, инсулинорезистентность, выраженное снижение рСКФ. Системное воспаление ассоциировано с повышением уровня BNP/NT-proBNP, что необходимо учитывать при интерпретации данных биомаркеров. Связь BNP/NT-proBNP и воспалительных маркеров при низкоинтенсивном хроническом воспалении важна для определения риска развития ХСН, так как обе системы могут иметь общую движущую силу. Необходимы даль-

нейшие исследования по определению индивидуальных пороговых значений BNP/NT-proBNP для повышения точности диагностики ХСНсФВ с учетом перечисленных факторов. Состояние дефицита натрийуретических пептидов, вызванное некардиальными факторами, может играть важную роль в раннем развитии сердечно-сосудистых заболеваний и является перспективой для дальнейшего изучения.

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. Бондарь И.А. — существенный вклад в концепцию научной работы, внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Демин А.А. — существенный вклад в концепцию научной работы, внесение в рукопись важных правок с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Гражданкина Д.В. — поиск статей и анализ полученных данных, написание текста статьи; Краснопецева И.П. — поиск статей и анализ полученных данных, написание текста статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Галевич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 // *Российский кардиологический журнал*. — 2024. — Т. 29. — №11. — С. 6162. [Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>
2. Malachias MVB, Wijkman MO, Bertoluci MC. NT-proBNP as a predictor of death and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):64. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00837-6>
3. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
4. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, et al. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):154. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01344-0>
5. Vergani M, Cannistraci R, Perseghin G, Ciardullo S. The Role of Natriuretic Peptides in the Management of Heart Failure with a Focus on the Patient with Diabetes. *J Clin Med* 2024;13(20):6225. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm13206225>
6. Sarzani R, Allevi M, Di Pentima C, et al. Role of Cardiac Natriuretic Peptides in Heart Structure and Function. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14415. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232214415>
7. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):625-643. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10105-w>
8. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №54. — С. 4140. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(54):4140. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>
9. Ramakrishnan V, Burnett JC Jr. Natriuretic Peptides, Inflammation, and Sounding the Alarm. *Circ Heart Fail*. 2020;13(7):e007208. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007208>
10. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-731. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>
11. Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, et al. Natriuretic peptides Role in the Diagnosis and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *J Card Fail*. 2023;29(5):787-804. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.02.009>
12. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1881-9. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq911>
13. Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur Heart J*. 2022;43(20):1941-1951. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab911>
14. Shah SJ. BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43(20):1952-1954. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac121>
15. Mouzarou A, Hadjigeorgiou N, Melanarkiti D, Plakomyti TE. The Role of NT-proBNP Levels in the Diagnosis of Hypertensive Heart Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(1):113. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics15010113>

16. Zile MR, Desai AS, Agarwal R, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide vs history of heart failure hospitalization in a large real-world population. *Clin Cardiol.* 2020;43(12):1501-1510. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.23468>
17. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2425-2436. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.931>
18. Witte KK, Wachter R, Senni M, et al. Influence of diabetes on sacubitril/valsartan titration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure. *ESC Heart Fail.* 2023;10(1):80-89. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14166>
19. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, et al. ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies. *JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review.* *JACC CardioOncol.* 2021;3(4):488-505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.006>
20. Porcari A, Cappelli F, Nitsche C, et al. SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(24):2411-2422. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.429>
21. Boulet J, Sridhar VS, Bouabdallaoui N, et al. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. *Inflammation Res.* 2024;73:709-723. doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-023-01845-6>
22. Zhou Z, Wang H, Tan S, et al. The alterations of innate immunity and enhanced severity of infections in diabetes mellitus. *Immunology.* 2024;171(3):313-323. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.13706>
23. McKechnie DG, Papacosta AO, Lennon LT, et al. Inflammatory markers and incident heart failure in older men: the role of NT-proBNP. *Biomark Med.* 2021;15(6):413-425. doi: <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0669>
24. Fish-Trotter H, Ferguson JF, Patel N, et al. Inflammation and Circulating Natriuretic Peptide Levels. *Circ Heart Fail.* 2020;13(7):e006570. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006570>
25. Baldassarre S, Fragapani S, Panero A, et al. NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):119. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0601-z>
26. De Fano M, Malara M, Vermigli C, Murdolo G. Adipose Tissue: A Novel Target of the Incretin Axis? A Paradigm Shift in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):8650. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25168650>
27. Choi HI, Lee MY, Oh BK, et al. Effects of Age, Sex, and Obesity on N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide Concentrations in the General Population. *Circ J.* 2021;85(5):647-654. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-110>
28. Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S, McEvoy JW, et al. Insulin Resistance and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Among Healthy Adults. *JAMA Cardiol.* 2023;8(10):989-995. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.2758>
29. Nyberg M, Terzic D, Ludvigsen TP, et al. A State of Natriuretic Peptide Deficiency. *Endocr Rev.* 2023;44(3):379-392. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac029>
30. Prickett TCR, Lewis LK, Pearson JF, Espiner EA. Metabolism of Natriuretic peptides and impact on insulin resistance and fat mass in healthy subjects. *Clin Biochem.* 2025;136:110893. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2025.110893>
31. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(11):1891-1898. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.3036>
32. Reddy YNV, Tada A, Obokata M, et al. Evidence-Based Application of Natriuretic Peptides in the Evaluation of Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Ambulatory Outpatient Setting. *Circulation.* 2025;151(14):976-989. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072156>
33. 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>
34. Mosenzon O, Bain SC, Heerspink HJL, et al. Cardiovascular and renal outcomes by baseline albuminuria status and renal function: Results from the LEADER randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(11):2077-2088. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14126>
35. Heleniak Z, Bohdan M, Gruchala M, et al. Heart failure biomarkers in hemodialysis patients. *Cardiol J.* 2024;31(4):628–636. doi: <https://doi.org/10.5603/cj.92167>
36. Neuen BL, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Natriuretic Peptides, Kidney Function, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2025;13(1):28-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.08.009>
37. Segall L, Nistor I, Covic A. Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:937398. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/937398>
38. Yu X, Zhang D, Chen J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in haemodialysis patients: prevalence, diagnosis, risk factors, prognosis. *ESC Heart Fail.* 2023;10(5):2816-2825. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14447>
39. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int.* 2007;71(6):548-54. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002087>
40. Landolfo M, Spannella F, Giulietti F, et al. Detecting heart stress using NT-proBNP in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension or high-normal blood pressure: a cross-sectional multicentric study. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):297. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02391-z>
41. Gastouniotis I, Fragoulis C, Antonopoulos A, et al. The Implication of NT-proBNP in the Assessment of the Clinical Phenotype of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, Without Established Cardiovascular Disease. *Biomedicines.* 2024;12(12):2718. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12122718>
42. Gouda P, Liu Y, Butler J, et al. Relationship between NT-proBNP, echocardiographic abnormalities and functional status in patients with subclinical diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):281. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02378-w>
43. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(15):1365-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.069>
44. Malachias MVB, Jhund PS, Claggett BL, et al. NT-proBNP by Itself Predicts Death and Cardiovascular Events in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(19):e017462. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017462>
45. Prazmüller S, Resl M, Arfsten H, et al. Performance of the recommended ESC/EASD cardiovascular risk stratification model in comparison to SCORE and NT-proBNP as a single biomarker for risk prediction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):34. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01221-w>
46. Sabbatinelli J, Giuliani A, Bonfigli AR, et al. Prognostic value of soluble ST2, high-sensitivity cardiac troponin, and NT-proBNP in type 2 diabetes: a 15-year retrospective study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):180. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01616-3>
47. Zelniker TA, Morrow DA, Mosenzon O, et al. Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy in DECLARE-TIMI 58. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):1026-1036. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.2073>
48. Ma RCW, Tam CHT, Hou Y, et al. NT-proBNP improves prediction of cardiorenal complications in type 2 diabetes: the Hong Kong Diabetes Biobank. *Diabetologia.* 2025;68(2):342-356. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06299-x>
49. Демин А.А., Бондарь И.А., Гражданкина Д.В. Факторы, ассоциированные с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете типа 2 // *Российский кардиологический журнал.* — 2021. — Т. 26. — №11. — С. 4334. [Demin AA, Bondar IA, Grazhdankina DV. Factors associated with long-term adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(11):4334. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4334>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гражданкина Дарья Владимировна**, к.м.н., ассистент [**Darya V. Grazhdankina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52 [address: 52 Krasny Prospect, 630091 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6219-1426>; e-Library SPIN: 3453-6655; e-mail: graghdankina@rambler.ru

Бондарь Ирина Аркадьевна, д.м.н., профессор [Irina A. Bondar, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4641-3874>; eLibrary SPIN: 6633-8947; e-mail: irinaabondar@yandex.ru

Демин Александр Аристархович, д.м.н., профессор [Alexandr A. Demin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1052-1451>; eLibrary SPIN: 2262-0224; e-mail: alexdemmin2006@yandex.ru

Краснопевцева Ирина Петровна, к.м.н. [Irina P. Krasnopevtseva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7626-7122>; e-Library SPIN: 9553-7139; e-mail: k.i.p@ngs.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондарь И.А., Демин А.А., Гражданкина Д.В., Краснопевцева И.П. Клиническое значение мониторинга мозгового натрийуретического пептида и N-концевого промозгового натрийуретического пептида при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №5. — С. 471-479. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13367>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondar IA, Demin AA, Grazhdankina DV, Krasnopevtseva IP. Clinical significance of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide monitoring in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(5):471-479. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13367>

ПОВТОРНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© А.Н. Звягинцева*, Д.В. Иванова, А.С. Северина, О.Ю. Сухарева, М.Ш. Шамхалова

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

В настоящее время аллотрансплантация трупной почки представляет собой наиболее эффективный и безопасный метод лечения терминальной почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. Для предотвращения отторжения трансплантата необходимо учитывать множество факторов, способствующих его повреждению. Особое внимание следует уделить снижению риска инфекционных осложнений трансплантата, возникающих на фоне иммуносупрессивной терапии.

В данной статье представлен клинический случай пациентки с отторжением почечного трансплантата, которое произошло вскоре после эпизода острого пиелонефрита и повторной аллотрансплантации трупной почки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; хроническая болезнь почек; аллотрансплантация; повторная трансплантация.

REPEAT KIDNEY TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC PYELONEPHRITIS: A CLINICAL CASE

© Anastasia N. Zvyagintseva*, Daria V. Ivanova, Anastasia S. Severina, Olga Y. Sukhareva, Minara S. Shamkhalova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Cadaveric kidney allotransplantation remains the most effective and safest therapeutic option for end-stage renal disease in patients with diabetes mellitus. Successful graft survival requires consideration of multiple factors that may contribute to transplant injury. Particular emphasis should be placed on minimizing the risk of transplant-associated infectious complications arising in the context of immunosuppressive therapy.

We report a clinical case of kidney graft rejection in a female patient, occurring shortly after an episode of acute pyelonephritis and subsequent repeat cadaveric kidney allotransplantation.

KEYWORDS: diabetes mellitus; chronic kidney disease; kidney allotransplantation; repeat transplantation.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Трансплантация почки является оптимальным методом заместительной почечной терапии (ЗПТ) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и терминальной стадией диабетической нефропатии (ДН). Данный метод лечения имеет ряд преимуществ: ликвидация уремической интоксикации, снижение сердечно-сосудистых рисков, устранение или уменьшение степени выраженности осложнений хронической болезни почек (ХБП), в значительной степени влияющих на прогноз пациентов, и в целом улучшение качества жизни за счет отсутствия необходимости диализа. Предпочтительно, чтобы ЗПТ программным гемодиализом (ПГД) или перитонеальным диализом рассматривалась как промежуточный этап именно в плане подготовки к трансплантации почки. Тем не менее трансплантация почки представляет собой сложное хирургическое вмешательство с высоким риском послеоперационных осложнений, как в раннем, так и позднем периоде, требующее как тщательной подготовки пациента к операции, так и последующего наблюдения целой командой специалистов

(нефролога, трансплантолога, эндокринолога, кардиолога и др.) [1].

Наиболее часто встречающимися осложнениями, ассоциированными со снижением функции почечного трансплантата, являются острый канальцевый некроз и отторжение трансплантата (43,4%), инфекционные осложнения (28,6%), а также тромбоз сосудов трансплантата вследствие атеросклероза подвздошных артерий (28,6%) [2–4].

Инфекции трансплантата являются часто встречающимся осложнением у данных пациентов [5].

В настоящей статье представлен клинический случай пациентки с СД1 и хроническим пиелонефритом, у которой на фоне острого пиелонефрита трансплантата развилось его отторжение, потребовавшее проведение повторной трансплантации трупной почки.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка А., 36 лет, с СД1, манифестировавшим с кетоацидотической комы, диагностирован в 1997 г. (в возрасте 9 лет, продолжительность заболевания — 27 лет).

После проведения реанимационных мероприятий инициирована инсулинотерапия в базис-болюсном режиме, однако стойкой компенсации основного заболевания с самого его начала и на протяжении всего периода достичь не удалось. Отмечались частые гипогликемии; в анамнезе — 2 кетоацидотические комы и тяжелые гипогликемии со снижением уровня глюкозы до 0,6 ммоль/л потребовавшие госпитализации в ОРИТ. Обучение в школе для пациентов с СД проходила в детстве.

С 2010 г. в анамнезе — хронический пиелонефрит с обострениями от 1 до 3 раз в год. С декабря 2014 г. в связи с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей проводилась массивная антибиотикотерапия, в т.ч. препаратами группы аминогликозидов. Протеинурия впервые зарегистрирована в 2015 г. на фоне обострения хронической инфекции мочевыводящих путей (2 г/л в суточной моче, креатинин — 111,9 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по СКД-EPI — 59 мл/мин/1,73 м²). С 2015 г. отмечалось активное прогрессирование симптомов ХБП: отеки, протеинурия, повышение уровня креатинина до 328 мкмоль/л, снижение рСКФ по СКД-EPI до 38 мл/мин/1,73 м², артериальная гипертензия 3 степени, в связи с чем назначен фуросемид в больших дозировках с положительным эффектом, а также ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (эналаприл 20 мг).

С октября 2015 г. переведена на помповую инсулинотерапию аналогом инсулина ультракороткого действия (лизпро), на которой находится по настоящее время, с 2020 г. использует помпу Medtronic 722. Гликированный гемоглобин на фоне проводимой сахароснижающей терапии — 7,2%. Использует датчик непрерывного мониторингирования глюкозы — время в целевом диапазоне

66%, средний уровень глюкозы — 8,5 ммоль/л, вариабельность уровня глюкозы — 37,6% (рис. 1).

В 2017 г. на фоне беременности, выявлено повышение креатинина до 700 мкмоль/л, после прерывания беременности креатинин снизился до 250 мкмоль/л с последующим постепенным повышением уровня на фоне частых мочевых инфекций. В этот период на предмет поздних осложнений не обследовалась.

В 2019 г. диагностирован вирусный гепатит С, проведено противовирусное лечение (велпатасвир + софосбувир по схеме) с положительной динамикой в виде снижения вирусной нагрузки.

По жизненным показаниям в январе 2019 г. (повышение уровня креатинина до 600 мкмоль/л, рСКФ по СКД-EPI — 8 мл/мин/1,73 м², отечный синдром, неконтролируемая артериальная гипертензия) инициирована ЗПТ ПГД через центральный венозный катетер (ЦВК). Впоследствии была сформирована артериовенозная фистула левого предплечья, и пациентка находилась на ЗПТ ПГД в течение 4 мес.

15 мая 2019 г. в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского проведена аллотрансплантация трупной почки (АТП) в левую подвздошную область по поводу терминальной стадии ДН. Функция трансплантата немедленная, инициирована трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия такролимусом, микофеноловой кислотой, метилпреднизолоном. После АТП наблюдалась выраженная гипотония без приема антигипертензивных препаратов со снижением АД до 70/50 мм рт.ст. с эпизодами потери сознания.

В результате неоднократного индивидуального обучения основам инсулинотерапии при СД1, использованию инсулиновой помпы, применению современных инсулинов и регулярного контроля гликемии, как при помощи глюкометра, так и непрерывного

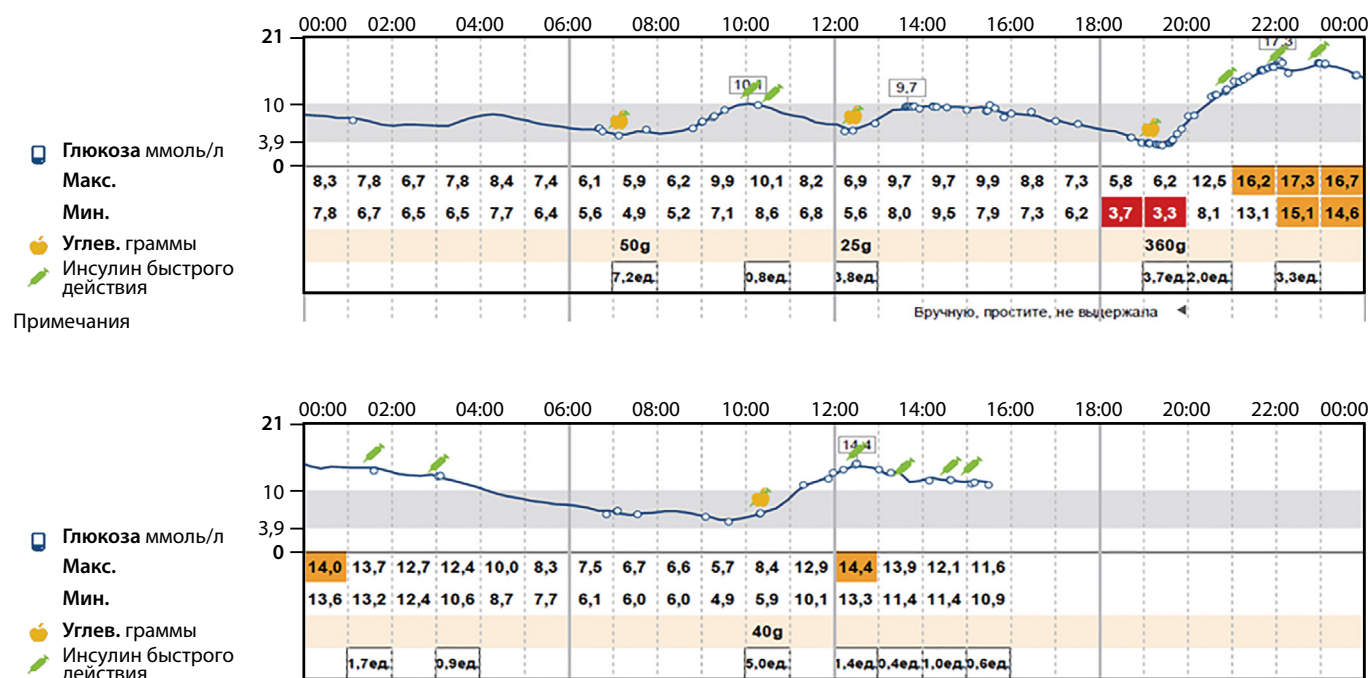


Рисунок 1. Данные непрерывного мониторингирования уровня глюкозы при поступлении.

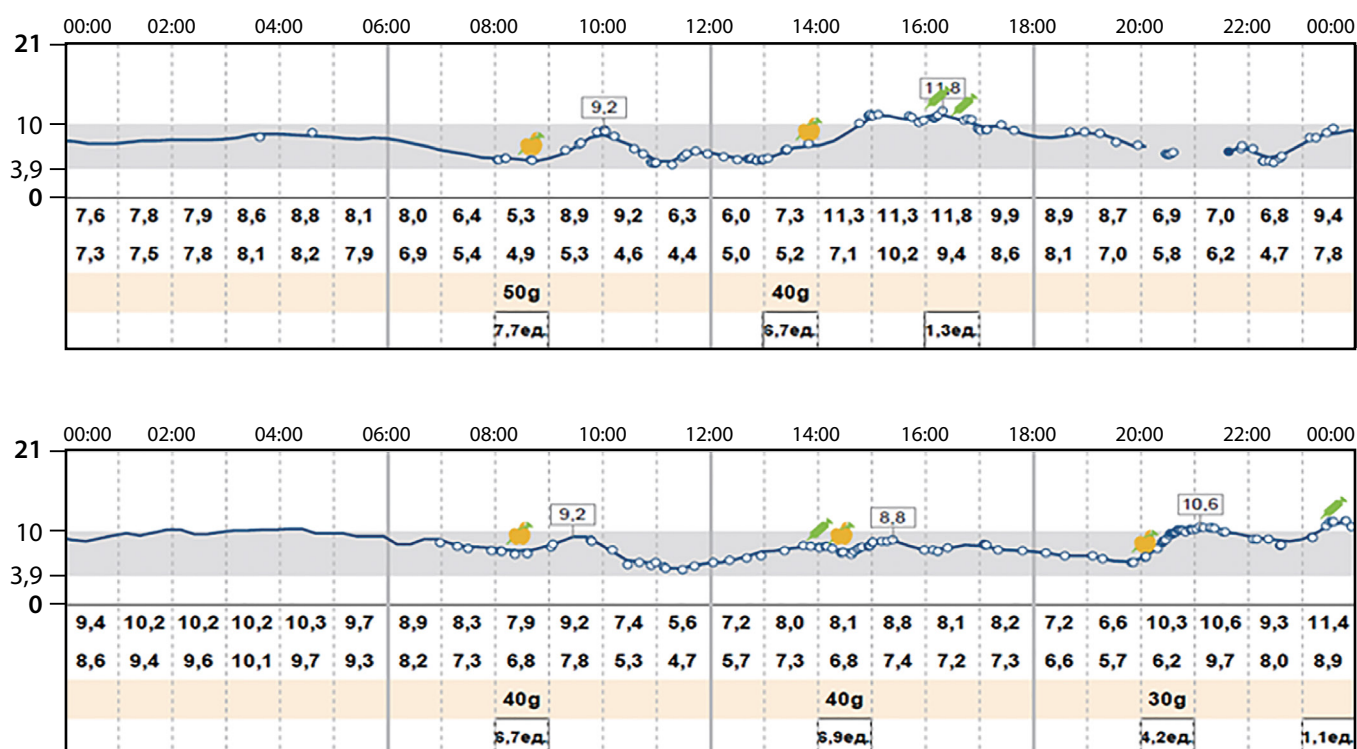


Рисунок 2. Данные непрерывного мониторинга уровня глюкозы после трансплантации почки.

мониторирования глюкозы, показатели гликемии приблизились к целевым значениям (рис. 2).

23.05.2019 г. отметила снижение темпа диуреза, повышение температуры, тошноту, в связи с чем проведена коррекция иммуносупрессивной терапии (конверсия микофеноловой кислоты на азатиоприн) с положительной динамикой.

08.06.2019 г. в связи с жалобами на повышение температуры, резкое снижение диуреза при дообследовании выявлен острый пиелонефрит трансплантата, проведен бактериальный посев мочи с оценкой чувствительности к антибиотикам, получен рост: *Klebsiella Pneumoniae*, резистентной к антибактериальной (АБ) терапии, в диагностически значимом титре. В связи с неэффективностью консервативной терапии, по жизненным показаниям 23.07.2019 г. выполнена трансплантатэктомия. Сохранялись признаки синдрома системной воспалительной реакции, назначена массивная АБ терапия (в том числе амикацином — с дальнейшей потерей слуха, пользуется слуховым аппаратом). Возобновлен ПГД, который получала на протяжении 5 лет, с удовлетворительной переносимостью. Во время проведения ЗПТ ПГД отмечалась нормотония, без приема антигипертензивной терапии. С января 2023 г. включена в лист ожидания трансплантации почки, в феврале 2024 г. выполнена повторная АТПП в Московском многопрофильном научно-клиническом центре им. С.П. Боткина, функция трансплантата немедленная, креатинин после операции — 140–190 мкмоль/л, возобновлена трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия, которую получает по настоящее время. В октябре 2024 г. СКФ по пробе Реберга-Тареева — 21,4 мл/мин, соотноше-

ние альбумин/креатинин в разовой порции утренней мочи — 4,1 мг/ммоль, что соответствует ХБПС4А2. При УЗИ трансплантата и УЗДС его сосудов патологии не выявлено. После повторной АТПП от 2024 г. АД — в пределах нормы без антигипертензивной терапии.

В посттрансплантационном периоде отмечается регресс нефрогенной анемии, в настоящий момент не получает препараты железа и эритропоэтин. Уровень гемоглобина — 111 г/л, железо — 7,9 мкмоль/л, ферритин — 68,9 нг/мл, трансферрин — 2,31 г/л, насыщение трансферрина железом — 13,97 % (рис. 1).

После повторной трансплантации нормокальциемия по альбумин-скорректированному кальцию (2,212 ммоль/л), нормофосфатемия (1,39 ммоль/л), повышение уровня паратгормона (ПТГ) (84 пг/мл) на фоне дефицита витамина D (25 ОН витамина D = 15 нг/мл). Постоянно принимает колекальциферол 1500 МЕ утром и кальция карбонат 500 мг через сутки. По данным денситометрии поясничного отдела позвоночника, предплечья, проксимального отдела бедра, минеральная плотность костной ткани соответствует возрастной норме.

В анамнезе — диабетическая пролиферативная ретинопатия, клинически значимый макулярный отек с обеих сторон, многократное проведение лазеркоагуляции сетчатки (ЛКС), в том числе после повторной трансплантации.

В апреле 2015 г. диагностирована диабетическая дистальная полинейропатия, сенсомоторная форма. В 2021 г. — низкотравматический перелом тела пяточной кости правой стопы с дальнейшим формированием диабетической нейроостеоартропатии правой стопы, хронической стадии, фазы 1. Длительно носила

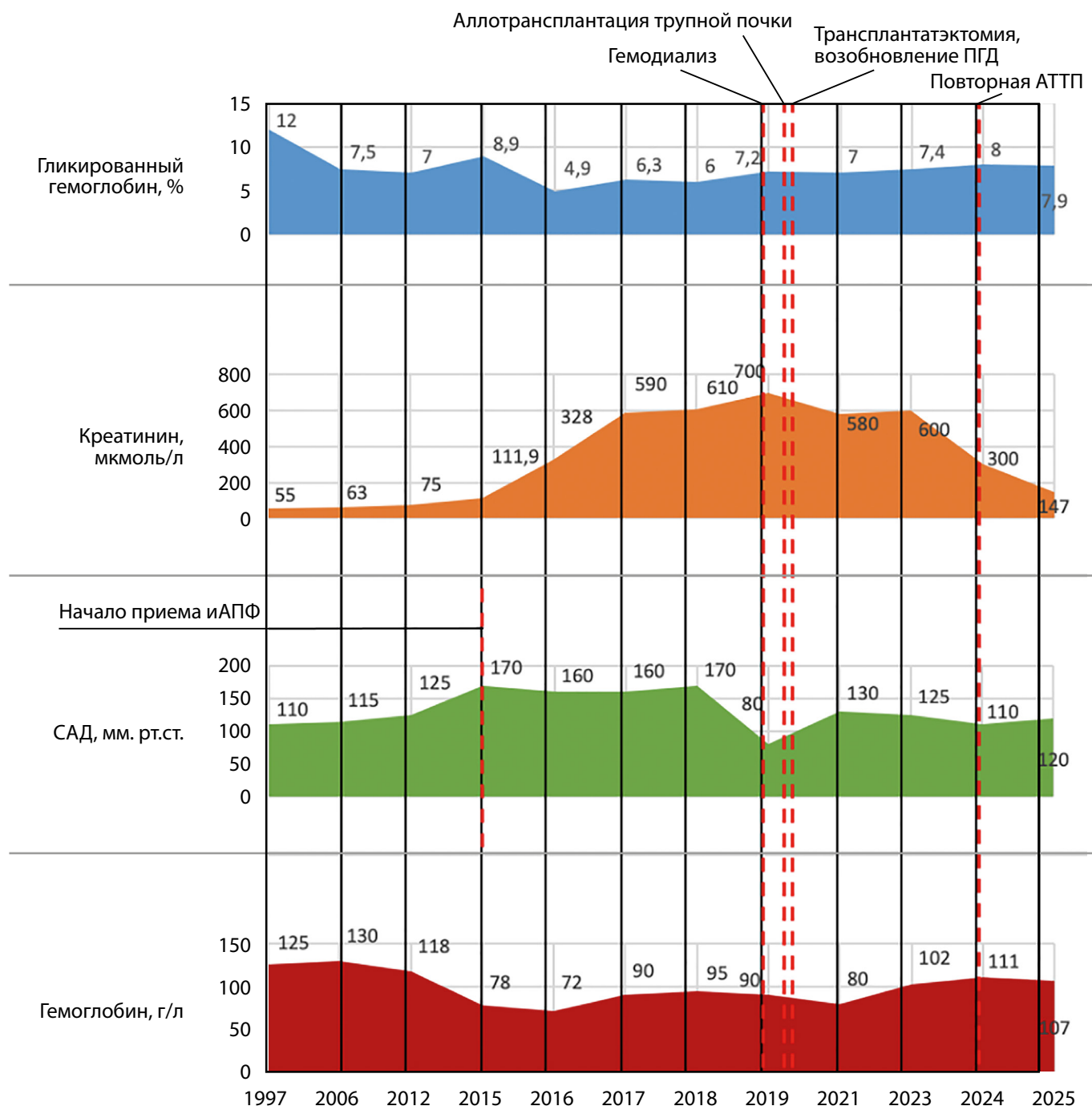


Рисунок 3. Динамика основных лабораторных показателей.

индивидуальную разгрузочную повязку Total Contact Cast на правой ноге с последующим переходом на ортопедическую обувь индивидуального пошива.

Выявлен атеросклероз (медиакальциноз) артерий нижних конечностей: стеноз правой общей артерии бедра до 20–30%, стеноз подколенных артерий до 20–30%, постоянно принимает аторвастатин 20 мг вечером, на этом фоне уровень ЛПНП — 1,6 ммоль/л.

Динамика основных лабораторных показателей представлена на рис. 3.

Таким образом, в настоящее время сформулирован следующий клинический диагноз.

Основное заболевание: «Сахарный диабет 1 типа» [E10.7].

Осложнения основного заболевания. *Диабетические микроангиопатии:* пролиферативная ретинопатия обоих глаз. Состояние после панретинальной ЛКС (2013 г., октябрь 2024 г). Начальная катаракта обоих глаз. Диабетическая нефропатия. Состояние после аллотрансплантации трупной почки в 2019 г., отторжение почечного трансплантата в июне 2019 г. Повторная аллотрансплантации трупной почки в феврале 2024 г. Функция почечного трансплантата соответствует ХБПС4А2. Артериальная гипертензия 3 ст., контролируемая АГ, риск 4. Нефрогенная анемия легкой степени тяжести. МКН при ХБП: Вторичный гиперпаратиреоз. Дефицит витамина D. Дистальная диабетическая полинейропатия, сенсорная форма. Низкотравматический перелом тела

пяточной кости правой стопы. Диабетическая нейроостеоартропатия правой стопы, хроническая стадия, фаза 1. Раневой дефект 4 пальца правой стопы Wagner I.

Диабетические макроангиопатии: атеросклероз артерий нижних конечностей: стеноз правой общей артерии бедра до 20–30%, стеноз подколенных артерий до 20–30%.

Сопутствующие заболевания. Хроническая инфекция мочевыводящих путей, вне обострения. Миопия слабой степени правого глаза. Дислипидемия. Хронический вирусный гепатит с 2019 г., вне обострения. Нейросенсорная тугоухость.

ОБСУЖДЕНИЕ

Терминальная стадия ХБП у пациентов с СД1 развивается в более молодом возрасте, что связано с ранним дебютом заболевания и быстро прогрессирующим развитием микро- и макрососудистых осложнений [7]. Развитие макрососудистых осложнений, в частности ДН, может быть связано с особенностями дебюта заболевания, наличием острых осложнений СД (развитие острого повреждения почки (ОПП) в результате кетоацидотических состояний), состоянием углеводного обмена в особенности в первые 6–8 лет от дебюта заболевания, своевременной диагностикой и назначением патогенетически обоснованной терапии. Неудовлетворительный гликемический контроль влияет на судьбу пациента за счет эффекта «метаболической памяти», так как нарушения, возникшие под влиянием гипергликемии, сохраняются еще длительное время после нормализации показателей углеводного обмена [8].

Дебют заболевания с острых осложнений (кетоацидотическая кома) ведет за собой невосполнимую утрату нефронов в результате развития ОПП [9]. В представленном клиническом случае СД1 дебютировал с кетоацидотической комы, в последующем у пациентки имели место 2 кетоацидотические комы.

По данным литературы, наиболее часто ХБП возникает у пациентов с дебютом СД1 в возрасте 11–20 лет, это связано с патологическим воздействием на почки возрастной гормональной перестройки растущего организма [11]. Кроме того, достижение и стойкое поддержание компенсации углеводного обмена при дебюте СД1 в подростковом возрасте во многом определяется поведенческими факторами (недостаточным гликемическим контролем, отрицанием своего заболевания, неадекватно проводимой инсулинотерапией) [7, 10]. У нашей пациентки дебют СД1 пришелся на возраст 9 лет.

По данным исследования Diabetes Control and Complication Study, компенсация углеводного обмена является ключевым фактором профилактики диабетической нефропатии, так как ведущая роль в развитии микро- и макрососудистых осложнений принадлежит гипергликемии, под воздействием которой запускается неферментное гликирование белков, окислительный стресс, происходит активация протеинкиназы C, действие факторов роста, вазоактивных факторов, цитокинов, вызывающих повреждение почек на клеточном уровне. Вышеперечисленные факторы ведут к развитию почечной гипертрофии и аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса, предшествующих таким необратимым

изменениям, как гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз [12]. Ключевыми причинами прогрессирующего течения диабетической нефропатии у нашей пациентки стали многократные кетоацидотические комы, провоцирующие гибель нефронов, хронический пиелонефрит с частыми обострениями в анамнезе, нерациональной антибиотикотерапией (аминогликозидами), и несвоевременное назначение нефропротективной (иАПФ или блокаторы рецептора ангиотензина-II (БРА)) и гиполипидемической терапии.

Трансплантация почки — оптимальный метод ЗПТ, обеспечивающий максимальную продолжительность жизни, высокое ее качество и социальную реабилитацию реципиентов при высокой экономической эффективности в сравнении с другими методами ЗПТ [13].

Залогом успешной трансплантации почки является качество донорского материала, оснащение медицинского учреждения, наличие высококвалифицированных специалистов и состояние реципиента на момент проведения операции.

Одним из факторов выживаемости почечного трансплантата является возраст, как донора, так и реципиента: более молодые реципиенты имеют лучший прогноз выживаемости почечного трансплантата [14, 15]. Важнейшим фактором успешной трансплантации почки является HLA-совместимость, это обеспечивает лучшую функцию трансплантата, меньшее количество эпизодов отторжения, более длительную выживаемость трансплантата и возможность снижения иммуносупрессивной терапии [16].

В дальнейшем правильно назначенная современная иммуносупрессивная терапия в адекватных дозировках позволяет снизить частоту острого отторжения с 40–50% до 10–15% и сохранять функцию трансплантата в течение длительного времени [16].

Несмотря на современные достижения трансплантологии, как в области совершенствования хирургической тактики, так и современной иммуносупрессивной терапии, в ряде случаев развивается дисфункция трансплантата, требующая возобновления терапии ПГД, и встает вопрос о повторной трансплантации почки. По статистике в США из 100 000 пациентов, ежегодно начинающих лечение диализом, 5% в прошлом перенесли трансплантацию почки, в национальном листе ожидания доля пациентов, ожидающих повторную пересадку, составляет 14%, а из общего числа трансплантаций почки 11,5% составляют ретрансплантации [17, 18]. Аналогичная ситуация наблюдается и в странах Европы [19, 20]. В большинстве случаев технические особенности повторной трансплантации почки не вызывают сложностей, с учетом анатомических особенностей целесообразней использовать левую почку (большая длина сосудов) [21]. Однако повторную трансплантацию почки должен выполнять опытный хирург-трансплантолог для обеспечения адекватного артериального притока, венозного оттока и подтверждения наличия достаточного пространства для повторной имплантации [22].

Инфекции трансплантата являются часто встречающимся осложнением у данных пациентов по причине приема иммуносупрессивной терапии, которая подвергает пациента повышенному риску инфекционных заболеваний, а также реактивации скрытых патогенов,

возникновению оппортунистических инфекций [5]. Учитывая трудности в их лечении, обусловленные природой возбудителя (чаще всего причиной инфекции является внутрибольничная флора, резистентная к большому количеству антибиотиков), необходимостью приема иммуносупрессивной терапии, декомпенсацией углеводного обмена, такие инфекции зачастую являются рецидивирующими, что существенно ухудшает прогноз для почечного трансплантата, и в итоге может приводить даже к его отторжению и необходимости возобновления ПГД [6].

В связи с рецидивирующей хронической мочевиной инфекцией и пиелонефритом пациентке были назначены аминогликозиды вследствие неэффективности других антибактериальных препаратов, однако не была учтена их нефро- и ототоксичность. Аминогликозиды обладают прямым токсичным действием на почечные канальцы, что способствует развитию ХБП неолитического типа и затрудняет своевременную диагностику [23].

Пациенты с вирусным гепатитом С имеют более высокий риск смертности в течение первых 6 месяцев после трансплантации почки [24]. Также наличие вирусного гепатита С способствует развитию цирроза печени у пациентов после трансплантации почки [25]. Лечение вирусного гепатита С лучше проводить до трансплантации с целью снижения риска отторжения трансплантата [25].

Одним из важнейших вопросов повторной АТПП является дополнительная антигенная стимуляция (новый донор), что может потребовать коррекции иммуносупрессивной терапии [22]. В случае задержки ретрансплантации целесообразно прекратить или произвести коррекцию режима иммуносупрессивной терапии после отторжения аллотрансплантата [22] для профилактики развития неиммунологических осложнений (инфекции, сердечно-сосудистые катастрофы и посттрансплантатные злокачественные опухоли) [26].

Пациенты после повторной трансплантации почки имеют очень высокий риск смертности (выше, чем после первичной), однако риск меньше, чем при продолжении ПГД [27].

В случае нашей пациентки повторная трансплантация почки прошла успешно, однако на момент обследо-

вания функция почечного трансплантата соответствует ХБПС4А2, что требует тщательного регулярного контроля со стороны нефролога, трансплантолога и эндокринолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, успешное проведение повторной трансплантации почки требует междисциплинарного подхода, тщательной подготовки пациента и индивидуализации иммуносупрессивной терапии. Несмотря на высокий иммунологический риск, при адекватной оценке донорско-реципиентной совместимости, компенсации углеводного обмена, контроля минерально-костных нарушений при ХБП, коррекции анемии и нормализации артериального давления возможно успешное проведение трансплантации с улучшением прогноза для пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания Минздрава России (№123021000038-6).

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

Участие авторов. Звягинцева А.Н. — анализ медицинской документации пациентки, литературных данных и написание текста; Иванова Д.В. — анализ медицинской документации пациентки, литературных данных и написание текста; Северина А.С. — написание текста, анализ литературных данных; Сухарева О.Ю. — внесение существенных правок в текст статьи, анализ литературных данных; Шамхалова М.Ш. — разработка концепции, дизайна, анализ литературных данных, окончательное 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 пациентки. Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от упомянутой в статье пациентки на публикацию ее медицинских данных в журнале «Сахарный диабет».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Wang Y, Hemmelder MH, Bos WJW, et al. Mapping health-related quality of life after kidney transplantation by group comparisons: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(12):2327-2339. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab232>
- Grochowicki T, Gałazka Z, Madej K, et al. Surgical complications related to transplanted pancreas after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(8):2818-2821. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.08.012>
- Sansalone CV, Maione G, Aseni P, et al. Surgical complications are the main cause of pancreatic allograft loss in pancreas-kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2651-2653. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.06.103>
- Michalak G, Kwiatkowski A, Czerwinski J, et al. Surgical complications of simultaneous pancreas-kidney transplantation: a 16-year-experience at one center. *Transplant Proc*. 2005;37(8):3555-3557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.09.077>
- Nambiar P, Silibovsky R, Belden KA. Infection in Kidney Transplantation. *Contemporary Kidney Transplantation*. 2018;307-327. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-19617-6_22
- Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13507. doi: <https://doi.org/10.1111/ctr.13507>
- Евлоева М.И., Арутюнова М.С., Северина А.С., и др. Хроническая болезнь почек у пациентов с длительным течением сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №6. — С. 504–514. [Evloeva MI, Arutyunova MS, Severina AS, et al. Chronic kidney disease in patients with long-term type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2023;26(6):504-514. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13108>
- Черников А.А., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — № 2. — С. 126–134. [Chernikov AA, Severina AS, Shamhalova MS, Shestakova MV. The role of «metabolic memory» mechanisms in the development and progression of vascular complications of diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(2):126-134. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/7674>
- Piani F, Melena I, Severn C, et al. Tubular injury in diabetic ketoacidosis: Results from the diabetic kidney alarm study. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(7):1031-1039. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13259>

10. Melena I, Piani F, Tommerdahl KL, et al. Aminoaciduria and metabolic dysregulation during diabetic ketoacidosis: Results from the diabetic kidney alarm (DKA) study. *J Diabetes Complications*. 2022;36(6):108203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108203>
11. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022;45(12):3075-3090. doi: <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
12. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т. 14. — № 1. — С. 81–88. [Shestakova MV, Shamkhalova MS, Yarek-Martynova IY, et al. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unresolved problems, and prospects for therapy. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):81-88. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6254>
13. Галиев Ш.Р. Медикаментозная индукция иммуносупрессии и иммуносупрессивная терапия при трансплантации почки: Дис. ... докт. мед. наук. — Москва; 2024. [Galiev Sh.R. *Medikamentoznaya indukciya immunosupressii i immunosupressivnaya terapiya pri transplantacii pochki*. [dissertation] Moskva; 2024. (In Russ.)]. Доступно по: <https://transpl.ru/upload/medialibrary/6c9/6c9e9591e9508ae0e2fca010735f9f63.pdf>. Ссылка активна на 01.06.2025.
14. Lim K, Lee YJ, Gwon JG, et al. Impact of Donor Age on the Outcomes of Kidney Transplantation From Deceased Donors With Histologic Acute Kidney Injury. *Transplant Proc*. 2019;51(8):2593-2597. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.03.074>
15. Zachary AA, Leffell MS. HLA Mismatching Strategies for Solid Organ Transplantation - A Balancing Act. *Front Immunol*. 2016;7:575. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00575>
16. Sandal S, Ahn JB, Segev DL, et al. Comparing outcomes of third and fourth kidney transplantation in older and younger patients. *Am J Transplant*. 2021;21(12):4023-4031. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.16786>
17. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2015;15 Suppl 2:1-34. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.13195>
18. US Renal Data System. USRDS 2007 Annual Data Report. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2007.
19. Kramer A, Pippias M, Stel VS, et al. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clin Kidney J*. 2016;9(3):457-469. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv151>
20. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2014. Leiden: Eurotransplant Foundation; 2015
21. Сушков А.И. Повторная трансплантация почки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2016. — Т. 18. — № 4. — С. 157–169. [Sushkov AI. Repeat kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2016;18(4):157-169. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2016-4-157-169>
22. Argani H. Second and Third Kidney Transplants. *Exp Clin Transplant*. 2024;22(Suppl 1):60-65. doi: <https://doi.org/10.6002/ect.MESOT2023.L45>
23. Бушма К.М., Снас В.В., Шапель И.А., и др. К вопросу о нефротоксичности аминокгликозидов // *Новости хирургии*. — 2009. — №1. — С. 157-162. [Bushma KM, Spas VV, Shapel' IA, et al. K voprosu o nefrotoksichnosti aminoglikozidov. *Novosti hirurgii*. 2009;(1):157-162. (In Russ.)]
24. Kim HS, Kim JY, Kang EJ, et al. Immunologic and non-immunologic complications of a third kidney transplantation. *Korean J Intern Med*. 2015;30(5):657-664. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.30.5.657>
25. Telkes G, Piros L, Szabó J, et al. Outcomes of first versus third kidney transplantations: propensity score matching and paired subgroup analysis-a single-centre experience. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(3):863-871. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-020-02063-y>
26. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):1152-1160. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010060668>
27. Yu TM, Lin CC, Shu KH, et al. Increased risk of hepatic complications in kidney transplantation with chronic virus hepatitis infection: A nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2016;6:21312. doi: <https://doi.org/10.1038/srep21312>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Звягинцева Анастасия Николаевна [Anastasia N. Zvyagintseva];** адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1247-3481>; eLibrary SPIN: 2332-0601; e-mail: zvyagintsevaanastasia@mail.ru

Иванова Дарья Вячеславовна [Daria V. Ivanova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0616-2444>; e-mail: dar.ivanova22@gmail.com

Северина Анастасия Сергеевна, к.м.н., в.н.с. [Anastasia S. Severina, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-4933>; eLibrary SPIN: 3182-9510; e-mail: ansev1@mail.ru

Сухарева Ольга Юрьевна, к.м.н., доцент [Olga Y. Sukhareva, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; eLibrary SPIN: 5650-4416; e-mail: olgasukhareva@mail.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Звягинцева А.Н., Иванова Д.В., Северина А.С., Сухарева О.Ю., Шамхалова М.Ш. Повторная трансплантация почки у пациентки с сахарным диабетом 1 типа и хроническим пиелонефритом: клинический случай // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №5. — С. 480-486. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13393>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zvyagintseva AN, Ivanova DV, Severina AS, Sukhareva OY, Shamkhalova MS. Repeat kidney transplantation in a patient with type 1 diabetes mellitus and chronic pyelonephritis: a clinical case. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(5):480-486. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13393>

ОШИБКИ: 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. doi: 10.14341/DM13333)



© 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

Ошибка в статье «Клинический случай беременности пациентки с сочетанием двух орфанных заболеваний: семейной парциальной липодистрофии 4 типа и HNF1A-MODY на фоне лептин-заместительной терапии» авторского коллектива в составе Фролкова Н.В., Радкевич Е.Р., Кокшарова Е.О., Бурумкулова Ф.Ф., Васильев П.А., Миннихметов И.Р., Еремина И.А., Шестакова М.В., опубликованной в журнале Сахарный диабет. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 305-315. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13333>.

В статье была допущена ошибка. В итоговом тексте статьи неверно указан источник финансирования. Верный источник финансирования: 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.

Редакция сожалеет о допущенной ошибке. Исходная версия статьи была заменена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственные липодистрофии; семейная парциальная липодистрофия; сахарный диабет; MODY 3; PLIN1; HNF1A; беременность; орфанные заболевания; метрелептин; фертильность.

CORRIGENDUM: 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). doi: 10.14341/DM13333)

© 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. Krasnopolsky, Moscow, Russia

³Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

An error was identified in the article "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" by Frolkova N.V., Radkevich E.R., Koksharova E.O., Burumkulova F.F., Vasiliev P.A., Minniakhmetov I.R., Eremina I.A., Shestakova M.V., published in *Diabetes mellitus*. 2025;28(3):305-315. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13333>.

An error was made in the article: the source of funding was incorrectly indicated in the final text.

The correct funding source is: This work was carried out within the framework of the state assignment «Model for personalized risk prediction of diabetes mellitus in children based on molecular genetic markers in ethnic groups of the Russian Federation and in familial cases of the disease,» state registration number 123021000040-9.

The editorial office regrets the error. The original version of the article has been replaced.

KEYWORDS: hereditary lipodystrophies; familial partial lipodystrophy; diabetes mellitus; MODY 3; PLIN1; HNF1A; pregnancy; orphan diseases; metreleptin; fertility.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Фролкина 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 Рамилевич, к.б.н [Ildar R. Minniakhmetov, PhD in Biology];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>; eLibrary SPIN: 8643-7056; e-mail: minniakhmetov@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Фролкина Н.В., Радкевич Е.Р., Кокшарова Е.О., Бурумкулова Ф.Ф., Васильев П.А., Миннихметов И.Р., Еремина И.А., Шестакова М.В. Ошибки: 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. doi: 10.14341/DM13333) // Сахарный диабет. — 2025. — Т. 28. — №5. — С. 487-488. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13409>

TO CITE THIS ARTICLE:

Frolkova NV, Radkevich ER, Koksharova EO, Burumkulova FF, Vasiliev PA, Minniakhmetov IR, Eremina IA, Shestakova MV. Corrigendum: 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). doi: 10.14341/DM13333). *Diabetes mellitus*. 2025;28(5):487-488. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13409>

К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА МИХАИЛА ЕФИМОВИЧА ЗЕЛЬЦЕРА

© Р.Б. Базарбекова^{1,2}, А.К. Досанова^{3,4}

¹зав. кафедрой эндокринологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет»

²председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»

³ассоциированный профессор кафедры эндокринологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет»

⁴секретарь РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»



23 сентября 2025 г. доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю Республики Казахстан Зельцеру Михаилу Ефимовичу исполнилось 95 лет со дня рождения.

Он родился 23 сентября 1930 г. в Ленинграде, где прошло все его детство. Окончив среднюю школу, поступил в Ленинградский медицинский институт им. академика И.П. Павлова. Выбор профессии врача, которой он остается верным уже более 70 лет, был неслучайным. Интерес к медицине возник у Зельцера еще во время учебы в 9-м классе, когда он посещал кружок по физиологии при ленинградском Дворце пионеров.

Михаил Ефимович рано начал трудовую деятельность. Уже на первом курсе института он работал грузчиком, затем устроился курьером, а позднее — санитаром в приемном покое больницы им. Эрисмана — клинической базы медицинского института. Работа в больнице еще больше укрепила его желание стать врачом.

После окончания института в 1954 г. он был направлен по распределению на работу в Гурьевскую область Казахстана. В сельских больницах, где он проработал

в течение 4 лет, ему пришлось заниматься одновременно и терапией, и хирургией, и акушерством. С 1958 г. М.Е. Зельцер — врач городской станции скорой помощи в г. Алма-Ата, а уже в 1959 г. становится аспирантом при отделении эндокринологии НИИ краевой патологии.

Обучение в аспирантуре завершилось успешной защитой в 1964 г. кандидатской диссертации. Через 14 лет Зельцер защищает докторскую диссертацию. После окончания аспирантуры Михаил Ефимович еще в течение 30 лет продолжал работать в НИИ краевой патологии, дойдя до должности заместителя директора института по науке.

Основные научные интересы профессора связаны с изучением последствий йодного дефицита, по этой проблеме его учениками защищено несколько кандидатских и одна докторская диссертация, опубликовано 5 монографий.

М.Е. Зельцер уделял большое внимание изучению клинических проявлений аутоиммунного тиреоидита, разработке эффективных средств массовой йодной профилактики, исследованию различных проблем диабетологии.

С 1990 по 1997 гг. профессор М.Е. Зельцер был заведующим кафедрой эндокринологии Алма-атинского государственного института усовершенствования врачей, которая подготовила для страны несколько сотен специалистов. Под руководством М.Е. Зельцера успешно защищены около 40 кандидатских и докторских диссертаций.

Большое внимание профессор Зельцер уделял организации эндокринологической службы в республике. Около 20 лет он был главным эндокринологом Министерства здравоохранения Казахстана. При его активном участии разработаны национальные программы борьбы с сахарным диабетом, последствиями йодного дефицита.

Он был первым президентом Диабетической ассоциации Республики Казахстан, которая и сейчас активно и успешно работает. М.Е. Зельцер часто выезжал для консультаций, чтения лекций в различные области страны, другие республики Центральной Азии. Долгие годы он был консультантом больницы при Управлении делами президента.

М.Е. Зельцер являлся членом Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, Международной диабетической федерации. Долгие годы занимал должность главного редактора журнала «Вестник эндокринологии», был главным медицинским консультантом журнала «Диалог», членом редакционного совета

«Международного эндокринологического журнала». Им написаны 7 монографий и более 300 научных статей. Под редакцией профессора Зельцера впервые в республике подготовлен «Медико-экологический атлас Казахстана».

При всей увлеченности профессией Михаил Ефимович не ограничивает ею свои интересы. Он — автор пяти книг (стихи, проза). Из всех поездок по Казахстану и за его пределы он всегда привозит фрагменты корней деревьев, из которых затем вытачивает «деревяшки», как он их называет, — фантастические и реальные образы людей и животных.

До 85 лет он, не пропуская ни одного сезона, катался на горных лыжах, ежедневно, во время утренней зарядки, отжимался по 100 раз, ходил в горы.

М.Е. Зельцер награжден медалями «За трудовую доблесть», «За доблестный труд», «В ознаменование 100-летия со дня рождения Ленина В.И.», значками «Житель блокадного Ленинграда», «Отличник здравоохранения», «Победитель социалистического соревнования».

В 2005 г. получил звание «Заслуженный деятель Казахстана». Он — обладатель награды республиканского общественного объединения «Национальная медицинская ассоциация» — нагрудного знака «Алтын Дәрігер».

Коллеги, многочисленные ученики и пациенты поздравляют Михаила Ефимовича Зельцера с юбилеем и желают ему здоровья и долгой активной жизни.

