

Дедов И.И. <i>Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений</i>	4
--	---

Пеллегрини С., Сорди В., Пьемонти Л. <i>Замещение β-клеток поджелудочной железы при сахарном диабете</i>	11
---	----

Эпидемиология

Ширяева Т.Ю., Андрианова Е.А., Сунцов Ю.И. <i>Динамика основных эпидемиологических показателей сахарного диабета 1 типа у детей и подростков в Российской Федерации (2001–2011 гг.)</i>	21
---	----

Черняк И.Ю., Шашель В.А. <i>Эпидемиологические и экологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей и подростков Краснодарского края</i>	30
---	----

Вопросы патогенеза

Петунина Н.А., Трухина Л.В., Синицына Е.И., Шестакова М.В. <i>Глюкагон и α-клетки — новая терапевтическая мишень в лечении сахарного диабета</i>	35
--	----

Кузнецов И.С., Сереженков В.А., Романцова Т.И., Ванин А.Ф. <i>Роль метформина как донора оксида азота в регуляции углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа</i>	41
---	----

Осложнения

Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н. <i>Фобии гипогликемий и их клиническое значение: исследование по типу «случай — контроль»</i>	46
---	----

Обучение и психосоциальные аспекты

Гирш Я.В., Гильбурд О.А., Миронова Н.А. <i>Невербальные характеристики поведения у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа и аффективными расстройствами</i>	52
--	----

Кардиология

Бондаренко И.З., Ширшина И.А. <i>Механизмы тромбообразования, ассоциированные с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства?</i>	58
---	----

Иванникова Е.В., Мелкозёров К.В., Калашников В.Ю., Терёхин С.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М. <i>Изучение роли факторов роста фибробластов (<i>bFGF</i>, <i>TGFβ1</i>), маркеров воспаления (<i>IL-6</i>, <i>TNF-α</i>, <i>CRP</i>) и конечных продуктов гликирования (<i>AGE</i>, <i>RAGE</i>) у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа</i>	64
--	----

Синдром диабетической стопы

Галстян Г.Р., Сергеева С.В., Игнатъева В.И., Аксентьева М.В., Дедов И.И. <i>Клинико-экономическое обоснование стоимости квоты на лечение пациентов с синдромом диабетической стопы</i>	71
--	----

Диабетическая нейропатия

Шайдуллина М.Р., Валеева Ф.В., Якупов Э.З. <i>Факторы риска развития диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа</i>	84
--	----

Диабетическая нефропатия

Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Савельева С.А., Швецов М.Ю., Шестакова М.В. <i>Кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и сахарным диабетом</i>	90
--	----

Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартьянова И.Я., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. <i>Особенности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек</i> ...	97
--	----

Проблемы репродукции

Григорян О.Р. <i>Менопаузальный синдром у женщин с сахарным диабетом</i>	103
--	-----

Детская диабетология

Лаптев Д.Н., Филиппов Ю.И., Емельянов А.О., Кураева Т.Л. <i>Оптимизация настроек инсулиновых помп у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа с учетом возрастных особенностей</i>	109
--	-----

Победители стендовых докладов

Кузнецов И.С., Романцов Т.И., Сереженков В.А., Ванин А.Ф. <i>Роль метформина как донора оксида азота в регуляции углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа</i>	116
--	-----

Елсукова О.С., Пшеничникова А.В. <i>Факторы ремоделирования и диастолической дисфункции миокарда в период менопаузы у женщин с сахарным диабетом артериальной гипертензией</i>	117
--	-----

Занозина Ю.А., Яшанова М.И., Щербатюк Т.Г., Кузин В.Б., Занозина О.В. <i>Проблемы ограничения окислительного стресса у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа</i>	118
--	-----

Сметанина С.А., Суплотова Л.А. <i>Распространенность ожирения как основного фактора риска сахарного диабета 2 типа среди населения Тюменской области за 2004–2011 гг.</i>	119
---	-----

Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Мельниченко Г.А. <i>Нарушения сна и углеводный обмен у больных ожирением</i>	120
--	-----

Письмо в редакцию

<i>Биологические препараты. Позиция Российской ассоциации эндокринологов</i>	121
--	-----

Некролог

Зураева З.Т., Викулова О.К. <i>Памяти Гарри Кина (3.09.1925–5.04.2013)</i>	123
--	-----

От редакции

<i>Требования к рукописям</i>	127
-------------------------------------	-----

Главный редактор –
академик РАН и РАМН И.И. ДЕДОВ

Зам. главного редактора –
член-корр. РАМН М.В. Шестакова

Редакционная коллегия

- Акмаев И.Г., академик РАМН
- Александров Ан.А., профессор
- Анциферов М.Б., профессор
- Баранов А.А., академик РАМН
- Бочков Н.П., академик РАМН
- Галстян Г.Р., профессор
- Гусев Е.И., академик РАМН
- Карпов Р.С., академик РАМН
- Касаткина Э.П., профессор
- Кураева Т.А., профессор
- Липатов Д.В., д.м.н.
- Мельниченко Г.А., академик РАМН
- Мкртумян А.М., профессор
- Мухин Н.А., академик РАМН
- Нестеров А.П., академик РАМН
- Никитин Ю.П., академик РАМН
- Носиков В.В., профессор
- Пальцев М.А., академик РАН и РАМН
- Петеркова В.А., член-корр. РАМН
- Петров Р.В., академик РАН и РАМН
- Петунина Н.А., профессор
- Покровский В.И., академик РАМН
- Потин В.В., профессор
- Смирнова О.М., профессор
- Стародубов В.И., академик РАМН
- Сунцов Ю.И., профессор
- Фисенко В.П., академик РАМН
- Хаитов Р.М., академик РАН и РАМН
- Чазов Е.И., академик РАН и РАМН

Редакционный совет

- Абусуев С.А. (Махачкала)
- Алексеев Л.П. (Москва)
- Аметов А.С. (Москва)
- Бабишев В.Н. (Москва)
- Бондарь И.А. (Новосибирск)
- Бутрова С.А. (Москва)
- Валеева Ф.В. (Казань)
- Ваюта Н.П. (Петрозаводск)
- Вербовая Н.И. (Самара)
- Воробьев С.В. (Ростов-на-Дону)
- Ворохобина Н.В. (С.-Петербург)
- Догadin С.А. (Красноярск)
- Дубинина И.И. (Рязань)
- Жукова Л.А. (Курск)
- Залевская А.Г. (С.-Петербург)
- Кандрор В.И. (Москва)
- Коняева Г.И. (Липецк)
- Маньковский Б.Н. (Украина)
- Мохорт Т.В. (Беларусь)
- Нехаева А.А. (Тюмень)
- Панков Ю.А. (Москва)
- Раса И. (Латвия)
- Родионова Т.И. (Саратов)
- Савенков Ю.И. (Барнаул)
- Суплотова Л.А. (Тюмень)
- Федотов В.П. (Москва)

Научный редактор –
профессор О.М. Смирнова

Зав. редакцией –
д.м.н. М.Ш. Шамхалова

T A B L E O F C O N T E N T S

Lectures

Dedov I.I. <i>Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications</i>	4
Pellegrini S., Sordi V., Piemonti L. <i>β-cell transplantation in diabetes mellitus</i>	11

Epidemiology

Shiryayeva T.Yu., Andrianova E.A., Suntsov Yu.I. <i>Type 1 diabetes mellitus in children and adolescents of Russian Federation: key epidemiology trends</i>	21
Chernyak I.Yu., Shashel' V.A. <i>Epidemiology and ecology of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents of Krasnodar Region</i>	30

Pathogenesis

Petunina N.A., Truhina L.V., Sinicyna E.I., Shestakova M.V. <i>Glucagon and α-cells as a novel therapeutic target in the management of diabetes mellitus</i>	35
Kuznetsov I.S., Serezhnikov V.A., Romantsova T.I., Vanin A.F. <i>Metformin regulates glycemic homeostasis in patients with type 2 diabetes mellitus as an NO donor</i>	41

Complications

Starostina E.G., Moshnyaga E.N. <i>Fear of hypoglycemia and its clinical significance: a case-control study</i>	46
---	----

Education and Psychosocial aspect

Girsh Ya.V., Gil'burd O.A., Mironova N.A. <i>Nonverbal behavioural characteristics of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and emotional disorders</i>	52
--	----

Cardiology

Bondarenko I.Z., Shirshina I.A. <i>Thrombogenesis and governing factors of cardiovascular intervention in diabetes mellitus</i>	58
Ivannikova E.V., Melkozerov K.V., Kalashnikov V.Yu., Terekhin S.A., Kononenko I.V., Smirnova O.M. <i>bFGF and TGFβ1 growth factors, inflammatory markers (IL-6, TNF-α, CRP) and advanced glycation end-products (AGE, RAGE) in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus</i>	64

Diabetic Foot

Galstyan G.R., Sergeeva S.V., Ignat'eva V.I., Aksent'eva M.V., Dedov I.I. <i>Clinical and economical grounds of budgetary quotation for patients with diabetic foot syndrome</i>	71
--	----

Diabetic Neuropathy

Shaidullina M.R., Valeeva F.V., Yakupov E.Z. <i>Risk factors for diabetic autonomic cardiovascular neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus</i>	84
---	----

Diabetic Nephropathy

Kutyryna I.M., Rudenko T.E., Savel'eva S.A., Shvetsov M.Yu., Shestakova M.V. <i>Cardiorenal syndrome in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus</i>	90
Shamkhalova M.Sh., Yarek-Martynova I.R., Trubitsyna N.P., Shestakova M.V. <i>Glucose-lowering therapies in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease</i>	97

Problems of reproduction

Grigoryan O.R. <i>Climacteric syndrome in women with diabetes mellitus</i>	103
--	-----

Diabetes Mellitus in Children

Laptev D.N., Philippov Yu.I., Emel'yanov A.O., Kuraeva T.L. <i>Age-adjustment of insulin pump settings in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus</i>	109
--	-----

The best poster presentations

Kuznetsov I.S., Serezhnikov V.A., Romantsova T.I., Vanin A.F. <i>Metformin regulates glycemic homeostasis in patients with type 2 diabetes mellitus as an NO donor</i>	116
Elsukova O.S., Pshenichnikova A.V. <i>Factors for remodeling and diastolic myocardial dysfunction in postmenopausal women with diabetes and hypertension</i>	117
Zanozina Yu.A., Yashanova M.I., Shcherbatyuk T.G., Kuzin V.B., Zanozina O.V. <i>Task to limit the oxidative stress in patients with newly diagnosed type 2 diabetes</i>	118
Smetanina S.A., Suplotova L.A. <i>The prevalence of obesity as a major risk factor for type 2 diabetes within 2004–2011 in Tyumen region</i>	119
Strueva N.V., Poluektov M.G., Savel'eva L.V., Mel'nichenko G.A. <i>Sleep disorders and carbohydrate metabolism in obese patients</i>	120

Letters

Biopharmaceuticals. Official position of Russian Association of Endocrinologists	121
---	-----

Obituary notice

Zuraeva Z.T., Vikulova O.K. <i>In Memoriam: Harry Keen (3.09.1925–5.04.2013)</i>	123
--	-----

Editorial note

Instructions for authors	108
---	-----

Diabetes mellitus

3(60)'2013

Editor-in-chief – Fellow of RAS,
President of RAM I.I. Dedov

Deputy editor-in-chief –
Corresponding Fellow of RAM
M.V. Shestakova

Editorial board

- Akmaev I.G.
- Aleksandrov An.A.
- Antsiferov M.B.
- Baranov A.A.
- Bochkov N.P.
- Chazov E.I.
- Fisenko V.P.
- Galstyan G.R.
- Gusev E.I.
- Karpov R.S.
- Kasatkina E.P.
- Khaitov R.M.
- Kuraeva T.L.
- Lipatov D.V.
- Mel'nichenko G.A.
- Mkrtumyan A.M.
- Mukhin N.A.
- Nesterov A.P.
- Nikitin Yu.P.
- Nosikov V.V.
- Pal'tsev M.A.
- Peterkova V.A.
- Petrov R.P.
- Petunina N.A.
- Pokrovsky V.I.
- Potin V.V.
- Smirnova O.M.
- Starodubov V.I.
- Suntsov Yu.I.

Editorial council

- Abusuev S.A. (Makhachkala, Russia)
- Alekseev L.P. (Moscow, Russia)
- Ametov A.S. (Moscow, Russia)
- Babichev V.N. (Moscow, Russia)
- Bondar' I.A. (Novosibirsk, Russia)
- Butrova S.A. (Moscow, Russia)
- Dogadin S.A. (Krasnoyarsk, Russia)
- Dubinina I.I. (Ryazan, Russia)
- Fedotov V.P. (Moscow, Russia)
- Kandror V.I. (Moscow, Russia)
- Konyayeva G.I. (Lipetsk, Russia)
- Mankovsky B.N. (Kiev, Ukraine)
- Mokhort T.V. (Minsk, Belarus)
- Nelaeva A.A. (Tyumen, Russia)
- Pankov Yu.A. (Moscow, Russia)
- Rasa I. (Riga, Latvia)
- Rodionova T.I. (Saratov, Russia)
- Savenkov Yu.I. (Moscow, Russia)
- Suplotova L.A. (Tyumen, Russia)
- Valeeva F.V. (Kazan, Russia)
- Vayuta N.P. (Petrozavodsk, Russia)
- Verbovaya N.I. (Samara, Russia)
- Vorob'ev S.V. (Rostov-on-Don, Russia)
- Vorokhobina N.V. (St. Petersburg, Russia)
- Zalevskaya A.G. (St. Petersburg, Russia)
- Zhukova L.A. (Kursk, Russia)

Scientific editor – O.M. Smirnova

Managing editor – M.Sh. Shamkhalova

Founder –
Federal State Institution
«Endocrinology Research Centre»

© Diabetes mellitus, 2013

Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений

Дедов И.И.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В ряду пандемий хронических заболеваний особое место занял сахарный диабет (СД), демонстрирующий стремительную распространенность. Сложная природа СД предполагает дальнейшее погружение в ее изучение и поиск средств своевременного воздействия. Бурное развитие биомедицинской науки уже сейчас делает возможным внедрение фантастических инноваций в способах лечения, методах диагностики и профилактики заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет; молекулярно-генетический анализ; инновационные технологии

Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications

Dedov I.I.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Diabetes mellitus (DM) dominates the chronic disease pandemics by its exceptionally rapid expansion into communities all over the world. DM is a disorder of complex nature that urges further dedicated studies and ingenuity in the search for novel therapeutic approaches. Nowadays, the blooming development of life sciences gives birth to some prodigious possibilities in treatment, diagnostics and prevention of this disease.

Keywords: diabetes mellitus; molecular genetic analysis; novel technologies

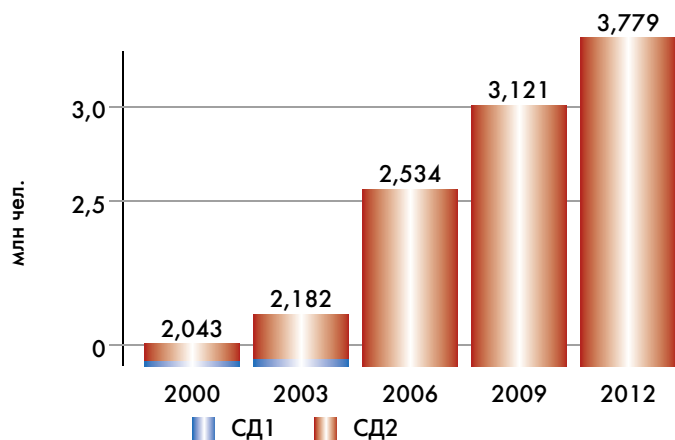
DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-811>

В ряду пандемий хронических заболеваний особое место занял сахарный диабет (СД), демонстрирующий стремительную распространенность. За три последних года еще 86 млн дополнили ряды больных диабетом. Сегодня это 371 млн больных, а к 2025 году ожидается 552 млн [1]. Данные за 2012 год весьма драматичны: более 50% больных не знают о своем заболевании, умерли 4,8 млн больных СД, затраты достигли 471 млрд долларов США. Диабет не только причиняет боль и страдания миллионам больных, но и ложится тя-

желым финансовым бременем на их семьи и на систему здравоохранения государств в целом.

Распространенность СД в Российской Федерации тоже продолжает расти, прежде всего за счет больных СД 2 типа (СД2) (рис. 1). Сегодня, по данным ГосРегистра, мы имеем 325 743 больных СД 1 типа (СД1), в том числе почти 20 000 детей и более 9000 подростков (рис. 2). Численность больных СД2 достигла 3 452 954 человек, и среди них 394 детей и 332 подростка [2]! А ведь только недавно это были единичные случаи заболеваемости СД2 в таком юном возрасте. И как не вспомнить мудрые слова Василия Гавриловича Баранова, что деление СД на 1 и 2 тип по возрасту может быть только условно.

Однако фактическая распространенность СД, по данным серьезных исследований, в 3–4 раза выше.



Данные ГосРегистра больных СД 2000–2012

Рис. 1. Рост численности больных сахарным диабетом в России по обращаемости за период 2000–2012 гг.



Рис. 2. Численность больных СД в России по данным ГосРегистра на 01.01.2013 г. по обращаемости.

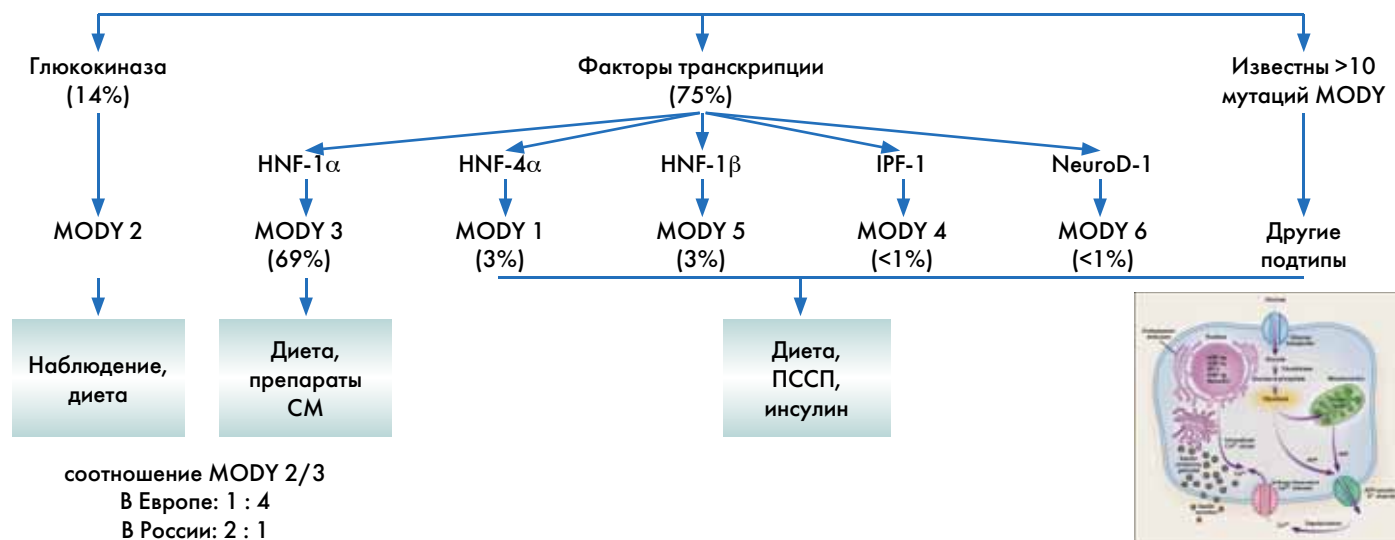


Рис. 3. Варианты MODY.

Это показали Национальный проект «Здоровье» и Общероссийский проект «Диабет – узнай вовремя». Эксперты ВОЗ предположительно насчитывают в России порядка 12 млн больных СД и включают нашу страну в число 10 стран мира с их наибольшей численностью. Когда сегодня стоит вопрос о всеобщей диспансеризации, нам надо ориентироваться именно на эти цифры. Необходимо помнить и о том, что у больных СД2, составляющих основную массу, уже при диагностике заболевания в 40% случаев имеются осложнения. Все это требует серьезных кадровых и финансовых ресурсов, нового программного обеспечения для формирования регистра, реального планирования расходов на лекарственные средства.

Каковы же сегодня расходы на лечение 1 больного в России? По данным IDF – 650 долларов США в год. Несмотря на то, что это заниженные цифры, мы отстаем от США, Японии и стран Западной Европы. Впечатляет опыт Финляндии, где затраты на 1 больного в 2012 году составили почти 5000 долларов США. Это страна с высокой заболеваемостью СД1, требующей энергичных иммуногенетических исследований с большими финансовыми вложениями, направленными на индивидуальную профилактику.

Действительно, 21 век – это время молекулярно-генетического анализа в диагностике СД с последующим персонализированным, индивидуальным подходом в лечении. Стало очевидным, что СД в детском и подростковом возрасте не ограничивается аутоиммунным 1 типом. Все чаще у них удается идентифицировать диабет 2 типа, MODY тип (более 10 подтипов), а также более редкие синдромальные формы диабета. Истинная распространенность «диабета не 1 типа», предположительно, может достигать 10%. Развитие молекулярной биологии в наш век открывает широкие возможности для определения различных симптомокомплексов в нозологически самостоятельные формы. Важность диагностики этих синдромов для детей – грамотная идентификация и лечение составляющих синдрома проявлений, а для родителей – возможность медико-генетической консультации и соответствующих рекомендаций.

Неонатальный СД – редкое гетерогенное заболевание, дебютирующее в первые 6 мес жизни с выделением двух клинических групп: транзиторный неонатальный СД и перманентный неонатальный СД [3]. Кроме того, определены клинические синдромы, связанные с перманентным неонатальным СД: IPFX синдром (диффузные нарушения аутоиммунитета), митохондриальные заболевания, тяжелая гипоплазия поджелудочной железы, связанная с *IPF1 (PDX1)*-мутацией, гомозиготная мутация глюкокиназы, синдром Уолкотт-Роллисона (сочетающийся с гипопизарной недостаточностью) и др. Для большинства больных с неонатальным СД молекулярная этиология в настоящее время может быть определена. Выявлено более 10 генов, ответственных за развитие заболевания, из которых наибольшее практическое значение имеют активирующая мутация в *KCNJ11* и *ABCC8* (рецептор к сульфонилмочевине-1 – SUR1). До 80% детей с неонатальным СД, вызванным мутацией в *KCNJ11*, могут быть переведены с инсулина на сульфонилмочевинные препараты с улучшением гликемического контроля, независимо от длительности заболевания. Вот почему необходимо генетическое тестирование всех детей с манифестацией диабета до 6-месячного возраста. В перспективе реален тот момент, когда дети с нарушениями углеводного обмена будут проходить такой же тотальный скрининг, какой сегодня проходят на аденогенитальный синдром, врожденный гипотиреоз. Это и другие перспективы, и другой прогноз!

Вопрос гетерогенности MODY в большей степени был решен с прояснением генетической основы заболевания [4]. Первый ген MODY (мутация гена глюкокиназы) был идентифицирован в 1992 году. К настоящему времени известно более 10 генов, мутации которых приводят к развитию MODY (рис. 3). У 15% пациентов с MODY мутации не идентифицированы и отнесены к MODY-X. Большинство генов кодирует глюкокиназу, катализирующую фосфорилирование глюкозы, 5 факторов транскрипции, инициирующих продукцию белков, необходимых для развития поджелудочной железы. Каждый генотип производит уникальный фенотип.

СД у детей	XX век	XXI век
Тип СД	Всегда 1 тип	Не всегда 1 тип
Патогенез	Аутоиммунная деструкция β-клеток	Не всегда аутоиммунный
Наследование	Полигенное	Может быть моногенное
Течение	Прогрессирующее	Возможна ремиссия
Лечение	Всегда инсулин	Возможно таблетированными препаратами

Рис. 4. Изменение парадигмы СД у детей и подростков с внедрением молекулярно-генетического анализа.

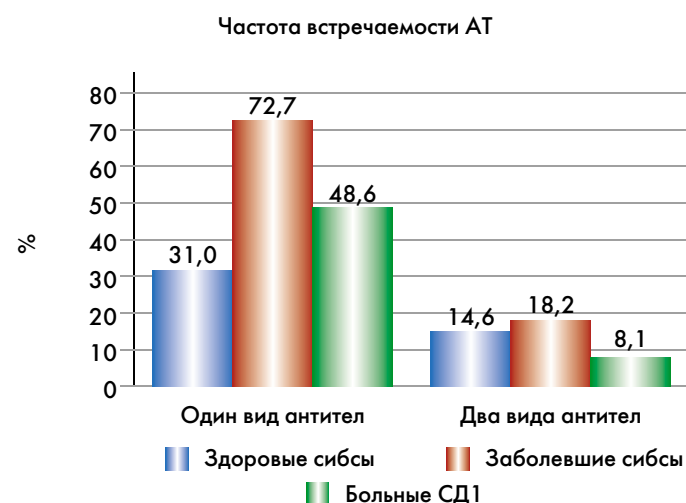
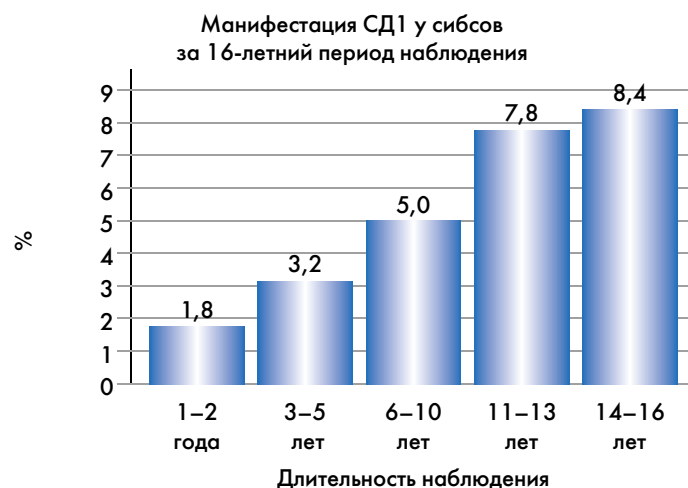
В странах Европы (Великобритания, Норвегия, Германия) и в ряде азиатских стран до 60% всех случаев MODY составляет MODY-3 (мутация ядерного фактора гепатоцитов HNF-1α). В России, как в Италии и Франции, наибольшую распространенность имеют мутации в гене глюкокиназы (MODY-2). Обычно у детей с MODY-2 наблюдается хорошая компенсация углеводного обмена при соблюдении диеты и соответствующем наблюдении. Дети с MODY-3 особенно чувствительны к сульфонилмочевинным препаратам. При других генных мутациях ухудшение функции β-клеток прогрессирует быстрее, что может потребовать лечение инсулином. Сейчас нам необходимо набирать статистику, входить в Еврорегистр, обмениваться данными с учетом нашей высокой этнической разнородности.

Особого внимания заслуживает синдром Вольфрама (DIDMOAD-синдром) – редкий аутосомно-рецессивный синдром, ассоциированный с инсулинзависимым СД, прогрессирующей атрофией зрительного нерва и неросенсорной тугоухостью, несахарным диабетом, дисфункцией автономной нервной системы, мозжечковой атаксией, атрофией ствола мозга. Развитие синдрома – следствие инактивирующей мутации в гене *WES1*, продуктом экспрессии которого является трансмембранный транспортный белок Wolframin в эндоплазматическом

ретикулуме. Белок играет важную роль в регуляции внутриклеточного кальциевого обмена в клетках поджелудочной железы и лимбической системы, что и определяет симптомокомплекс синдрома. Трудно поверить нам – клиницистам в то, что мутация одного гена ведет к генерализованному процессу, к поражению ключевых органов и систем. Необходимо намного шире и глубже рассматривать такую вроде бы установившуюся клиническую картину заболевания. А для этого мы закладываем солидные «площадки» для геномных исследований моногенных заболеваний и, как и во всех странах, создаем биобанки, чтобы потом в дальнейшем вернуться вновь к этим вопросам и подвергнуть анализу на основе новых технологий.

Итак, меняется парадигма СД у детей и подростков с внедрением молекулярно-генетического анализа (рис. 4). Считалось, что у детей СД – всегда 1 тип, патогенез – аутоиммунный, наследование – полигенное, течение – прогрессирующее, лечение – всегда инсулин. А мы с вами перешагнули из 20-го в 21-й век, и оказывается, что диабет может быть неиммунным, может быть моногенным, и возможна ремиссия, и возможно, конечно, лечение таблетированными препаратами. Мы обращаем на это особое внимание, потому что будем создавать в регионах как минимум 7 «площадок» солидных геномных исследований (пока у детей) для идентификации генов, мутации в которых приводят к развитию неиммунных форм СД с разработкой соответствующих специфических методов терапии.

Прогнозирование СД – первый этап разработки профилактических мероприятий, наиболее эффективных на ранних доклинических стадиях. Большинство случаев СД1 развивается спорадически без отягощенного семейного анамнеза. Риск развития СД1 в популяции составляет 0,2–0,4%. Максимальный риск имеют родственники первой степени родства больных СД1: братья, сестры, дети, родители. В среднем он составляет 5%. Риск заболевания зависит от количества больных и здоровых родственников, возраста манифестации диабета у членов



90% заболевших – носители HLA-гаплотипов высокого риска

Рис. 5. Прогнозирование и доклиническая диагностика ранних стадий СД1 (N=223 из 189 семей) в ФГБУ ЭНЦ [5].

семьи, возраста обследуемого. При наличии предрасполагающих HLA-гаплотипов риск развития СД1 составляет 18–50%. На основе молекулярно-генетических исследований, проведенных в ФГБУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ), выделены предрасполагающие и протективные гаплотипы в отношении развития СД1 и рассчитаны относительные риски в зависимости от носительства того или иного гаплотипа в российской популяции. Для диагностики ранней доклинической фазы важно иммунологическое обследование. При появлении положительных аутоантител (ICA, IAA, GAD, IA-2A) риск развития СД1 повышается до 40–70% (рис. 5). При развитии сниженной инсулиновой секреции риск развития заболевания составляет 70–90% в течение 10-летнего периода наблюдения. Мы много лет наблюдаем «ядерные» семьи и, естественно, можем говорить, что сегодня есть возможности снизить и даже нивелировать риски. Первые 2 года – это всего 1,8%, т.е. ниже, чем риск предсказанный, но по мере взросления риски возрастают. Вот это надо понимать и, конечно, организовать мониторинг таких детей – это настоящая индивидуальная работа с семьей, и тогда можно получить результат – отсрочить и нивелировать риски.

Мы разработали и неоднократно издавали программы прогнозирования рисков развития СД1. Они, конечно, меняются. Мы их критично оцениваем. Когда-то мы были увлечены, но сегодня больше информации, все это оказалось сложнее, чем нам представлялось. Тем не менее, мы продолжаем работать совместно с Институтом иммунологии и Центром генетики. Призываем наших коллег из регионов к совместным исследованиям.

Цели профилактики: предотвратить развитие аутоиммунной реакции против β -клеток у лиц с высоким генетическим риском СД1; замедлить или блокировать уже начавшуюся аутоиммунную реакцию. Первичная профилактика при наличии HLA-рисков – исключение коровьего молока у детей до 6–8 месяцев, борьба за грудное вскармливание, исключение глютена у детей до 1 года, интраназальный, пероральный инсулин у детей 1,5–7 лет, омега 3 ПНЖК для беременных и детей до 6 месяцев, витамин D для новорожденных.

Вторичная профилактика при наличии аутоантител – ведутся исследования по эффективности применения перорального и интраназального инсулина.

Исследования по третичной профилактике при впервые выявленном СД1 – вакцинация GAD, DiaPep 277, «IBC-VS01»; иммуномодуляторы Анти-CD3, Анти-CD20 (Ритуксимаб), антагонист рецептора IL-1 (Анакинра), ингибитор TNF- α , антимоноцитарный глобулин; комбинированная терапия Анти-CD3+назальный/оральный инсулин, Анти-CD3+Эксенатид, Эксенатид+Даклизумаб.

В лабораториях мира идет энергичный поиск. В настоящее время еще не разработаны такие специфические профилактические средства, которые могли бы быть рекомендованы для широкого внедрения в практику. В перспективе – клеточные технологии, тем более, что именно диabetологи первыми ставили вопрос о воссоздании массы β -клеток или поджелудочной железы.

Важнейший вопрос современной диабетологии – прогнозирование риска развития СД2. Генетическая детерминированность подтверждается семейной агре-

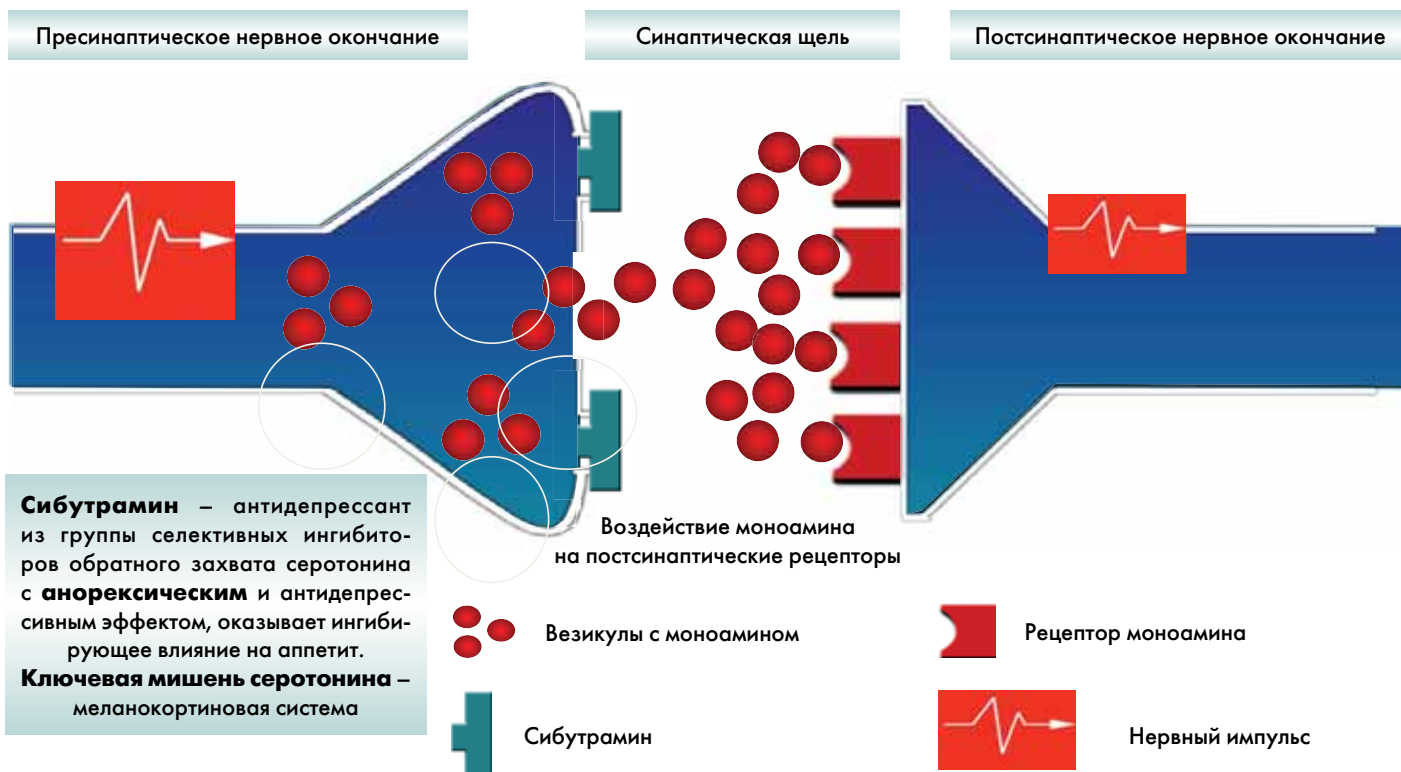


Рис. 6. Механизм действия сибутрамина.

гацией СД2 и исследованиями на гибридных популяциях с очень высокой частотой заболевания. Наиболее оправдан поиск генетических маркеров, определяющих основные патогенетические механизмы развития СД2: инсулинорезистентность и секрецию инсулина. В ФГБУ ЭНЦ совместно с ФГУП «ГосНИИ Генетика» проводился поиск полиморфных маркеров указанных генов-кандидатов и их связи с риском развития СД2. Удалось выявить несколько генов-кандидатов, полиморфизм которых был значимо сцеплен с риском развития заболевания. Согласно полученным данным, предрасполагающим или протективным эффектом обладали гены-кандидаты, регулирующие синтез и секрецию инсулина, а не гены, определяющие инсулинорезистентность.

Генетические или эволюционные факторы могут присутствовать у любого человека, однако реализация этих факторов в болезнь происходит только при воздействии внешних факторов — калорийного питания, низкой физической активности и др., ведущих к развитию ожирения. Ожирение — прелюдия всех этих метаболических процессов. В мире стремительно растет число людей с избыточным весом. К сожалению, в России тоже число людей с излишней массой тела нарастает. Жировая ткань — удивительная, просто фантастическая ткань, к которой мы как-то небрежно относимся, а без нее невозможна реализация генотипа в фенотип. Сегодня известно, что жировая ткань бывает как минимум трех вариантов: белая, бурая и бежевая. В онтогенезе человека 2 периода, когда закладывается жировая ткань. Это эмбриогенез и пубертат. В другие периоды жизни человека размножение клеток-предшественников не происходит. Накопление жира происходит только путем увеличения размеров жировых клеток. Жировая ткань — это практически неограниченный спектр гормонов, цитокинов и, безусловно, рецепторов. Практически все жизненно важные клеточные и тканевые факторы, через которые реализуются регуляторные сигналы нервной, эндокринной и иммунной систем, жировая ткань несет в себе. Причины нарушения пищевого поведения — это нарушение функциональных регулирующих систем. Их очень и очень много. Мы должны с вами управлять жировой тканью, а не бо-

роться с ней. Пока у нас есть единственный препарат, модулирующий пищевое поведение — сибутрамин — ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (рис. 6). Как сегодня борются с жировой тканью, конечно, это недопустимо — зверски уродуя свой организм, корректируя с помощью скальпеля и «пылесоса» свой фенотип.

Эпидемические масштабы распространенности СД2 требуют колоссальных расходов на лечение, включая осложнения. Это делает проблему профилактики СД2 приоритетной задачей здоровья общества. Проведенные проспективные контролируемые исследования по эффективности изменения образа жизни в профилактике СД2 (DPP, DPS, Da Qing) дали впечатляющие результаты. Эффективность и безопасность немедикаментозных способов профилактики СД2 не вызывают сомнений и требуют более широкого внедрения не только в группах высокого риска, но и в рамках популяционных мероприятий. Однако, к сожалению, приходится констатировать, что этот способ профилактики характеризуется крайне низкой степенью приверженности к лечению. Поэтому так важно обучение и поддержание мотивации.

Медикаментозная профилактика СД2 (метформин, глитазоны, ингибиторы альфа-глюкозидазы, орлистат) не может рекомендоваться столь однозначно. Возникают вопросы этичности лечения, возможности маскировки уже существующего диабета, соотношения риска/пользы с учетом побочных эффектов препаратов.

Что же мы с вами сегодня можем предложить нашим пациентам? Потрясающий арсенал лекарственных средств, отражающий развитие мировой диабетологии, поиска новых препаратов от первых инсулинов до аналогов и инкретинов. Когда мы 10 лет назад получили аналоги инсулина, это казалось фантастикой, открывающей новые перспективы проведения интенсифицированной инсулинотерапии. Мы участвовали во 2-й фазе исследований аналогов инсулинов и продолжаем дальнейший поиск в надежде прийти к оптимальным лечебным средствам. Продолжается поиск в направлении сверхкороткого действия после введения инсулина. Но надо взвешенно оценить возможности природной контринсулиновой системы с позиций рисков гипогликемий.

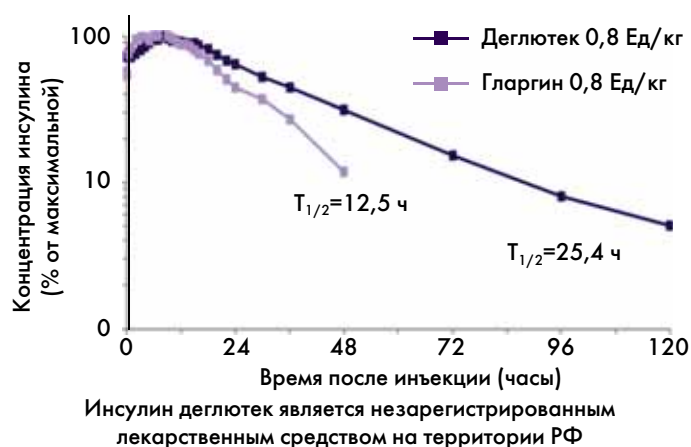


Рис. 7. Период полужизни ($T_{1/2}$) у аналогов человеческого инсулинов длительного действия.



Рис. 8. Инкретины: сегодня и завтра.

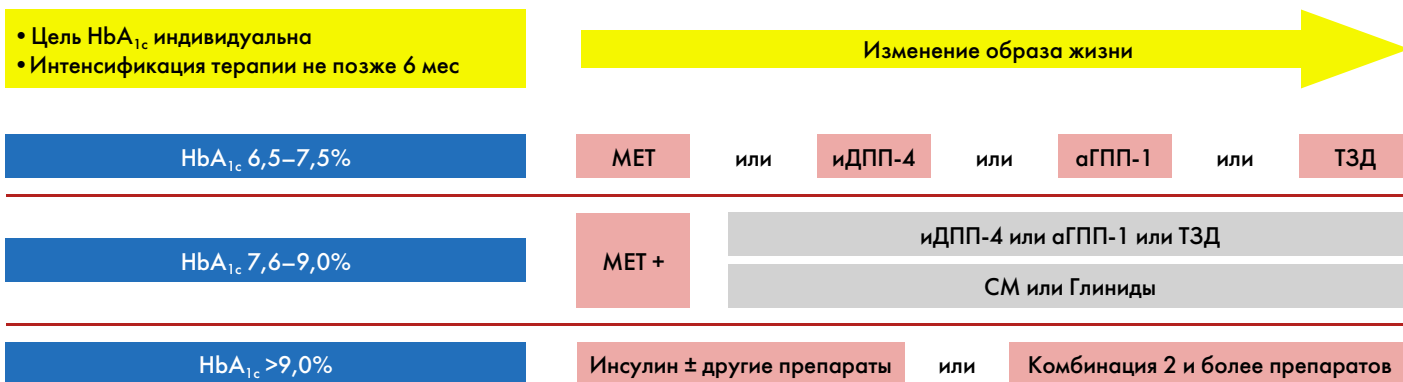


Рис. 9. Российский консенсус выбора сахароснижающей терапии в дебюте СД2 (2011 г.) [6].

Сейчас идет очень серьезная, фундаментальная работа по разработке интраназального и перорального инсулина. Это героические усилия ученых. Как найти такой транспортер, который бы мог «протащить» в кровь инсулин через альвеолы легких или слизистую и желудочно-кишечного тракта? Это непростая «история». Для всего живого на земле, и прежде всего высших позвоночных, включая человека, такой способ поступления инсулина исторически, эволюционно Природой не предусмотрен.

Ожидается завершение 3 фазы исследования сверхбыстрого ингаляционного инсулина по технологии *Technosphere®* на основе рекомбинантного человеческого инсулина, который может открыть новые перспективы терапии диабета.

Одновременно продолжаются исследования и инсулинов сверхдлительного и длительного действия, необходимость которых определяется неудовлетворенностью фармакокинетического профиля имеющихся препаратов и стремлением достичь постоянной концентрации инсулина плазмы, аналогичной физиологическому уровню (рис. 7). Но для нас очень важно учесть циркадные ритмы нашего организма и возможность отсроченных гипогликемических состояний.

Поиск оптимального лечения СД2, основанный на изучении принципиально нового механизма регуляции гомеостаза глюкозы, привел к созданию препаратов, основанных на действии инкретинных (гормонов желудочно-кишечного тракта). Популярность этих препаратов растет. Мы имеем впечатляющую линейку средств этой направленности, которая пополняется новыми комбинациями (рис. 8). Это уже не тренд, это уже бренд.

Каково же место инкретинных в лечении СД2? Международные рекомендации предлагают применять их на всех этапах развития болезни, начиная с дебюта болезни как монотерапию, либо в составе комбинированной терапии. Позиции ведущих эндокринологов России, оформленные в Российском консенсусе, также рассматривают инкретины в первом ряду медикаментозной терапии вместе с метформином, секретогонами, глитазонами. Но при этом — максимально индивидуальный подход к терапии на основе изменения образа жизни (рис. 9). Ведь мы лечим больного, а не болезнь по алгоритмам! Вспомним Майкла Бергера с его заявлением о «потере времени на таблетированные препараты»

и призывом начинать лечить сразу инсулином. Конечно, это был вызов, чтобы привлечь внимание к запущенным больным с высоким уровнем гликированного гемоглобина, дебютирующим с осложнений. Наша отечественная школа нацеливает врачей на результат с творческим, персонифицированным подходом к каждому конкретному больному.

В ряду новых препаратов, активно разрабатываемых фармакотерапевтическими компаниями, — селективные ингибиторы канальцевой реабсорбции глюкозы (глифлозины). Применение этих препаратов связано со снижением массы тела при усилении глюкозурии, влиянием на натрийурез с последующим умеренным снижением артериального давления посредством влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Представляется сомнительным использование такого механизма с позиций физиологичности и высокого риска побочных эффектов. Это, прежде всего, высокая частота мочевого и генитальной инфекции, крайне опасных для больных диабетом.

Но мы ждем новых достижений в разработке препаратов для лечения СД.

И здесь, конечно, препараты, воздействующие на «бедную» β -клетку: агонисты ГПП-1, активаторы глюкокиназы, агонисты рецепторов G-связанных белков (GPR 40 (TAK875) — фазиглифам, GPR 119 — каннабиноидные рецепторы, GPR 120 — рецепторы СЖК).

Препараты, воздействующие на печень, как орган-мишень — антагонисты рецепторов глюкагона, ингибиторы гликоген-фосфоорилазы, агонисты PPAR α ; желудочно-кишечный тракт — агонисты TGR 5 (рецепторов, активируемых желчными кислотами); жировую ткань — агонисты PPAR α/γ ; белки сиртуины — активаторы сиртуинов.

Этот перечень свидетельствует об очень сложной природе СД, предполагающей дальнейшее погружение в ее изучение и поиск средств своевременного воздействия.

Нам посчастливилось быть современниками фантастических инноваций в способах доставки инсулина в организм пациента. Современные помпы стали еще более компактными, многофункциональными и удобными; появились помпы без катетеров, помпы с функцией глюкометра, интегрированная система «помпа+монитор

Возраст	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
Нет осложнений Нет риска ГИПО	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Тяжелые осложнения и/или риск ГИПО	<7,0%	<7,5%	<8,0%

Рис. 10. Индивидуальные целевые значения HbA_{1c} при СД2.

гликемии». В помпы последнего поколения заложены возможности самостоятельного реагирования на изменения концентрации глюкозы в крови и др. В обозримом будущем можно ожидать создания носимого индивидуального прибора, полностью выполняющего функцию поджелудочной железы и способного без участия пациента поддерживать идеальный уровень компенсации углеводного обмена.

Несмотря на высокое качество используемых при лечении СД препаратов, разработку новых технологий его лечения, создания эффективной системы диабетологической службы, уровень инвалидизации и смертности больных существенно не снижается вследствие развития тяжелых сосудистых осложнений. Это фактор депопуляции наших пациентов. Гипергликемия запускает целый каскад биохимических преобразований, ведущих к повреждению сосудистой стенки. Поэтому основным принципом профилактики развития и прогрессирования любого сосудистого осложнения СД служит достижение и поддержание гликемии, близкой к нормальным значениям. Но насколько близкой? Согласно консенсусу совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов, индивидуальный подход к больному и, соответственно, определение индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина должны учитывать возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни, наличие тяжелых осложнений, риск развития тяжелых гипогликемий (рис. 10). Это очень важный вопрос, поскольку убедительно доказано, что сердечно-сосудистые осложнения и смертельные исходы более часто встречаются у пациентов с гипогликемическими эпизодами (особенно тяжелыми). И тогда риски интенсивной сахароснижающей терапии, имеющей целью предупредить развитие

сосудистых осложнений диабета, могут превысить ожидаемую пользу по мере увеличения длительности заболевания, возраста пациента, наличия уже имеющихся осложнений. Согласно данным наших коллег из США, основанным на большом количестве наблюдений (более 26 000), риск развития первого сердечно-сосудистого осложнения при длительном течении СД2 наименьший при уровне гликированного гемоглобина 7–8%. Представляется, что это наиболее комфортный диапазон, когда минимизированы риски гипосостояний и нет значительных гипергликемий.

Внедрение новых технологий в диагностике и лечении сосудистых осложнений идет очень бурно. И мы здесь не отстаем. Внутрисосудистое УЗИ, «виртуальная гистология», неинвазивная методика оценки немиелинизированных нервных волокон, оптическая когерентная томография, полная визуализация сосудов, гибридные сосудистые операции, додиализная трансплантация почек с последующей полной реабилитацией пациентов, современные средства воздействия на медиаторы воспаления и фиброза — это только часть наших возможностей. Успех работы во многом будет определяться содружественностью усилий диабетологов, кардиологов, нефрологов, неврологов, офтальмологов и других специалистов.

Сейчас ведется очень много международных программ. Мы подписали и начали большой проект по эпидемиологии СД с нашими коллегами из Франции, скоро стартует проект по моногенным орфанным заболеваниям (Франция, ФРГ). Германская академия наук развивает направления обучения и международного обмена. Планируем создать совместный с Германией новый реабилитационный центр в Подмоскowie и центр клеточных технологий.

Общими усилиями вполне возможно реализовать наш оптимистический девиз «Сахарный диабет — это не болезнь, а особый образ жизни!»

Автор декларирует отсутствие двойственности (конфликта) интересов при написании данной рукописи.

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas 5th edition. 2012. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Маслова ОВ, Сунцов ЮИ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Сахарный диабет. 2011;(3):6–11.
3. Кураева ТЛ, Емельянов АО. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета. Сахарный диабет. 2009;(3):10–15.
4. Смирнова ОМ, Кононенко ИВ, Дедов ИИ. Гетерогенность сахарного диабета. аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. Сахарный диабет. 2008;(4):18–23.
5. Дедов ИИ, Титович ЕВ, Кураева ТЛ, Атаманова ТМ, Зверева ЯС, Прокофьев С.А. Взаимосвязь генетических и иммунологических маркеров у родственников больных сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет. 2008;(4):46–49.
6. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, Майоров АЮ, Мкртумян АМ, Петунина НА, Сухарева ОЮ. Консенсус совета экспертов Российской Ассоциации Эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2011;(4):6–17.

Замещение β -клеток поджелудочной железы при сахарном диабете

^{1,2}Пеллегрини С., ¹Сорди В., ¹Пьемонти Л.

¹Исследовательский институт сахарного диабета, госпиталь Сан-Раффаэле, Милан, Италия

²Университет Инсубрия, Варезе, Италия

У пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), происходит разрушение или развивается недостаточность β -клеток поджелудочной железы, и их замещение функционально полноценными клетками, вырабатывающими инсулин, является единственным возможным способом излечения данного заболевания. Несмотря на успешную антигликемическую эффективность и снижение риска развития вторичных осложнений, пересадка клеток островков поджелудочной железы или самой поджелудочной железы у человека осложняется необходимостью поддержания пожизненной иммуносупрессии, а также сокращением числа доноров органов. В данной статье мы представили обзор современных подходов, направленных на поиск неограниченных источников, пригодных для пересадки чувствительных к глюкозе клеток, вырабатывающих инсулин. В частности, мы обсуждаем сложные аспекты механизмов пролиферации β -клеток и/или их неогенеза в условиях *in vivo*, трудности в использовании ксеногенных островков поджелудочной железы, а также текущие достижения в области дифференцировки эмбриональных и индуцированных полипотентных стволовых клеток (наиболее многообещающий и значимый источник β -клеток).

Ключевые слова: сахарный диабет; β -клетки поджелудочной железы; пролиферация; стволовые клетки

β -cell transplantation in diabetes mellitus

^{1,2}Pellegrini S., ¹Sordi V., ¹Piemonti L.

¹Diabetes Research Institute, Ospedale San Raffaele, Milano, Italy

²Università degli Studi dell'Insubria, Varese, Italy

Patients with diabetes mellitus suffer either from destruction of pancreatic β -cells or progressive deterioration of their function. Thus, transplantation of an intact β -cell population fully capable of insulin secretion is the only means to cure this disease. Despite glycemic benefits and decrease in risks for late complications, islet transplantation or complete pancreatic grafting in humans remains a challenge due to necessity of lifetime immunosuppression and increasingly sparse donor resources. Current paper presents a review of modern endeavours to obtain a limitless source for glucose-sensitive insulin secreting cells. We discuss, in particular, complex aspects of β -cell proliferation and/or neogenesis *in vivo*, issues with xenogenous pancreatic islets, and latest advances in controlled differentiation of embryonic and induced polypotent stem cells — the most promising and relevant source of β -cells.

Keywords: diabetes mellitus; pancreatic β -cells; proliferation; stem cells

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-812>

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. сахарным диабетом (СД) страдали примерно 347 миллионов человек во всем мире. Согласно прогнозам, это число к 2030 г. возрастет до 552 миллионов [1]. В это число включены пациенты с СД 1 и 2 типов (СД1, СД2), доля которых составляет соответственно 10% и 90% от общего числа пациентов с СД [2]. СД1 и СД2 характеризуются инсулиновой недостаточностью, которая служит причиной возникновения гипергликемии, что, в свою очередь, может привести к серьезным нарушениям здоровья, включая кетоацидоз, почечную недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, нейропатию и слепоту. СД1 является хроническим заболеванием, при котором в результате аутоиммунных процессов происходит разрушение инсулин-продуцирующих β -клеток поджелудочной железы. Обычно это заболевание возникает у лиц в возрасте до 30 лет. С другой стороны, СД2 обусловлен,

главным образом, наличием резистентности к инсулину, и в большинстве случаев сопровождается ожирением и возникает в пожилом возрасте. Основными способами лечения гипергликемии у пациентов, страдающих СД1, и у некоторых пациентов, страдающих СД2, являются введение экзогенного инсулина и регулярный контроль уровня глюкозы крови. Тем не менее, несмотря на возможность сохранить жизнь пациенту, инсулинотерапия не позволяет возобновить нормальную физиологическую регуляцию уровня глюкозы крови и устранить риск опасных гипогликемических состояний и отдаленных осложнений [3]. В течение последних лет, благодаря использованию новых технологий, были достигнуты успехи в разработке таких способов терапии, как инсулин с замедленным высвобождением или инсулиновые насосы (помпы), что позволило значительно улучшить контроль уровня глюкозы в крови и качество жизни у пациентов, страдающих СД. Однако эти методы не позволяют окон-

чительно излечить данное заболевание [4]. Единственным возможным способом излечения при СД является создание нового источника β -клеток, способных осуществлять две ключевые функции: оценку уровня сахаров в крови и зависимую от уровня глюкозы секрецию инсулина.

Замещение одних β -клеток другими β -клетками

Аллогенные клетки взрослого человека

В настоящее время единственным возможным способом излечения пациентов с СД1 является пересадка поджелудочной железы или островков поджелудочной железы. Пересадка цельного органа поджелудочной железы является очень эффективным способом в достижении и поддержании длительного физиологического контроля уровня глюкозы в крови. Однако вследствие различных рисков, связанных с выполнением хирургического вмешательства, данный метод довольно редко используется для лечения СД [5]. В отличие от этого пересадка островков поджелудочной железы требует минимального инвазивного хирургического вмешательства, поскольку она проводится в рамках чрескожного вмешательства под рентгенологическим контролем и заключается во введении препарата, содержащего островковые клетки, в печень реципиента через воротную вену [6]. Функционирующий трансплантат у пациента с СД1 позволяет устранить эпизоды гипогликемии, откорректировать уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), уменьшить или полностью устранить риск вторичных осложнений, связанных с данным заболеванием и, в наиболее оптимальных случаях, позволяет достичь независимости от инсулина [7]. Результаты и безопасность процедуры пересадки клеток островков поджелудочной железы постоянно совершенствуются. Согласно данным, представленным в «Общем регистре по пересадке островковых клеток поджелудочной железы» (Collaborative Islet Transplant Registry, CITR) [7], показатель независимости от инсулина в сроки через 3 года после пересадки постоянно улучшается. Он составлял на ранних этапах (1999–2002 гг.) 27%, затем на среднем этапе (2003–2006 года) – 37%, и в последние годы (2007–2010 гг.) – 44%. Кроме того в пяти независимых центрах (Эдмонтон, Миннесота, Женева, Милан и Лилль) сообщалось о достижении показателей независимости от инсулина через 5 лет после операции, превышающих 50% [8], что практически соответствует результатам, достигаемым при пересадке всей поджелудочной железы, согласно данным в Международном регистре пересадок поджелудочной железы (International Pancreas Transplant Registry). В настоящее время в целом ряде стран, включая Канаду, Великобританию, Швецию и страны Скандинавии, Швейцарию и Австралию, пересадка β -клеток островков поджелудочной железы полностью переведена из разряда исследуемых технологий в клиническую практику. Тем не менее, в настоящее время процедура пересадки клеток поджелудочной же-

лезы не может считаться стандартным вмешательством по причине двух основных имеющихся проблем: необходимости пожизненной иммуносупрессии (что сопровождается целым рядом нежелательных побочных эффектов) и недостатка возможности забора поджелудочной железы от доноров с сохраненной сердечной деятельностью и констатированной смертью головного мозга. Последние являются единственным возможным источником клеток островков поджелудочной железы человека, пригодных для клинического использования. По этим причинам пересадка клеток островков поджелудочной железы осуществляется только тем пациентам, страдающим СД, у которых, несмотря на тщательно контролируемую инсулинотерапию, наблюдается необъяснимая метаболическая нестабильность, осложняющаяся рецидивирующими эпизодами гипогликемии [9]. В таких случаях возникает особая необходимость в разработке новых стратегий для решения проблемы восстановления эндокринной функции поджелудочной железы у пациентов, страдающих СД. В данной обзорной статье будут обсуждаться многие из интенсивно исследуемых в настоящее время лечебных подходов, в частности пролиферация/регенерация β -клеток, ксенотрансплантация и дифференцировка эмбриональных или полипотентных стволовых клеток (рис. 1).

Аутотрансплантация клеток у взрослых людей (пролиферация β -клеток или трансдифференцирование в условиях *in vivo/ex vivo*)

В отличие от крови, кожи или кишечника, ткани которых характеризуются относительно высокой скоростью смены клеток, β -клетки островков поджелудочной железы являются неактивной популяцией клеток, при этом у однолетних мышей скорость пролиферации этих клеток составляет 0,1–0,3%/сутки [10]. Тем не менее, в недавних исследованиях также было показано, что масса β -клеток находится под динамическим контролем и фактическую массу клеток определяет отношение между репликацией и апоптозом [11, 12]. У человека естественная экспансия пула β -клеток происходит в неонатальном периоде, постепенно угасая в раннем детском возрасте [13]; у взрослых людей усиление репликации β -клеток может происходить при определенных физиологических и патологических состояниях, таких как беременность [14], или при развитии резистентности к инсулину, вызванной ожирением [15]. Таким образом, у пациентов, страдающих СД, можно использовать специальные препараты для увеличения количества β -клеток в условиях *ex vivo* с целью трансплантации, а также можно стимулировать эндогенную клеточную пролиферацию в условиях *in vivo* с целью увеличения пула β -клеток. Фактически, у пациентов, страдающих СД1, регенерация β -клеток наблюдалась как на момент диагностики [16], так и через несколько лет после выявления заболевания [17, 18]. Более того, Y. Дог и соавт. в исследовании с отслеживанием клеточных линий у мышей, наблюдали значительное увеличение митотического индекса β -клеток после легкой травматизации поджелудочной железы путем

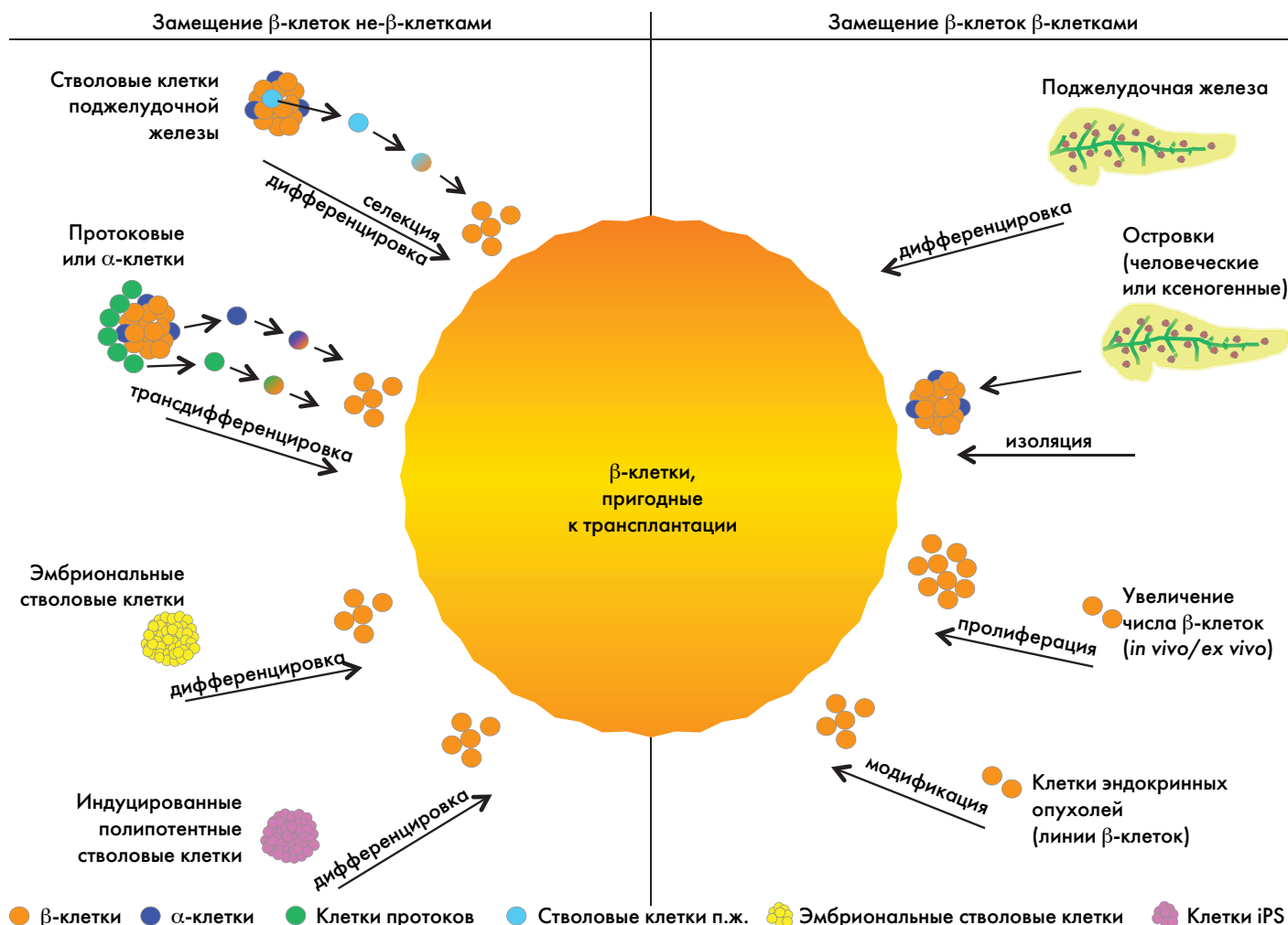


Рис. 1. Экспериментальные подходы к лечению сахарного диабета, направленные на увеличение числа β -клеток в организме пациента.

резекции 50–70% органа [19] или селективной генетической абляции β -клеток [20]. Трансфекция различных молекул, участвующих в регуляции клеточного цикла, таких как *cdks* и циклины в островки поджелудочной железы грызунов и человека в условиях *ex vivo*, приводит к увеличению скорости репликации β -клеток [21, 22], однако длительная экспрессия этих молекул также усиливает и риск онкогенеза. Более безопасным вариантом является добавление в культуру клеток различных ростовых факторов, таких как гормон роста (GH), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) или фактор роста гепатоцитов (HGF), которые, как известно, способны увеличивать скорость репликации β -клеток у грызунов [23]; но, к сожалению, усиление пролиферации сопровождается потерей β -клетками их основных свойств, таких как способность экспрессировать Pdx-1 или инсулин [24]. Согласно результатам предварительных исследований клинической эффективности, проведенных с участием пациентов, получавших GLP-1, считается, что терапия в условиях *in vivo* с применением аналогов GLP-1 длительного действия (эксенатид или лираглутид), может стимулировать репликацию β -клеток у пациентов, страдающих СД2 [23, 25]. Однако, необходимо получить и отдаленные результаты, доказывающие наличие такого положительного эффекта у пациентов.

Недавно также было показано, что на пролиферацию β -клеток может оказывать влияние новый гормон — бетатрофин, который экспрессируется главным образом в печени и жировой ткани. Кратковременная экспрессия бетатрофина в печени у мышей вызывает значительную пролиферацию β -клеток, увеличение массы β -клеток и улучшает толерантность к глюкозе [26]. Механизм действия бетатрофина у мышей и человека до настоящего времени не изучен, однако возможность применения данного гормона представляет большой интерес.

В области вариантов воздействия на пролиферацию β -клеток также предпринимались попытки генной терапии посредством обратимого встраивания генов, способных продлить жизнеспособность β -клеток. За последние 30 лет был разработан целый ряд β -клеточных линий грызунов [27, 28], и предпринимались многочисленные попытки создать линии β -клеток человека, полученных из различных участков поджелудочной железы, однако эти клетки крайне слабо вырабатывали инсулин, либо эта способность ограничивалась лишь несколькими пассажами клеточной линии [29, 30]. В 2005 г. M. Narushima и соавт. [31] сообщили об успешном создании функционирующей линии β -клеток человека NAKT-15, которая в перспективе должна была позволить осуществлять клеточную терапию при СД, однако с 2005 г. новые со-

обобщения о применении данной клеточной линии не публиковались. В 2011 г. была разработана еще одна линия β -клеток человека [32] из модифицированных эмбриональных клеток поджелудочной железы с лентивирусным вектором, экспрессирующих SV40LT под контролем инсулинового промотора. Инсулиномы, возникавшие после имплантации мышам SCID, затем преобразовывали с помощью лентивирусного вектора, экспрессирующего обратную транскриптазу теломеразы человека (hTERT) и снова имплантировали другим мышам SCID с целью дальнейшего усиления пролиферации β -клеток. Также была описана еще одна клеточная линия — EndoC-vH1, способная секретировать инсулин в ответ на стимуляцию глюкозой. Данная клеточная линия сохраняла стабильность как минимум при 80 пассажах и экспрессировала многие специфические для β -клеток маркеры, при этом не экспрессируя в значимой степени маркеры других типов клеток поджелудочной железы. Рассматривая вопрос о клиническом использовании, следует сказать о том, что в настоящее время разрабатывается линия β -клеток человека второго поколения с применением методик обратимой «бессмертности» клеток, что позволяет избежать риска, связанного с применением клеток, массивно обработанных генами, потенциально связанными с онкогенезом.

Другая, совершенно отличающаяся точка зрения, заключается в предположении о том, что при таких состояниях, как беременность или ожирение, механизмом, отвечающим за рост числа β -клеток, является неогенез, а не пролиферация. В пользу данного предположения свидетельствует недавно выполненное патологоанатомическое исследование поджелудочной железы человека, взятой в период беременности или после него: Butler AE и соавт. [33] наблюдали увеличение числа новых малых островков, а не усиление репликации β -клеток, увеличение размера островков или изменение выраженности апоптоза. Авторы также наблюдали увеличение числа инсулин-положительных клеток в протоках, что свидетельствует о способности клеток протоков при определенных условиях дифференцироваться в β -клетки или о том, что стволовые/клетки-предшественники поджелудочной железы располагаются в протоках поджелудочной железы. В предыдущих исследованиях клетки, которые расценивались как стволовые клетки поджелудочной железы, также располагались среди экзокринных клеток и эндокринных островков, что говорит о широком распространении этих клеток в поджелудочной железе, а также об отсутствии их точного описания [34]. Эксперименты, в которых крысам выполняли резекцию 90% массы поджелудочной железы, показали наличие выраженной регенеративной способности данного органа у взрослых особей [19, 35]. При этом в недавно выполненном исследовании было показано, что данный тип регенерации согласуется с парадигмой «дифференцировка-повторная дифференцировка», согласно которой зрелые клетки протоков поджелудочной железы дифференцируются с переходом в состояние, подобное состоянию клеток-предшественников, а затем диффе-

ренцируются с формированием любого типа клеток поджелудочной железы, включая β -клетки [36]. В данном исследовании авторы также наблюдали усиленную скорость пролиферации сохраненных β -клеток. Следовательно, репликация и неогенез не являются взаимоисключающими процессами, и вносят свой вклад в поддержание необходимой массы пула β -клеток после рождения. Однако в зависимости от вида и возраста особи каждый из этих механизмов может иметь разную степень значимости [37].

Была изучена способность α -клеток служить в качестве возможного источника образования клеток, вырабатывающих инсулин, поскольку у пациентов, страдающих СД, эти клетки сохраняются [38] и наряду с β -клетками являются наиболее многочисленными эндокринными клетками островков. Collombat P. и соавт. недавно установили, что эктопическая экспрессия Pax4 способна форсировать превращение зрелых α -клеток в β -клетки, позволяя вылечить химически индуцированный СД у мышей [39]. Кроме того, F Thorel и соавт. также подтвердили способность α -клеток к дифференцировке, поскольку в экспериментах с использованием модели с селективной аблацией β -клеток с помощью дифтерийного токсина авторы наблюдали возможность спонтанной конверсии α -клеток в новые функционирующие β -клетки [40]. Наличие такой возможности у человека не установлено, а результаты экспериментов с химически-индуцированным СД у низших приматов не выявили способности β -клеток к регенерации [41].

Ксеногенные клетки зародышей или взрослых

Одним из наиболее очевидных способов получения большого количества островков, необходимых для трансплантационной терапии при СД, является использование островков Лангерганса, полученных от других видов. Большинство попыток в данной области было направлено на использование островков поджелудочной железы свиньи, что обусловлено целым рядом причин: 1) поджелудочная железа свиньи, являясь побочным продуктом при производстве свинины, в течение многих лет, до того как был разработан рекомбинантный человеческий инсулин, использовалась в качестве экзогенного источника для получения инсулина; 2) островки поджелудочной железы свиньи осуществляют регуляцию уровня глюкозы в том же физиологическом диапазоне, что и у человека; 3) с помощью технологий, аналогичных тем, что применяются у человека для изоляции клеток островков, можно достичь высокой продуктивности при получении клеток островков свиньи и 4) свиньи пригодны к генетической модификации с целью сделать их островки поджелудочной железы более пригодными для пересадки человеку [42]. Однако широкое применение островковых клеток свиньи у человека ограничивают две основные проблемы. Первая заключается в риске развития сверхострой иммунологической реакции отторжения, поскольку у человека имеются естественные сформированные антитела, реагирующие с сахаридом Галактоза-альфа-1,3-Галактоза (Gal), экспрессируемым

на клетках низших млекопитающих, но не экспрессируемым на клетках человека или обезьян [43], а связывание антител с антигенами Gal приводит практически к немедленной активации системы комплемента, с последующим разрушением трансплантата. Вторая заключается в риске зооноза, поскольку свиные эндогенные ретровирусные геномы последовательности (PERV) в условиях *in vitro* способны вызывать инфицирование различных клеток млекопитающих [44, 45], и данные последовательности могут быть активированы после ксенотрансплантации [46]. Для преодоления проблемы, связанной со сверхострой реакцией иммунологического отторжения, было создано несколько трансгенных свиней, включая свиней, нокаутных по Gal [47], свиней с трансгенной экспрессией в клетках островков поджелудочной железы человеческого белка, регулирующего систему комплемента (hCD46) [48], свиней с трансгенной экспрессией LEA29Y (высокоаффинный вариант ингибитора Т-клеточной стимуляции CTLA-4Ig) под контролем свиного гена инсулина [49]. Несмотря на полученные обнадеживающие результаты [50], в настоящее время очевидно, что при ксенотрансплантации требуется применение сильного режима иммуносупрессии [51]. Другой исследуемой в настоящее время стратегией по решению проблемы иммуногенности свиных клеток является микроинкапсуляция островковых клеток: клетки покрывают биологически совместимой мембраной (чаще всего это бария альгинат) и вследствие изменения молекулярной массы под действием капсульного вещества удается скрыть клетки от воздействия иммунной системы хозяина. В 2000 г. Rayat GR и соавт. показали, что инкапсуляция в условиях *in vitro* позволяет защитить островковые клетки новорожденных свиней от цитотоксического воздействия человеческих антител и системы комплемента, а также устранить и СД бестимусных мышей [52]. Были выполнены исследования на низших приматах [53] и исследования с участием людей [54], в которых не осуществлялось экзогенной иммуносупрессивной терапии. Несмотря на многообещающие результаты, полученные при использовании инкапсулированных островковых клеток свиньи, сохраняющих функциональную способность на протяжении 6 месяцев [53] и более [55], остается неясным, сохраняют ли они жизнеспособность и свою функцию в отдаленном периоде. Избежать возможности передачи эндогенной ретровирусной инфекции свиней при пересадке органов и тканей невозможно, поскольку кодирующие последовательности и вирусные элементы в разном количестве присутствуют в ядрах всех клеток свиньи [56]. Однако полученные данные указывают на то, что эти вирусы не представляют собой значимой опасности для лиц, контактирующих с пациентом (например, родственники, медицинский персонал). В других исследованиях по изучению данной проблемы признаков передачи PERVs от клеток свиньи клеткам человека, восприимчивым к этим вирусам в условиях *in vitro*, выявлено не было [57, 58], а также не было выявлено признаков ретровирусной инфекции у пациентов, ранее получав-

ших терапию с использованием тканей свиньи [58, 59]. Эти исследования снижают степень значимости этих проблем, однако для точного определения реального риска передачи PERV реципиентов трансплантата, существует необходимость проведения других доклинических исследований и получения большего опыта в условиях *in vivo*. Таким образом, в последнее время были получены многообещающие результаты в рамках увеличения сроков выживаемости и увеличения безопасности пересаживаемых островковых клеток свиньи, однако остается ряд нерешенных проблем, таких как создание оптимального трансгенного свиньи-донора, выбор иммуносупрессивных препаратов, инкапсуляция островковых клеток и избежание зооноза.

Замещение β -клеток другими не β -клетками

Дифференцировка эмбриональных стволовых клеток

В настоящее время методика дифференцировки стволовых клеток предоставляет много возможностей для клеточной терапии патологий, таких как СД, вызванных нарушением клеток одного типа. Было исследовано множество типов стволовых клеток [34], но наиболее перспективными считаются эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), поскольку они обладают практически неограниченной пролиферативной способностью и могут дифференцироваться практически в любой тип соматических клеток. Первые попытки дифференцировки ЭСК в β -клетки были обусловлены наличием преимущества в селекции и последующем росте недифференцированных клеток, которые спонтанно экспрессировали инсулин [60] или нестин [61], однако получаемое при этом количество инсулина было очень малым. Значительный шаг вперед был совершен группой Baetge, которая с целью разработки протокола дифференцировки исследовала сигналы, стимулирующие развитие и способные индуцировать органогенез поджелудочной железы в условиях *in vivo*, что в конечном итоге должно было позволить получить из ЭСК человека первые определенные эндодермальные клетки [62], а затем клетки, вырабатывающие инсулин [63]. Используя такой пятиэтапный протокол дифференцировки, который соответствует каждому из этапов формирования поджелудочной железы, авторам удалось достичь формирования примерно 7% клеток, способных вырабатывать инсулин в условиях *in vitro*. Позднее другие две группы исследователей, используя разные условия культивирования клеток, подтвердили данные о том, что ЭСК способны дифференцироваться в инсулин-продуцирующие клетки, хотя и обладают при этом меньшей эффективностью [64–66]. Позднее Baetge и коллеги улучшили свои результаты путем оптимизации протокола *in vitro* дифференцировки и путем трансплантации клеток-предшественников поджелудочной железы, полученных из ЭСК, мышам, так что по истечении трех месяцев в условиях *in vivo* имплантированные клетки дифференцировались в зрелые эндокринные клетки, способные регулировать уровни

глюкозы в крови после предшествующей экспериментальной индукции СД [67]. Та же группа исследователей путем дальнейшей оптимизации протокола дифференцировки для линии ЭСК СуТ49 недавно разработала масштабируемую и стандартизованную систему получения функционально полноценных клеток-предшественников из ЭСК человека [68], что также явилось большим шагом к клинической реализации. Несмотря на значительные успехи, три основные проблемы ограничивают применимость инсулин-продуцирующих клеток, полученных из ЭСК. Прежде всего, вследствие того, что эти клетки полипотентны, недифференцированные клетки в условиях *in vivo* служат источником для развития тератом, и их трансплантация неизбежно приведет к формированию опухоли по причине присутствия некоторого остаточного количества недифференцированных клеток [67]. Было предпринято несколько попыток поиска поверхностных маркеров, которые бы позволили осуществлять селекцию клеток-предшественников поджелудочной железы [69, 70] или удалять только полипотентные клетки [71], однако безопасность селектированных клеток также должна быть дополнительно изучена. Другая нерешенная проблема связана с данными о том, что все клеточные линии ЭСК обладают разной степенью склонности дифференцироваться в направлении клеток поджелудочной железы [72]. В связи с этим для идентификации линий ЭСК, способных облегчить определение генетического соответствия донорских клеток клеткам пациента и, таким образом, не допустить отторжение трансплантата и необходимость пожизненной иммуносупрессии, требуется изучить множество клеточных линий (и соответствующим образом оптимизировать протокол дифференцировки). Последней большой проблемой, которая в значительной степени ограничивает использование ЭСК во многих странах мира, является наличие этических аспектов, связанных с необходимостью разрушения человеческих эмбрионов для получения этих клеточных линий.

Дифференцировка индуцированных полипотентных стволовых клеток

В 2006 г. появилось возможное решение многих проблем, связанных с использованием ЭСК, когда Yamanaka и коллегам посредством форсированной экспрессии 4 генов (OCT4, SOX2, KLF4 и c-MYC) удалось перепрограммировать развитие соматических клеток взрослых особей мышей [73] и взрослого человека [74] с формированием индуцированных полипотентных стволовых клеток (iPSC). Эти клетки сохраняют основные свойства ЭСК, такие как полипотентность и способность к самоподдержанию, но при этом предоставляют возможность формирования аутологичных клеток, которые можно использовать для клеточной терапии. Недавно iPSC человека были получены путем перепрограммирования множества типов соматических клеток [75], при этом в результатах многих исследований сообщалось об успешной дифференцировке этих клеток в нейроны, кардиомиоциты, гепатоциты или кроветворные

клетки [76]; однако дифференцированные клетки, получаемые из iPSC, также могут быть полезны при *in vitro* моделировании заболевания и/или исследовании препаратов. Таким образом, эти клетки могут служить в качестве альтернативного и более мощного источника стволовых клеток, используемых для лечения различных заболеваний, включая СД1. К. Tateishi и соавт. в 2008 г. впервые сообщили об успешной дифференцировке iPSC, в инсулин-вырабатывающие клетки [77] с использованием четырехэтапного протокола, описанного для дифференцировки ЭСК [64]. Клетки, полученные из iPSC были положительными на С-пептид и глюкагон и реагировали на глюкозу, однако секреция инсулина этими клетками была чрезмерно слабой. Впечатляющие результаты сообщались в нескольких *in vitro* исследованиях, в которых авторы использовали другие протоколы, имитирующие механизмы развития поджелудочной железы в условиях *in vivo*, с целью направления дифференцировки iPSC в β -подобные клетки [78–80]. Клетки, вырабатывающие инсулин, также были получены из iPSC, сформированных в результате перепрограммирования фибробластов двух пациентов, страдающих СД [81], что предоставило возможность не только для осуществления аутотрансплантационной клеточной терапии при СД1, но также и для *in vitro* моделирования данного заболевания. Также клетки iPSC человека удалось получить путем перепрограммирования β -клеток поджелудочной железы и последующей повторной дифференцировки в инсулин-продуцирующие клетки, которые обладали эффективностью, большей, чем эффективность, достигаемая в результате дифференцировки iPSC, полученных в результате перепрограммирования клеток, не являющихся β -клетками того же пациента [82]. Результаты этой работы показывают, что iPSC обладают эпигенетической памятью исходной клетки даже после перепрограммирования, и что не только ЭСК, но и линии клеток iPSC характеризуются разной степенью способности дифференцироваться в β -клетки. Тем не менее, в исследовании, выполненном J.M. Polo и соавт. с использованием клеточных линий iPSC, полученных в результате перепрограммирования различных соматических клеток мышей, было показано, что при первых пассажах iPSC сохраняют временную эпигенетическую память своих соматических клеток-предшественников, что влияет на генную экспрессию и способность к дифференцировке, и что при последующих пассажах этих клеток происходит значительное ослабление этих различий, что свидетельствует о том, что при высоком числе пассажей все линии клеток iPSC обладают равной степенью способности к дифференцировке [83]. Однако, кроме способности к дифференцировке, основной проблемой, связанной с использованием iPSC, является их безопасность. Фактически, кроме онкогенных свойств, обусловленных полипотентностью, использование онкогенов для перепрограммирования, а также тот факт, что онкогены необратимо встраиваются в геном клетки (вследствие использования ретровирусов и лентивирусов) может послужить причиной формиро-

вания злокачественных новообразований. Проводились исследования не интегрирующихся в геном клетки аденовирусных векторов, эписомальных векторов, а также стратегий без использования ДНК [84], однако для этих технологий требуется улучшение эффективности индукции и качества клеток iPSC. Более перспективным является использование химических веществ, которые не вызывают изменений клеточного генома, и способных функционально заменить экзогенные факторы транскрипции [85, 86]. В целом следует сказать, что на клетки iPSC возлагаются большие надежды в рамках клеточной заместительной терапии СД, однако необходимо провести еще целое множество исследований с целью увеличения безопасности и эффективности процессов перепрограммирования и дифференцировки.

Заключение

Попытки излечения СД посредством индукции функционирующих инсулин-продуцирующих клеток никогда не прекращались. Доступность неограниченного количества функционально пригодного трансплантационного материала позволит перевести пересадку островковых клеток из разряда ограниченного метода лечения в разряд более распространенного вмешательства; пересадка человеческих островковых клеток или целой поджелудочной железы не является реальным крупномасштабным решением проблемы, в результате чего в настоящее время исследуются различные подходы с целью решения проблемы сокращения численности доноров органов. Каждая из этих стратегий обладает своими достоинствами и недостатками, и на данном этапе сложно с достаточной точностью определить, какой из методов является наиболее перспективным. Клетки островков

поджелудочной железы свиньи обладают значительным преимуществом, поскольку полностью обладают функциями β -клеток и могут быть получены в значительном количестве, однако требуется решение проблем, связанных с PERV инфекцией и риском развития зооноза. В условиях *in situ* пролиферация β -клеток и/или их регенерация из стволовых клеток поджелудочной железы или α -клеток кажется более приемлемой, поскольку позволяют устранить необходимость иммуносупрессии; кроме того, ожидается, что конечный продукт будет секретировать инсулин глюкозозависимым образом. К сожалению, фактическая эффективность данного способа у человека окончательно доказана не была. В последние годы возрастает интерес к лечению с применением клеток, полученных при дифференцировке стволовых клеток. При этом наиболее перспективным источником стволовых клеток являются ЭСК и iPSC, по причине их способности к бесконечной пролиферации и выдающихся способностей к дифференцировке. Несмотря на то, что iPSC позволяют осуществлять аутотрансплантационную клеточную терапию, этапную систему оптимальной дифференцировки в условиях *in vitro* удалось разработать только для одной линии ЭСК, в связи с чем возможности терапии конкретных пациентов по-прежнему ограничены. Более того, при применении этого типа клеток такой аспект, как безопасность, сохраняет свою критическую роль, поскольку существует риск онкогенеза, что может препятствовать их применению в клинике. Несмотря на наличие таких существенных проблем, в настоящее время существует реальная возможность использования в ближайшем будущем клеточной терапии для лечения СД.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов при написании данной рукописи.

Список литературы

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2011; 94(3):311–321. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.029>
- Stanekzai J, Isenovic ER, Mousa SA. Treatment options for diabetes: Potential role of stem cells. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012;98(3):361–368. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.09.010>
- Van Belle TL, Coppieters KT, Von Herrath MG. Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology, and Therapeutic Strategies. *Physiological Reviews*. 2011;91(1):79–118. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00003.2010>
- Saudek CD, Duckworth WC, Giobbie-Hurder A, Henderson WG, Henry RR, Kelley DE, Edelman SV, Zieve FJ, Adler RA, Anderson JW, Anderson RJ, Hamilton BP, Donner TW, Kirkman MS, Morgan NA. Implantable insulin pump vs multiple-dose insulin for non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized clinical trial. Department of Veterans Affairs Implantable Insulin Pump Study Group. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 1996; 276(16):1322–1327. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1996.03540160044031>
- Ichii H, Ricordi C. Current status of islet cell transplantation. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2009;16(2):101–112. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00534-008-0021-2>
- Venturini M, Angeli E, Maffi P, Fiorina P, Bertuzzi F, Salvioni M, et al. Technique, Complications, and Therapeutic Efficacy of Percutaneous Transplantation of Human Pancreatic Islet Cells in Type 1 Diabetes: The Role of US1. *Radiology*. 2005;234(2):617–624. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2342031356>
- Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, Hering BJ, Wease S, Naziruddin B, et al. Improvement in Outcomes of Clinical Islet Transplantation: 1999–2010. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1436–1445. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0063>
- Shapiro AMJ. State of the Art of Clinical Islet Transplantation and Novel Protocols of Immunosuppression. *Current Diabetes Reports*. 2011;11(5):345–354. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-011-0217-8>
- Bertuzzi F, Verzaro R, Provenzano V, Ricordi C. Brittle type 1 diabetes mellitus. *Current medici-*

- nal chemistry. 2007;14(16):1739–1744. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/092986707781058922>.
10. Teta M, Long SY, Wartschow LM, Rankin MM, Kushner JA. Very Slow Turnover of β -Cells in Aged Adult Mice. *Diabetes*. 2005;54(9):2557–2567. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2557>
 11. Butler PC, Meier JJ, Butler AE, Bhushan A. The replication of [beta] cells in normal physiology, in disease and for therapy. *Nature clinical practice Endocrinology End metabolism*. 2007;3(11):758–768. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0647>
 12. Lipsett M, Aikin R, Castellarin M, Hanley S, Jamal A-M, Laganiere S, et al. Islet neogenesis: A potential therapeutic tool in type 1 diabetes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2006;38(4):498–503. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2005.08.022>
 13. Meier JJ, Butler AE, Saisho Y, Monchamp T, Galasso R, Bhushan A, et al. β -Cell Replication Is the Primary Mechanism Sub-serving the Postnatal Expansion of β -Cell Mass in Humans. *Diabetes*. 2008;57(6):1584–1594. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db07-1369>
 14. Parsons JA, Bartke A, Sorenson RL. Number and size of islets of Langerhans in pregnant, human growth hormone-expressing transgenic, and pituitary dwarf mice: effect of lactogenic hormones. *Endocrinology*. 1995;136(5):2013–2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.136.5.2013>.
 15. Gupta RK, Gao N, Gorski RK, White P, Hardy OT, Rafiq K, et al. Expansion of adult beta-cell mass in response to increased metabolic demand is dependent on HNF-4alpha. *Genes and Development*. 2007;21(7):756–769. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.1535507>
 16. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Evidence of increased islet cell proliferation in patients with recent-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2010;53(9):2020–2028. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1817-6>
 17. Pipeleers D, Ling Z. Pancreatic beta cells in insulin-dependent diabetes. *Diabetes/Metabolism Reviews*. 1992;8(3):209–227. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dmr.5610080303>
 18. Keenan HA, Sun JK, Levine J, Doria A, Aiello LP, Eisenbarth G, et al. Residual Insulin Production and Pancreatic β -Cell Turnover After 50 Years of Diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*. 2010;59(11):2846–2853. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db10-0676>.
 19. Dor Y, Brown J, Martinez OI, Melton DA. Adult pancreatic [beta]-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature*. 2004;429(6987):41–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature02520>
 20. Nir T, Melton DA, Dor Y. Recovery from diabetes in mice by beta cell regeneration. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(9):2553–2561. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI32959>
 21. Cozar-Castellano I, Takane KK, Bottino R, Balamurugan AN, Stewart AF. Induction of β -Cell Proliferation and Retinoblastoma Protein Phosphorylation in Rat and Human Islets Using Adenovirus-Mediated Transfer of Cyclin-Dependent Kinase-4 and Cyclin D1. *Diabetes*. 2004;53(1):149–159. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.53.1.149>.
 22. Fiaschi-Taesch NM, Salim F, Kleinberger J, Troxell R, Cozar-Castellano I, Selk K, et al. Induction of Human β -Cell Proliferation and Engraftment Using a Single G1/S Regulatory Molecule, cdk6. *Diabetes*. 2010;59(8):1926–1936. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db09-1776>
 23. Nauck MA, Kleine N, Ørskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36(8):741–744. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00401145>
 24. Parnaud G, Bosco D, Berney T, Pattou F, Kerr-Conte J, Donath MY, et al. Proliferation of sorted human and rat beta cells. *Diabetologia*. 2008;51(1):91–100. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0855-1>
 25. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. Near-normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia*. 1997;40(2):205–211. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001250050664>
 26. Yi P, Park J-S, Melton Douglas A. Betatrophin: A Hormone that Controls Pancreatic β Cell Proliferation. *Cell*. 2013;153(4):747–758. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.008>
 27. Gazdar AF, Chick WL, Oie HK, Sims HL, King DL, Weir GC, et al. Continuous, clonal, insulin- and somatostatin-secreting cell lines established from a transplantable rat islet cell tumor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1980;77(6):3519–3523. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.77.6.3519>
 28. Hohmeier HE, Newgard CB. Cell lines derived from pancreatic islets. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2004;228(1–2):121–128. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2004.04.017>
 29. Levine F, Wang S, Beattie GM, et al. Development of a cell line from the human fetal pancreas. *Transplantation proceedings*. 1995;27:3410.
 30. Dufayet de la Tour D, Halvorsen T, Demeterco C, Tyberg B, Itkin-Ansari P, Loy M, et al. β -Cell Differentiation from a Human Pancreatic Cell Line in Vitro and in Vivo. *Molecular Endocrinology*. 2001;15(3):476–483. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/me.15.3.476>
 31. Narushima M, Kobayashi N, Okitsu T, Tanaka Y, Li S-A, Chen Y, et al. A human [beta]-cell line for transplantation therapy to control type 1 diabetes. *Nature Biotechnology*. 2005;23(10):1274–1282. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1145>
 32. Ravassard P, Hazhouz Y, Pechberty S, Bricout-Neveu E, Armanet M, Czernichow P, et al. A genetically engineered human pancreatic beta cell line exhibiting glucose-inducible insulin secretion. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(9):3589–3597. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI58447>
 33. Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, Rizza RA, Corradin A, Cobelli C, et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia*. 2010;53(10):2167–2176. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1809-6>
 34. Jones PM, Courtney ML, Burns CJ, Persaud SJ. Cell-based treatments for diabetes. *Drug Discovery Today*. 2008;13(19–20):888–893. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2008.06.014>
 35. Bonner-Weir S, Baxter LA, Schupp GT, Smith FE. A second pathway for regeneration of adult exocrine and endocrine pancreas. A possible recapitulation of embryonic development. *Diabetes*. 1993;42(12):1715–1720.
 36. Li WC, Rukstalis JM, Nishimura W, Tchipashvili V, Habener JF, Sharma A, et al. Activation of pancreatic-duct-derived progenitor cells during pancreas regeneration in adult rats. *Journal of Cell Science*. 2010;123(Pt 16):2792–2802. DOI: <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.065268>

37. Bonner-Weir S, Li WC, Ouziel-Yahalom L, Guo L, Weir GC, Sharma A. Beta-cell growth and regeneration: replication is only part of the story. *Diabetes*. 2010;59(10):2340–2348. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db10-0084>
38. Gianani R. Beta cell regeneration in human pancreas. *Seminars in Immunopathology*. 2011;33(1):23–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-010-0235-7>
39. Collombat P, Xu X, Ravassard P, Sosa-Pineda B, Dussaud S, Billestrup N, et al. The ectopic expression of Pax4 in the mouse pancreas converts progenitor cells into alpha and subsequently beta cells. *Cell*. 2009;138(3):449–462. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2009.05.035>
40. Thorel F, Nepote V, Avril I, Kohno K, Desgraz R, Chera S, et al. Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss. *Nature*. 2010;464(7292):1149–1154. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08894>
41. Saisho Y, Manesso E, Butler AE, Galasso R, Kavanagh K, Flynn M, et al. Ongoing beta-cell turnover in adult nonhuman primates is not adaptively increased in streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes*. 2011;60(3):848–856. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db09-1368>
42. Klymiuk N, Aigner B, Brem G, Wolf E. Genetic modification of pigs as organ donors for xenotransplantation. *Molecular Reproduction and Development*. 2010;77(3):209–221. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mrd.21127>
43. Galili U, Shohet SB, Kobrin E, Stults CL, Macher BA. Man, apes, and Old World monkeys differ from other mammals in the expression of alpha-galactosyl epitopes on nucleated cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1988;263(33):17755–17762.
44. Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature Medicine*. 1997;3(3):282–286.
45. Wilson CA, Wong S, Muller J, Davidson CE, Rose TM, Burd P. Type C Retrovirus Released from Porcine Primary Peripheral Blood Mononuclear Cells Infects Human Cells. *Journal of Virology*. 1998;72(4):3082–3087.
46. van der Laan LJW, Lockey C, Griffith BC, Frasier FS, Wilson CA, Onions DE, et al. Infection by porcine endogenous retrovirus after islet xenotransplantation in SCID mice. *Nature*. 2000;407(6800):90–94.
47. McKenzie IFC, Koulmanda M, Mandel TE, Sandrin MS. Cutting Edge: Pig Islet Xenografts Are Susceptible to “Anti-Pig” But Not Gala(1,3)Gal Antibody Plus Complement in Gal o/o Mice. *The Journal of Immunology*. 1998;161(10):5116–5119.
48. van der Windt DJ, Bottino R, Casu A, Campanile N, Smetanka C, He J, et al. Long-term controlled normoglycemia in diabetic non-human primates after transplantation with hCD46 transgenic porcine islets. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(12):2716–2726. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02850.x>
49. Klymiuk N, van Buerck L, Bahr A, Offers M, Kessler B, Wuenesch A, et al. Xenografted islet cell clusters from INSLEA29Y transgenic pigs rescue diabetes and prevent immune rejection in humanized mice. *Diabetes*. 2012;61(6):1527–1532. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db11-1325>
50. Ekser B, Ezzelarab M, Hara H, van der Windt DJ, Wijkstrom M, Bottino R, et al. Clinical xenotransplantation: the next medical revolution? *The Lancet*. 379(9816):672–683. DOI: [http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61091-X](http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61091-X)
51. Hering BJ, Wijkstrom M, Graham ML, Hardstedt M, Aasheim TC, Jie T, et al. Prolonged diabetes reversal after intraportal xenotransplantation of wild-type porcine islets in immunosuppressed nonhuman primates. *Nature Medicine*. 2006;12(3):301–303. DOI: http://dx.doi.org/http://www.nature.com/nm/journal/v12/n3/supinfo/nm1369_S1.html
52. Rayat GR, Rajotte RV, Ao Z, Korbitt GS. Microencapsulation of neonatal porcine islets: protection from human antibody/complement-mediated cytolysis in vitro and long-term reversal of diabetes in nude mice. *Transplantation*. 2000;69(6):1084–1090.
53. Dufrane D, Goebbels RM, Gianello P. Alginate macroencapsulation of pig islets allows correction of streptozotocin-induced diabetes in primates up to 6 months without immunosuppression. *Transplantation*. 2010;90(10):1054–1062. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181f6e267>
54. Elliott RB, Escobar L, Tan PL, Muzain M, Zwain S, Buchanan C. Live encapsulated porcine islets from a type 1 diabetic patient 9.5 yr after xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2007;14(2):157–161. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3089.2007.00384.x>
55. Sun Y, Ma X, Zhou D, Vacek I, Sun AM. Normalization of diabetes in spontaneously diabetic cynomolgus monkeys by xenografts of microencapsulated porcine islets without immunosuppression. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;98(6):1417–1422. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI118929>
56. Takeuchi Y, Fishman J. Long life with or without PERV. *Xenotransplantation*. 2010;17(6):429–430. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3089.2010.00614.x>
57. Langford GA, Galbraith D, Whittam AJ, McEwan P, Fernandez-Suarez XM, Black J, et al. In vivo analysis of porcine endogenous retrovirus expression in transgenic pigs. *Transplantation*. 2001;72(12):1996–2000.
58. Elliott RB, Escobar L, Garkavenko O, et al. No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of encapsulated porcine islet xenografts. *Cell transplantation*. 2000;9(6):895–901.
59. Tacke SJ, Bodusch K, Berg A, Denner J. Sensitive and specific immunological detection methods for porcine endogenous retroviruses applicable to experimental and clinical xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2001;8(2):125–135. DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3089.2001.00080.x-i1>
60. Soria B, Roche E, Berná G, León-Quinto T, Reig JA, Martín F. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes*. 2000;49(2):157–162. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.49.2.157>
61. Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science*. 2001;292(5520):1389–1394. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1058866>
62. D'Amour KA, Agulnick AD, Eliazar S, Kelly OG, Kroon E, Baetge EE. Efficient differentiation of human embryonic stem cells to definitive endoderm. *Nature Biotechnology*. 2005;23(12):1534–1541. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1163>
63. D'Amour KA, Bang AG, Eliazar S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nature Biotechnology*. 2006;24(11):1392–1401. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1259>
64. Jiang J, Au M, Lu K, Eshpeter A, Korbitt G, Fisk G, et al. Generation of insulin-producing islet-like clusters from human embryonic stem cells. *Stem Cells*. 2007;25(8):1940–1953. DOI: <http://dx.doi.org/10.1634/stemcells.2006-0761>
65. Jiang W, Shi Y, Zhao D, Chen S, Yong J, Zhang J, et al. In vitro derivation of functional insulin-producing cells from human em-

- bryonic stem cells. *Cell Research*. 2007;17(4):333–344. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2007.28>
66. Chen S, Borowiak M, Fox JL, Maehr R, Osafune K, Davidow L, et al. A small molecule that directs differentiation of human ESCs into the pancreatic lineage. *Nature Chemical Biology*. 2009;5(4):258–265. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nchembio.154>
 67. Kroon E, Martinson LA, Kadota K, Bang AG, Kelly OG, Eliazar S, et al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nature Biotechnology*. 2008;26(4):443–452. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1393>
 68. Schulz TC, Young HY, Agulnick AD, et al. (2012) A scalable system for production of functional pancreatic progenitors from human embryonic stem cells. *PloS one* 7:e37004.
 69. Kelly OG, Chan MY, Martinson LA, Kadota K, Ostertag TM, Ross KG, et al. Cell-surface markers for the isolation of pancreatic cell types derived from human embryonic stem cells. *Nature Biotechnology*. 2011;29(8):750–756. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.1931>
 70. Jiang W, Sui X, Zhang D, Liu M, Ding M, Shi Y, et al. CD24: a novel surface marker for PDX1-positive pancreatic progenitors derived from human embryonic stem cells. *Stem Cells*. 2011;29(4):609–617. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/stem.608>
 71. Ben-David U, Gan QF, Golan-Lev T, Arora P, Yanuka O, Oren YS, et al. Selective elimination of human pluripotent stem cells by an oleate synthesis inhibitor discovered in a high-throughput screen. *Cell Stem Cell*. 2013;12(2):167–179. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2012.11.015>
 72. Osafune K, Caron L, Borowiak M, Martinez RJ, Fitzgerald CS, Sato Y, et al. Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines. *Nature Biotechnology*. 2008;26(3):313–315. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1383>
 73. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663–676. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
 74. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5):861–872. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>
 75. Stadtfeld M, Hochedlinger K. Induced pluripotency: history, mechanisms, and applications. *Genes and Development*. 2010;24(20):2239–2263. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.1963910>
 76. Wu SM, Hochedlinger K. Harnessing the potential of induced pluripotent stem cells for regenerative medicine. *Nature Cell Biology*. 2011;13(5):497–505. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb0511-497>
 77. Tateishi K, He J, Taranova O, Liang G, D'Alessio AC, Zhang Y. Generation of insulin-secreting islet-like clusters from human skin fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(46):31601–31607. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M806597200>
 78. Zhang D, Jiang W, Liu M, Sui X, Yin X, Chen S, et al. Highly efficient differentiation of human ES cells and iPS cells into mature pancreatic insulin-producing cells. *Cell Research*. 2009;19(4):429–438. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2009.28>
 79. Alipio Z, Liao W, Roemer EJ, Waner M, Fink LM, Ward DC, et al. Reversal of hyperglycemia in diabetic mouse models using induced-pluripotent stem (iPS)-derived pancreatic beta-like cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(30):13426–13431. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1007884107>
 80. Thatava T, Nelson TJ, Edukulla R, Sakuma T, Ohmine S, Tonne JM, et al. Indolactam V/GLP-1-mediated differentiation of human iPS cells into glucose-responsive insulin-secreting progeny. *Gene Therapy*. 2011;18(3):283–293. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/gt.2010.145>
 81. Maehr R, Chen S, Snitow M, Ludwig T, Yagasaki L, Goland R, et al. Generation of pluripotent stem cells from patients with type 1 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(37):15768–15773. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0906894106>
 82. Bar-Nur O, Russ HA, Efrat S, Benvenisty N. Epigenetic memory and preferential lineage-specific differentiation in induced pluripotent stem cells derived from human pancreatic islet beta cells. *Cell Stem Cell*. 2011;9(1):17–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2011.06.007>
 83. Polo JM, Liu S, Figueroa ME, Kulalert W, Eminli S, Tan KY, et al. Cell type of origin influences the molecular and functional properties of mouse induced pluripotent stem cells. *Nature Biotechnology*. 2010;28(8):848–855. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.1667>
 84. Okano H, Nakamura M, Yoshida K, Okada Y, Tsuji O, Nori S, et al. Steps toward safe cell therapy using induced pluripotent stem cells. *Circulation Research*. 2013;112(3):523–533. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.256149>
 85. Ichida JK, Blanchard J, Lam K, Son EY, Chung JE, Egli D, et al. A small-molecule inhibitor of tgfbeta signaling replaces sox2 in reprogramming by inducing nanog. *Cell Stem Cell*. 2009;5(5):491–503. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2009.09.012>
 86. Zhu S, Li W, Zhou H, Wei W, Ambasudhan R, Lin T, et al. Reprogramming of human primary somatic cells by OCT4 and chemical compounds. *Cell Stem Cell*. 2010;7(6):651–655. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2010.11.015>

Пеллегрини С. (Pellegrini S.)

Исследовательский институт сахарного диабета, госпиталь Сан-Раффаэле, Милан, Италия, Университет Инсубрия, Варезе, Италия
(Diabetes Research Institute, Ospedale San Raffaele, Milano, Italy, Università degli Studi dell'Insubria, Varese, Italy)

Сорди В. (Sordi V.)

Исследовательский институт сахарного диабета, госпиталь Сан-Раффаэле, Милан, Италия
(Diabetes Research Institute, Ospedale San Raffaele, Milano, Italy)

Пьемонти Л. (Piemonti L.)

Исследовательский институт сахарного диабета, госпиталь Сан-Раффаэле, Милан, Италия
(Diabetes Research Institute, Ospedale San Raffaele, Milano, Italy)

E-mail: piemonti.lorenzo@hsr.it

Динамика основных эпидемиологических показателей сахарного диабета 1 типа у детей и подростков в Российской Федерации (2001–2011 гг.)

Ширяева Т.Ю., Андрианова Е.А., Сунцов Ю.И.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Цель. Изучить динамику основных эпидемиологических показателей сахарного диабета 1 типа (СД1) у детей и подростков в РФ за 2001–2011 гг.

Материалы и методы. Проведена оценка основных эпидемиологических показателей (распространенности, заболеваемости и смертности) СД1 у детей и подростков в России и отдельно в федеральных округах (ФО) в динамике с 2001 по 2011 гг. на основании разработанных в Институте детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ анкет и данных Государственного регистра СД.

Результаты. На 01.01.2012 г. в России зарегистрировано 18 392 ребенка в возрасте от 0 до 14 лет и 8934 подростка с СД1. Число новых случаев в 2011 г. составило 3407 среди детей и 1276 среди подростков. В среднем по РФ распространенность СД1 у детей на 01.01.2012 г. составила 72,8; заболеваемость — 12,43 (3,39–14,06); смертность — 0,07 (0–0,26) на 100 тыс. детского населения (д.н.). Показатели роста заболеваемости с 2001 по 2011 гг.: темп роста — 130%; темп прироста — 30% за 11-летний период наблюдения, ежегодно в среднем — 2,82%. Согласно прогнозу, уровень заболеваемости СД1 у детей через 5 лет (к 2016 г.) достигнет 13,61 на 100 тыс. д.н. Наибольшая заболеваемость зарегистрирована в Уральском ФО (17,43 на 100 тыс. д.н.) по сравнению с предшествующими годами наблюдения, когда максимальный уровень был в Северо-Западном ФО (15,42 на 01.01.2010). У подростков на 01.01.2012 г. показатель заболеваемости — 15,26 на 100 тыс. подросткового населения (п.н.), распространенности — 92,6 на 100 тыс. п.н. Показатели роста заболеваемости с 2004 по 2011 гг.: темп роста — 105,5%; темп прироста — 10,5% за 6-летний период наблюдения, ежегодно в среднем — 0,97%.

Заключение. Результаты проведенного 10-летнего наблюдения свидетельствуют, что основные тенденции в динамике эпидемиологических показателей СД1 у детей в РФ сравнимы со средними показателями в мире.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа; дети и подростки; эпидемиология; заболеваемость; распространенность; смертность

Type 1 diabetes mellitus in children and adolescents of Russian Federation: key epidemiology trends

Shiryaeva T.Yu., Andrianova E.A., Suntsov Yu.I.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aims. To evaluate key epidemiology trends for type 1 diabetes mellitus (T1DM) in children and adolescents of Russian Federation during 2001–2011 yy.

Materials and Methods. Dynamics of incidence, prevalence and mortality from T1DM were assessed for national population and, separately, for all federal regions over the 2001–2011 yy. based on the questionnaires developed in the Institute of Paediatric Endocrinology (Endocrinology Research Centre) and data from the State Register of Diabetes Mellitus.

Results. 18,392 children aged 0 to 14 years and 8934 adolescents with T1DM were registered in Russian Federation by 01.01.2012. T1DM incidence in 2011 was estimated at 3407 among children and 1276 among adolescents. Mean T1DM prevalence across the Federation reached 72.8, incidence 12.43 (3.39–14.06) and mortality 0.07 (0.0–0.26) per 100,000 of relevant population (r.p.). Incidence rate for 2001–2011 indicates a 30% increase for past 11 years with average annual increase of 2.82%. According to the prognosis developed from these data, in 5 years T1DM incidence among children will reach 13.61 per 100,000 of r.p. Highest incidence was registered in Ural Federal Region (17.43 per 100,000 of r.p.) that assumed this position from North-Western federal region with 15.42 per 100,000 of r.p. as of 01.01.2010). T1DM incidence in adolescents is estimated at 15.26 per 100,000 r.p. with prevalence of 92.6 per 100,000 r.p. Incidence rate increased by 10.5% during past 6 years with average annual increase of 0.97%.

Conclusion. This survey indicates that key epidemiological trends for T1DM in children and adolescents of Russian Federation correspond to average world parameters.

Keywords: diabetes mellitus type 1; children; adolescents; epidemiology; incidence; prevalence; mortality

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-813>

Увеличение заболеваемости сахарным диабетом 1 типа (СД1) среди детей и подростков за последние несколько десятилетий подтверждено многими эпидемиологическими исследованиями в разных странах. По данным IDF [1], на начало 2012 г. в мире зарегистрировано 490,1 тыс. детей с СД1; число впервые выявленных случаев – 77 800. Ежегодный прирост заболеваемости составил 3%. Максимальная распространенность СД1 в мире ожидается в Европейском регионе (EUR), странах Юго-Восточной Азии (SEA) и Северной Америке (NA); минимальная – в Африканском (AFR) и Западном Тихоокеанском регионах (WP). Тем не менее длительные проспективные 20-летние наблюдения за заболеваемостью СД1 не дают возможности ответить на вопрос, ожидается ли в дальнейшем ее монотонное нарастание и насколько вероятно пиковое повышение [2]. Аналогичные процессы происходят и в российской детской популяции, отличаясь значительной вариабельностью в зависимости от территории проживания.

Материалы и методы

Проведена оценка основных эпидемиологических показателей [3] (распространенности, заболеваемости и смертности) СД1 у детей в России и отдельно в Федеральных округах (ФО) в динамике с 2001 по 2011 гг. на основании разработанных в Институте детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ анкет. Анкеты ежегодно, с 2001 г., направляются в Департаменты здравоохранения субъектов РФ и включают в себя вопросы по количеству, возрастному и половому составу детей с СД1 на конец отчетного года и впервые выявленных в отчетном году случаях. Полученная информация сверяется с данными Государственного Регистра СД (ГРСД) [4, 5], который является вторым источником информации. Эпидемиологические показатели рассчитываются на 100 тыс. детского населения (д.н.), 95% доверительный интервал рассчитывается с использованием стандартного распределения и распределения Пуассона при количестве заболевших менее 100 человек. Показатели заболеваемости стандартизованы по возрасту и полу методом прямой стандартизации. Для анализа тренда заболеваемости за 2001–2011 гг., рассчитаны следующие показатели: 1) абсолютный прирост/убыль, характеризующий изменение явления за интервал времени; 2) темп роста/снижения как соотношение в процентах последующего и предыдущего уровней; 3) темп прироста – процент увеличения или уменьшения уровня явления (вычисляется путем вычитания из показателя темпа роста 100) [6].

Информация о заболеваемости и распространенности СД1 у подростков получена из информационной базы ГРСД с 2004 г.

Результаты

На 01.01.2012 г. в России зарегистрировано 18 392 ребенка и 8934 подростка с СД1, из них – 3407 новых случаев среди детей и 1276 среди подростков.



Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости и распространенности СД1 у детей в Российской Федерации.

Средний показатель заболеваемости у детей по РФ на 01.01.2012 г. – 12,43 на 100 тыс. д.н. Стандартизованный по возрасту и полу показатель заболеваемости – 12,03 на 100 тыс. д.н. Средний показатель распространенности – 72,8 на 100 тыс. д.н. Средний показатель смертности – 0,07 на 100 тыс. д.н.

За 10-летний период наблюдения (2001–2011 гг.) по данным анкетирования и ГРСД выявлено 27 815 новых случаев СД1 в детской популяции от 0 до 15 лет, средний показатель заболеваемости у детей в РФ составил 11,08 (СИ 95% 9,72–12,43) на 100 тыс. д.н. Средний годовой темп прироста заболеваемости СД1 у детей по РФ составил 2,82 %. Динамика показателя заболеваемости в 2001–2011 гг. и 5-летний прогноз роста заболеваемости в детской популяции на территории РФ, полученный методом линейной аппроксимации, представлены на рис. 1. Максимальный прирост заболеваемости отмечался в 2004 г. и составил 18,7%, абсолютный показатель 1% прироста был практически неизменным на протяжении всего периода наблюдения, что указывает на стабильность характеристики показателя динамического ряда (рис. 2). При сравнении показателей заболеваемо-



Рис. 2. Темпы прироста заболеваемости СД1 у детей в РФ (2001–2011 гг.).

Таблица 1

Общее число детей с СД1 и число новых случаев в РФ в 2001–2011 гг. (по данным анкетирования)

Федеральные округа	Год	Общее число детей (0–14 лет) с СД1 (n)										
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
ЦФО		2421	4449	4136	3973	3822	3928	4046	4167	4292	4556	4743
УФО		926	1504	1295	1040	1381	1367	1460	1504	1549	1730	1912
ПФО		2010	2899	3068	2861	3186	3350	3451	3555	3661	3906	4023
СЗФО		1251	1935	1812	1570	1669	1592	1640	1689	1740	1927	1984
ЮФО		1451	1860	2077	1741	2043	1696	1611	1659	1709	1895	1952
СКФО		–	–	–	–	–	–	–	0	0	521	567
СФО		1227	1388	1820	1323	1556	1881	2013	2073	2136	2335	2513
ДФО		207	270	482	157	498	427	469	483	498	648	698
РФ		9493	14305	14690	12665	14155	14241	14690	15131	15585	17519	18392
Федеральные округа	Год	Число новых случаев СД1 (n)										
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
ЦФО		390	745	709	685	715	700	721	743	888	774	849
УФО		133	199	209	184	229	279	296	313	250	243	327
ПФО		323	475	474	480	559	490	505	520	611	542	598
СЗФО		231	291	325	159	291	246	253	261	537	575	637
ЮФО		258	325	364	223	334	309	306	314	345	205	287
СКФО		–	–	–	–	–	–	–	–	–	117	147
СФО		219	200	302	227	289	275	292	309	377	376	399
ДФО		37	52	92	26	116	93	99	104	125	146	163
РФ		1591	2287	2475	1984	2533	2392	2471	2564	3133	2978	3407

сти за следующие друг за другом 5-летние периоды – 2001–2005 и 2006–2011 гг. – выявлено увеличение числа новых случаев СД1 у детей во втором 5-лети и, как следствие, увеличение среднего показателя заболеваемости на 25%. Таким образом, при среднем годовом темпе прироста заболеваемости 2,82%, рассчитанном за 10-летний период наблюдения, прирост заболеваемости был более выражен в последние 5 лет [7, 8]. Данные об общем числе детей с СД1 и впервые выявленных случаях за период с 2001 по 2011 гг. представлены в табл. 1.

В подростковой группе населения за период наблюдения с 2004 по 2011 гг. средний показатель заболеваемости по РФ составил 13,53 (ДИ 95% 10,85–16,20) на 100 тыс. подросткового населения, и был близким по значению к показателю группы детей 10–14 лет. Средний годовой темп прироста заболеваемости СД1 у подростков по РФ был 0,97%. Динамика показателей заболеваемости и распространенности СД1 у подрост-

ков в 2004–2011 гг. представлено на рис. 3. Максимальный прирост заболеваемости отмечался в 2011 г. и составил 6,7%.

Несмотря на то, что в целом по РФ среднегодовой темп прироста заболеваемости СД1 у детей был близок к большинству европейских стран – 3%. Этот показатель имел значительную вариабельность между ФО РФ. В связи с этим, особый интерес представляет анализ эпидемиологических показателей в каждом из округов РФ [9].

Центральный ФО (ЦФО)

Уровни заболеваемости в ЦФО близки к средним общероссийским на протяжении всего периода наблюдения. Средний показатель заболеваемости по ЦФО – 12,18 на 100 тыс. д.н. Стандартизованный по возрасту и полу показатель заболеваемости – 12,5 на 100 тыс. д.н. Средний годовой темп прироста заболеваемости за 10 лет – 0,83%, имеет монотонный характер, несмотря на наличие

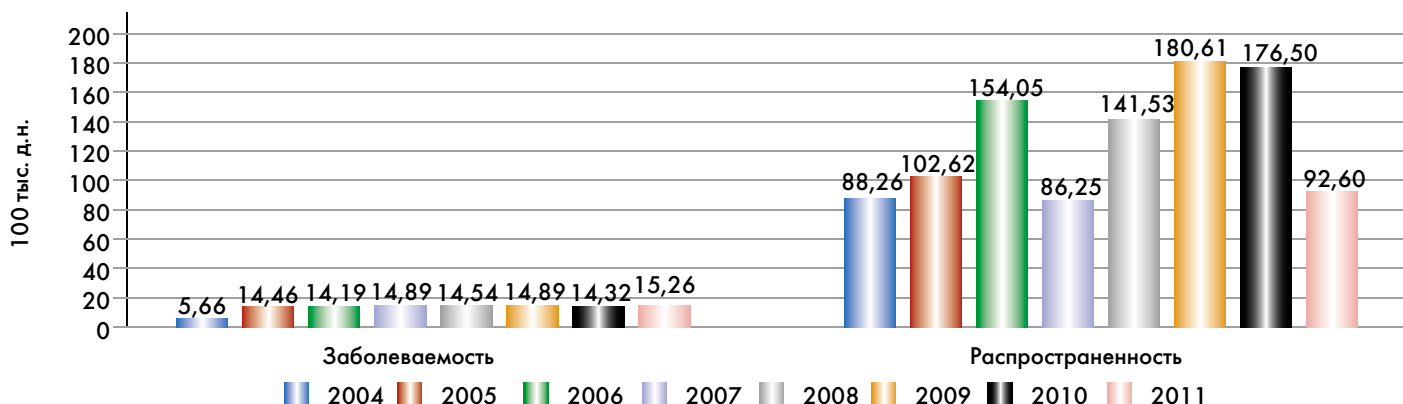


Рис. 3. Динамика показателей заболеваемости и распространенности СД1 у подростков в РФ в 2004–2011 гг. (по данным ГРСД).

в округе регионов с достаточно высокой заболеваемостью (Москва, Московская область, Владимирская область, Калужская область). Средний показатель распространенности — 72,41 на 100 тыс. д.н. Смертность — 0,06 на 100 тыс. д.н. На рис. 4 представлены показатели заболеваемости в отдельных регионах ЦФО.

Северо-Западный ФО (СЗФО)

В целом, в СЗФО на протяжении 8 лет 10-летнего периода наблюдения регистрировались наивысшие по России показатели заболеваемости. Средний показатель заболеваемости по СЗФО — 14,25 на 100 тыс.д.н. Стандартизованный по возрасту и полу показатель заболеваемости — 13,07 на 100 тыс.д.н. Средний годовой темп прироста заболеваемости за 10 лет — 1,01%. Средний показатель распространенности — 76,83 на 100 тыс. д.н. Смертность — 0 на 1100 тыс. д.н. На рис. 5 представлены показатели заболеваемости в отдельных регионах СЗФО. Обращает на себя внимание неизменно высокий уровень заболеваемости в Архангельской, Псковской, Калининградской областях, Республике Карелия и Санкт-Петербурге.

Приволжский ФО (ПФО)

Уровни заболеваемости в ПФО были близки к средним общероссийским и ЦФО в течение 7-летнего периода наблюдения, начиная с 2008 г. уровень заболеваемости превышает средний общероссийский со средним приростом 7,6% в последние 4 года. Средний показатель заболеваемости по ПФО — 13,84 на 100 тыс. д.н. Стандартизованный по возрасту и полу показатель заболеваемости — 13,5 на 100 тыс. д.н. Средний годовой темп прироста заболеваемости за 10 лет — 5,43%. Средний показатель распространенности — 63,33 на 100 тыс.д.н. Смертность — 0,06 на 100 тыс. д.н. В целом, за период наблюдения 2001–2011 гг. заболеваемость СД1 у детей в ПФО имеет стойкую, без выраженных пиков подъема (спада), тенденцию к росту. На рис. 6 представлены показатели заболеваемости в отдельных регионах ПФО. Максимальный уровень заболеваемости фиксируется в Нижегородской и Кировской областях, Республике Башкортостан.

Уральский ФО (УФО)

Уровни заболеваемости в УФО выше средних общероссийских на протяжении всего периода наблюдения. Средний показатель заболеваемости по УФО — 17,43 на 100 тыс. д.н. Стандартизованный по возрасту и полу показатель заболеваемости — 16,5 на 100 тыс. д.н. Средний годовой темп прироста заболеваемости за 10 лет — 7,51%. Средний показатель распространенности — 63,13 на 100 тыс. д.н. Смертность — 0 на 100 тыс. д.н. В целом, за период наблюдения 2001–2011 гг. заболеваемость СД1 у детей имеет стойкую тенденцию к росту. С 2008 г. заболеваемость в УФО является максимальной в РФ. На рис. 7 представлены показатели заболеваемости в отдельных регионах УФО. Высокие уровни заболеваемости стабильно регистрируются в Челябинской, Тюменской и Свердловской областях.

Южный ФО и Северо-Кавказский ФО (ЮФО и СКФО)

С 2010 г. введено административное деление на Южный и Северо-Кавказский ФО. Средний показатель заболеваемости по округу за 2001–2009 гг. составил 8,24 на 100 тыс. д.н., ниже общероссийского. Стандартизованный по возрасту и полу показатель заболеваемости — 8,5 на 100 тыс. Средний годовой темп спада заболеваемости за 8 лет — 0,62%. Средний показатель распространенности — 46,72 на 100 тыс. д.н. Смертность — 0,05 на 100 тыс. д.н. За 8-летний период наблюдения отмечался постоянный спад заболеваемости, средний годовой темп спада заболеваемости равен 0,62%. Начиная с 2010 г. регистрируемая заболеваемость в ЮФО по-прежнему оставалась ниже общероссийского показателя и составила 9,6 на 100 тыс. д.н. с ежегодным приростом менее 1%. В СКФО, напротив, отмечена тенденция к росту показателя заболеваемости, обусловленная особенностями территориального деления: в состав округа вошел Ставропольский край с достаточно высоким уровнем заболеваемости СД1. Показатели заболеваемости в отдельных регионах ЮФО и СКФО представлены на рис. 8.

Сибирский ФО (СФО)

Средний показатель заболеваемости по округу за 2001–2011 гг. составил 7,7 на 100 тыс. д.н. ниже общероссийского. Стандартизованный по возрасту и полу показатель заболеваемости — 7,44 на 100 тыс. д.н. Средний годовой темп прироста заболеваемости за 10 лет — 9,74%. Средний показатель распространенности — 44,59 на 100 тыс. д.н. Смертность — 0,1 на 100 тыс. д.н. За период 2001–2011 гг. для заболеваемости СД1 у детей в СФО характерна волнообразность, с периодом «подъема — спада» в 3 года. В последние 2 года отмечен ее постоянный рост в Омской, Кемеровской и Новосибирской областях. Показатели заболеваемости в отдельных регионах СФО представлены на рис. 9.

Дальневосточный ФО (ДФО)

Средний показатель заболеваемости по округу за 2001–2011 гг. составил 8,71, ниже общероссийского. Стандартизованный по возрасту и полу показатель заболеваемости — 6,63 на 100 тыс. д.н. Средний годовой темп прироста заболеваемости за 10 лет — 6,87%. Средний показатель распространенности — 43,82 на 100 тыс. д.н. Смертность — 0 на 100 тыс. д.н. Для заболеваемости СД1 у детей в ДФО так же, как и в СФО, характерна волнообразность. На рис. 10 представлены показатели заболеваемости в отдельных регионах ДФО.

Заболеваемость в возрастных группах в среднем по РФ представлена следующим образом: 10–14 лет — 13,6 (95%ДИ: 11,9–15,28) по сравнению с группами 0–4 года — 6,4 (95%ДИ: 4,97–7,72) и 5–9 лет — 11,2 (95%ДИ: 8,59–13,7) на 100 тыс. д.н. В то же время в возрастной группе 5–9 лет отмечается максимальный средний прирост за весь период наблюдения — 10,3%. В возрастной группе 0–4 года — 8,15%. Средний прирост в возрастной группе 10–14 лет составил 4,7%.

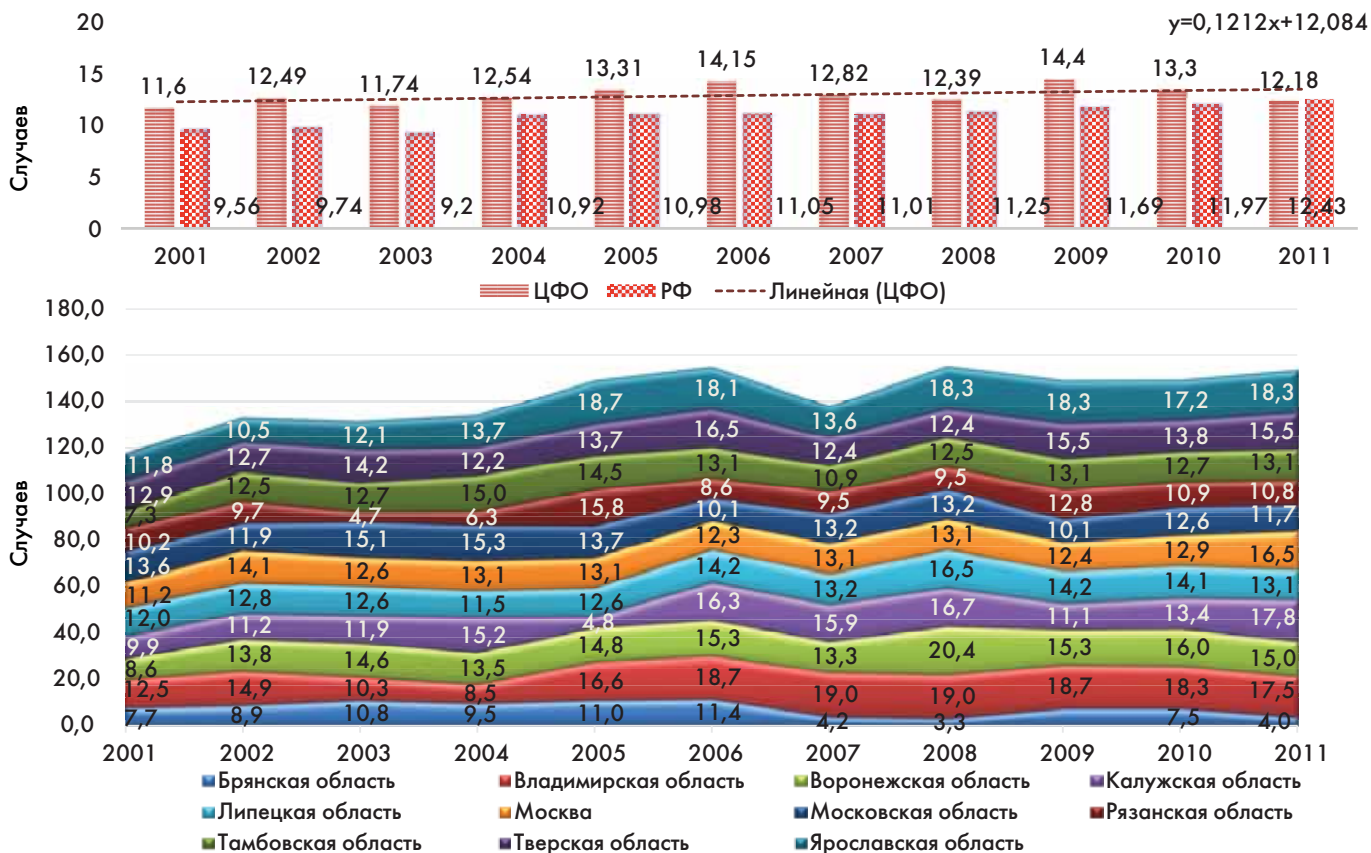


Рис. 4. Динамика заболеваемости СД1 у детей в ЦФО по сравнению с показателями по РФ (на 100 тыс. д.н.).

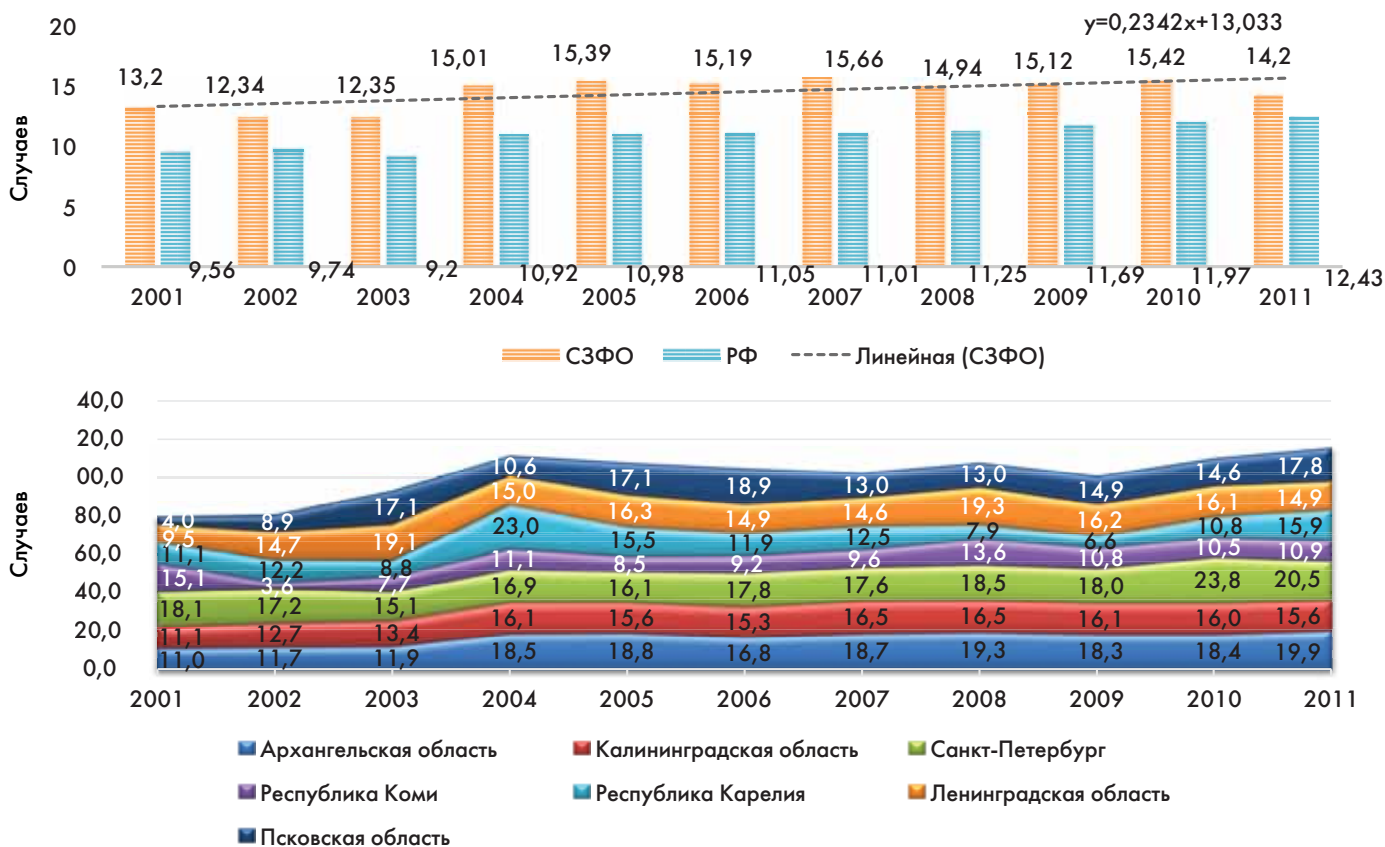


Рис. 5. Динамика заболеваемости СД1 у детей в СЗФО по сравнению с показателями по РФ (на 100 тыс. д.н.).

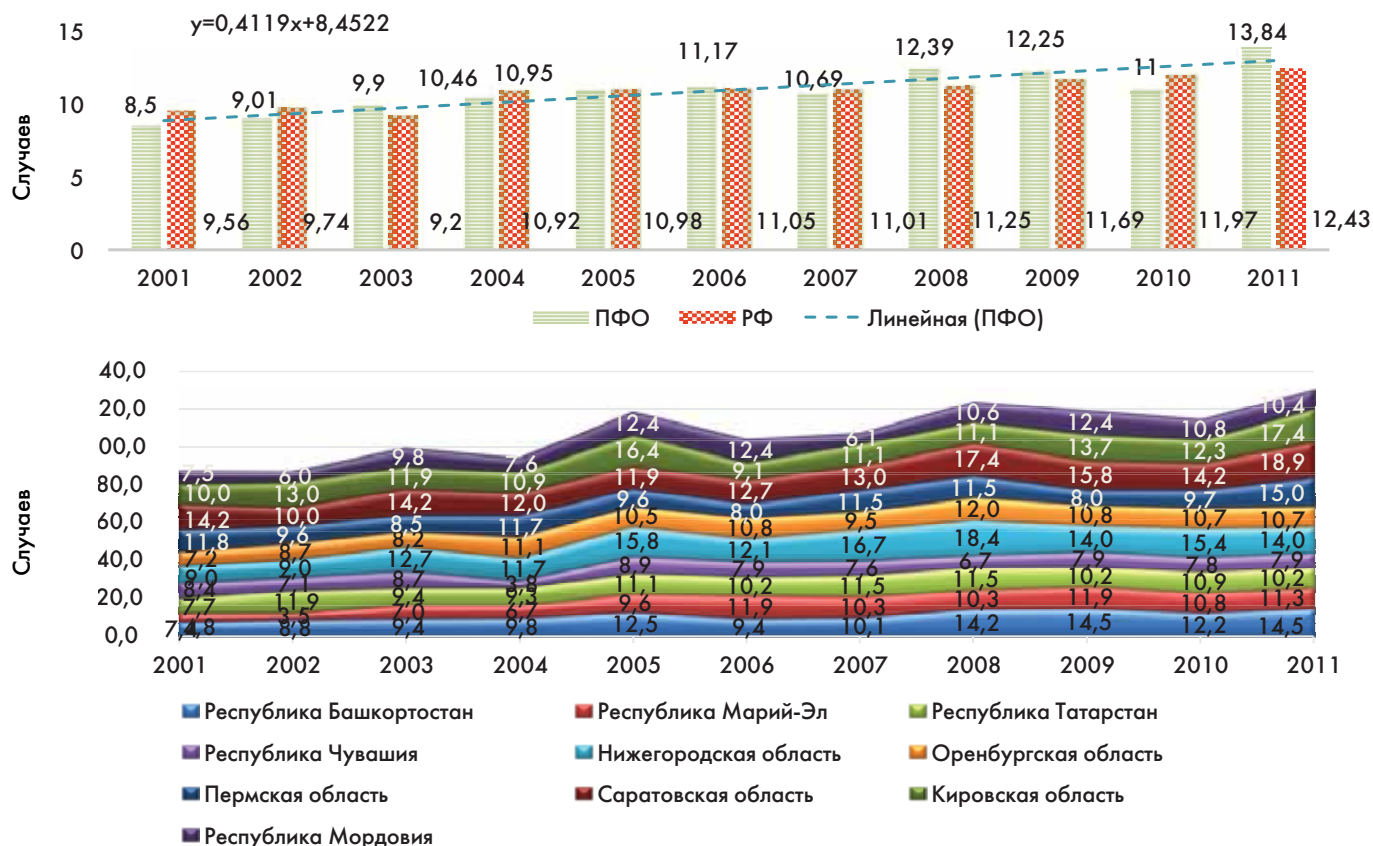


Рис. 6. Динамика заболеваемости СД1 у детей в ПФО по сравнению с показателями по РФ (на 100 тыс. д.н.).

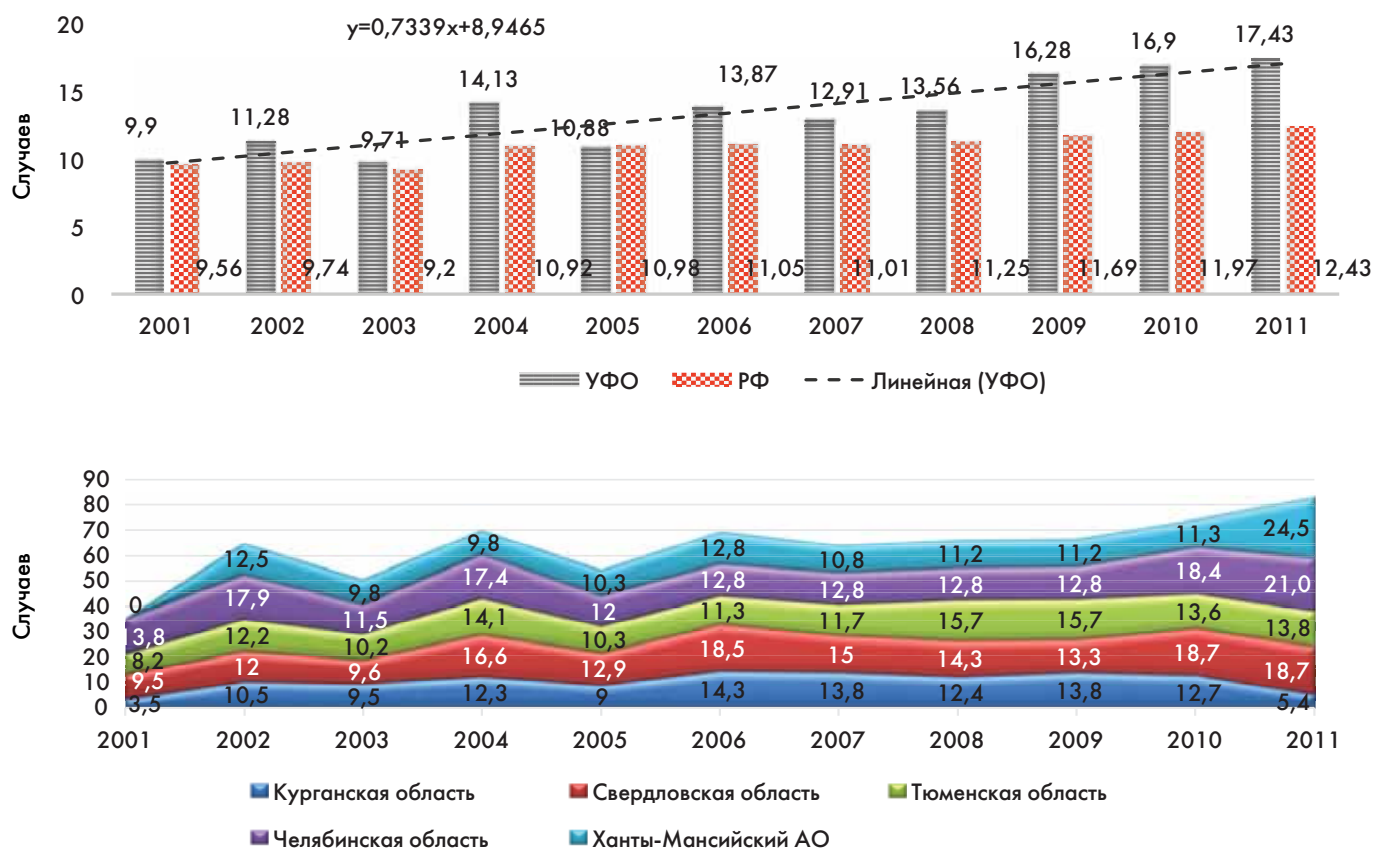


Рис. 7. Динамика заболеваемости СД1 у детей в УФО по сравнению с показателями по РФ (на 100 тыс. д.н.).

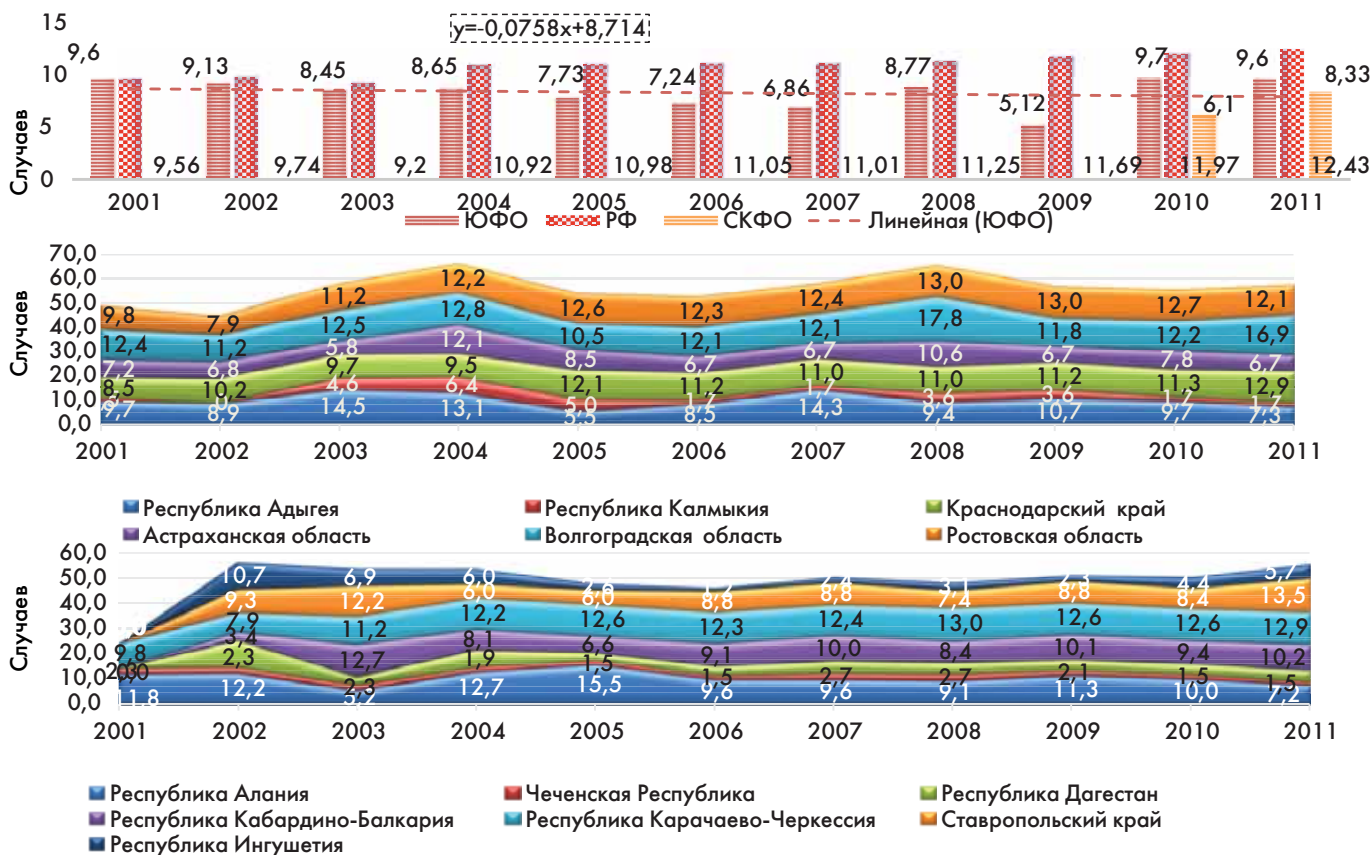


Рис. 8. Динамика заболеваемости СД1 у детей в ЮФО и СКФО по сравнению с показателями по РФ (на 100 тыс. д.н.).

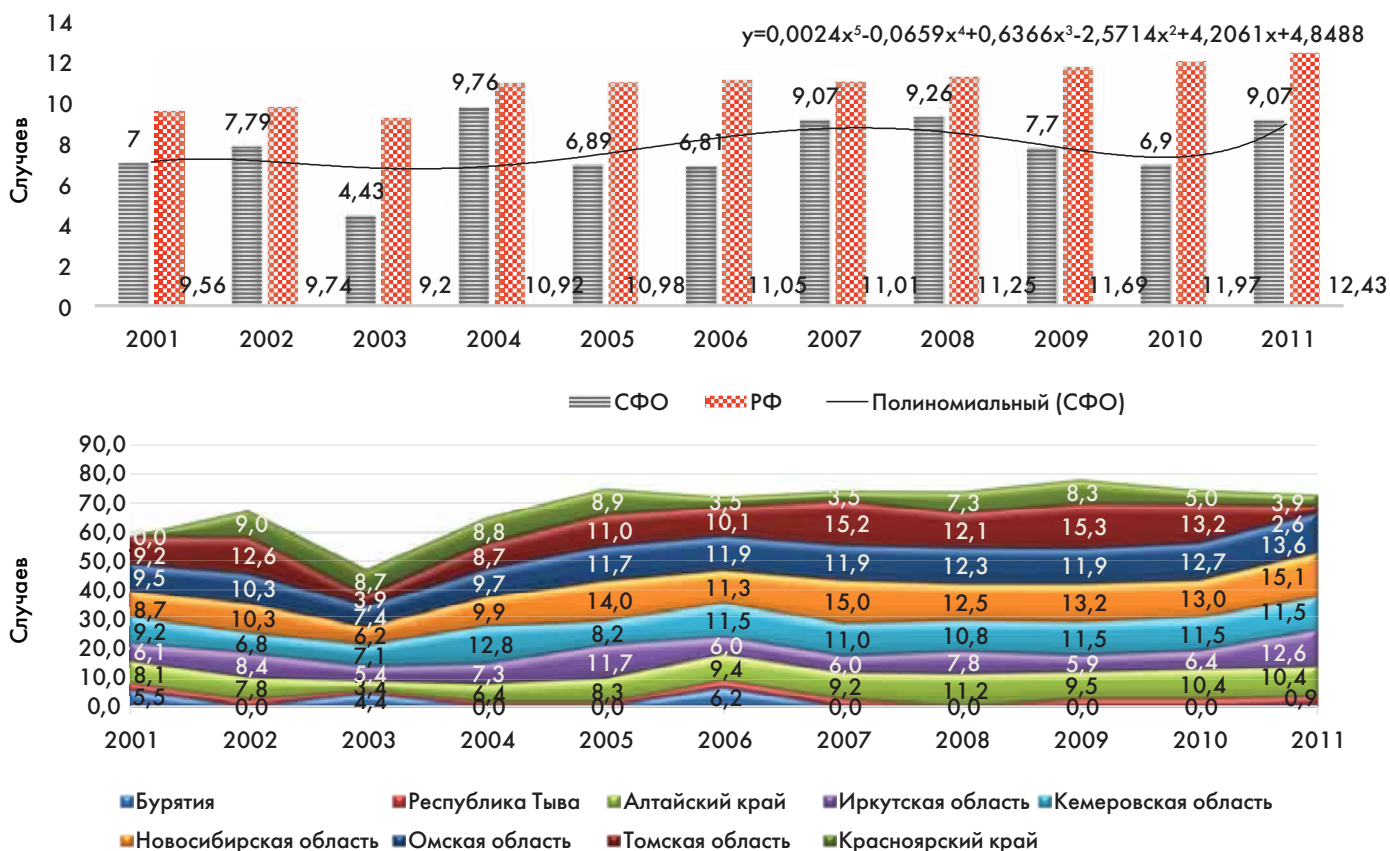


Рис. 9. Динамика заболеваемости СД1 у детей в СФО по сравнению с показателями по РФ (на 100 тыс. д.н.).

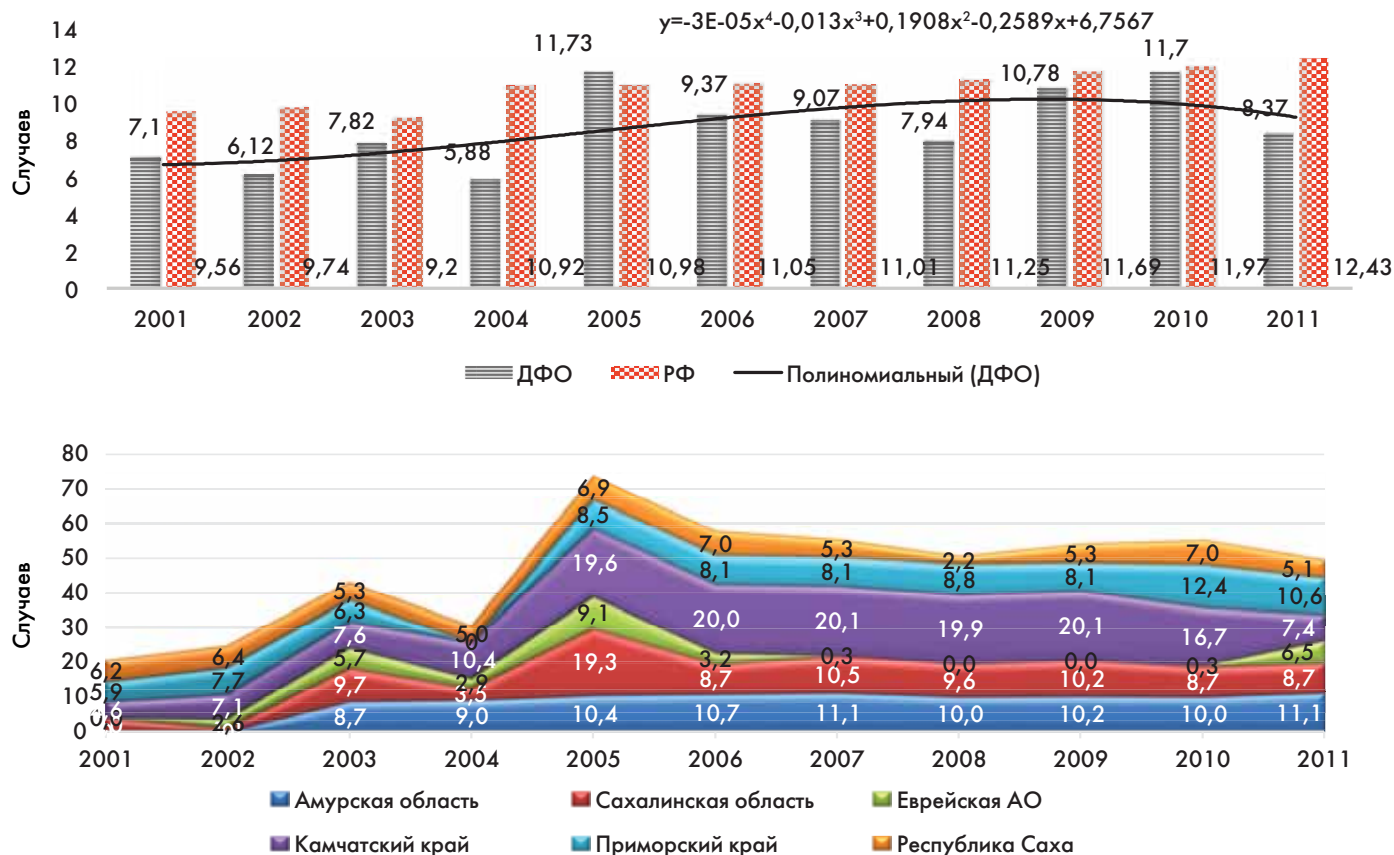


Рис. 10. Динамика заболеваемости СД1 у детей в ДФО по сравнению с показателями по РФ (на 100 тыс. д.н.).

Таким образом, как в целом по России, так и отдельно по ФО отмечается стойкий рост заболеваемости в детской популяции, в среднем на 2,82% ежегодно. Значительные различия в уровне заболеваемости и распространенности постоянно отмечаются между ФО, расположенными в различных географических областях РФ, в пределах России имеет место «градиент Север–Юг». На протяжении практически всего периода наблюдения заболеваемость была на максимальном уровне в СЗФО РФ, однако в 2008 г. максимум зафиксирован в УФО. Показатели заболеваемости в ЦФО и ПФО находятся на уровне, близком к среднему по РФ. Тенденция к снижению заболеваемости сохраняется в ЮФО. В УФО, СФО и ДФО наблюдается постоянный рост заболеваемости. Несмотря на то, что средний уровень заболеваемости в РФ ниже, чем в странах, лидирующих по этому показателю, в отдельных регионах Российской Федерации заболеваемость сравнима с некоторыми из стран Европы (Дания, Германия), Канадой, Новой Зеландией. Показатель заболеваемости в этих странах находится на уровне 20 на 100 тыс. д.н. Имеются ли какие-либо общие факторы, определяющие именно данный уровень заболеваемости, в регионах, столь по-разному географически расположенных, сказать в настоящий момент сложно. В России все они относятся к индустриально развитым, что может свидетельствовать о приоритетном влиянии факторов внешней среды на заболеваемость СД1.

Анализ заболеваемости в возрастных группах показал, что наибольшие показатели за весь период наблюдения, как и в большинстве стран, отмечены в возрастной

группе 10–14 по сравнению с группами 0–4 года и 5–9 лет, в то время как прирост заболеваемости выше в младших возрастных группах, что согласуется с данными последних европейских проспективных исследований [10, 11].

Особенности заболеваемости и распространенности СД1 среди подростков РФ за период наблюдения 2004–2011 гг., а именно: низкий темп прироста заболеваемости, резкое увеличение, а затем уменьшение показателя распространенности, связаны с «демографическим провалом» – 1991–1995 гг. Снижение рождаемости в эти годы привело к сокращению численности подросткового населения в 2005–2010 гг.

Обобщая результаты проведенного нами 10-летнего наблюдения, следует отметить, что основные тенденции в динамике эпидемиологических показателей СД1 у детей в РФ сравнимы со средними показателями в мире [12, 13, 14].

Выводы

1. Как в целом по России, так и отдельно по ФО отмечается стойкий рост заболеваемости в детской популяции, в среднем на 2,82% среди детей и 0,97% среди подростков ежегодно.
2. Значительные различия в уровне заболеваемости постоянно отмечаются между ФО, расположенными в различных географических областях РФ.
3. В пределах России на протяжении 10-летнего периода наблюдений сохраняется феномен «градиента

Север-Юг». В ЮФО и СКФО минимальные показатели заболеваемости.

4. Заболеваемость по-прежнему остается на высоком уровне в СЗФО РФ, однако с 2009 г. максимальные показатели отмечены в УФО. Показатели заболеваемости в ЦФО и ПФО находятся на уровне, близком к среднему по РФ. В СФО и ДФО кривая заболеваемости имеет волнообразный характер.
5. Анализ заболеваемости в возрастных группах показал, что наибольшие показатели за весь период

наблюдения, как и в большинстве стран, отмечены в возрастной группе 10–14 лет – 13,6 (95% ДИ: 11,9–15,28), однако среднегодовой прирост заболеваемости – наивысший в возрастной группе 5–9 лет – 10,3% и 0–4 года – 8,15%.

6. Для подростковой заболеваемости СД1 в РФ характерны абсолютные показатели, близкие к группе детей 10–14 лет, и низкие темпы прироста.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов в связи с написанием статьи.

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas 5th edition. 2012. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Gyurus EK, Patterson C, Soltesz G, Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology G. Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary – the rising trend continues (or peaks and highlands?). *Pediatric Diabetes*. 2012;13(1):21–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00826.x>
3. The epidemiology of diabetes mellitus. Manual for physicians. Ed by Dedov II. Moscow; 2003. p.36.
4. Dedov II, Suntsov Yul, Kudryakova SV. O Registre sakharnogo diabeta. *Problemy endokrinologii*. 1995;41(3):4–7.
5. Suntsov YI, Dedov II. Gosudarstvennyy registr bol'nykh sakharnym diabetom – osnovnaya informatsionnaya sistema dlya rascheta ekonomicheskikh zatrat gosudarstva na sakharnyy diabet i ikh prognozirovaniye. *Diabetes mellitus*. 2005;(2):2–5.
6. Zaytsev VM, Lifyandskiy VG, Marinkin VI. Prikladnaya meditsinskaya statistika. Uchebnoe posobie. Sankt-Peterburg: Foliant; 2003. P. 350–381.
7. Shcherbacheva LN, Shiryayeva TYu, Suntsov Yul, Kurayeva TL. Type 1 diabetes in children: Prevalence, morbidity and mortality in the Russian Federation. *Problemy endokrinologii*. 2007;51(2):24–29.
8. Shiryayeva TYu, Andrianova EA, Suntsov Yul. Dynamics of incidence and prevalence of type 1 diabetes mellitus in children in the Russian Federation (2001–2007). *Diabetes mellitus*. 2009;(3):23–27.
9. Shiryayeva TYu, Andrianova EA, Suntsov Yul. Dynamics of main epidemiological characteristics of type 1 diabetes mellitus in children of the Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2010;(4):6–11.
10. Koton S, Israel IRSGL. Incidence of type 1 diabetes mellitus in the 0- to 17-yr-old Israel population, 1997–2003. *Pediatric Diabetes*. 2007;8(2):60–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00230.x>
11. Svensson J, Lyngaae-Jørgensen A, Carstensen B, Simonsen LB, Mortensen HB, Danish Childhood Diabetes R. Long-term trends in the incidence of type 1 diabetes in Denmark: the seasonal variation changes over time. *Pediatric Diabetes*. 2009;10(4):248–254. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00483.x>
12. Teeäär T, Liivak N, Heilman K, Kool P, Šor R, Paal M, et al. Increasing incidence of childhood-onset type 1 diabetes mellitus among Estonian children in 1999–2006. Time trend analysis 1983–2006. *Pediatric Diabetes*. 2010;11(2):107–110. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00535.x>
13. Stanescu DE, Lord K, Lipman TH. The epidemiology of type 1 diabetes in children. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2012;41(4):679–694. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2012.08.001>

Ширяева Татьяна Юрьевна

к.м.н., в.н.с. Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: tasha-home@list.ru

Анрианова Екатерина Андреевна

к.м.н., с.н.с. Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Сунцов Юрий Иванович

д.м.н., проф., зав. отделением эпидемиологии Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Эпидемиологические и экологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей и подростков Краснодарского края

¹Черняк И.Ю., ²Шашель В.А.

¹ ГБУЗ Детская краевая клиническая больница, Краснодар
(главный врач — Е.И. Клещенко)

²ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар
(ректор — проф. С.Н. Алексеев)

Цель. Изучить влияние высокого уровня загрязнения окружающей среды на эпидемиологические особенности сахарного диабета 1 типа (СД1) у детей и подростков Краснодарского края.

Материалы и методы. Для мониторинга эпидемиологических показателей СД1 использовались данные регистра СД в крае, официальных отчетов лечебно-профилактических учреждений (форма 112). Экологическая обстановка оценивалась по способу, предложенному В.А. Шашель с соавторами.

Результаты. Эпидемиологическая обстановка существенно влияет на ряд показателей СД1 среди детского населения Краснодарского края по данным регистра с 2000–2012 гг., вызывая их увеличение. В среднем распространенность СД1 у детей составила 68,08, у подростков — 135,78; заболеваемость у детей — 10,88, у подростков — 17,01 на 100 тыс. соответствующего населения. Эпидемиологические показатели СД1 количественно связаны с экологическим состоянием территорий проживания детей и подростков: в районах с неблагоприятной экологической обстановкой обращаемость пациентов в 2,8–3,2 раза выше, чем на экологически благоприятных территориях.

Заключение. Высокие уровни загрязнения окружающей среды влияют на распространенность и заболеваемость СД1 у детей и подростков Краснодарского края, инициируя аутоиммунный процесс в поджелудочной железе.

Ключевые слова: эпидемиология; экология; сахарный диабет 1 типа; дети; подростки

Epidemiology and ecology of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents of Krasnodar Region

¹Chernyak I.Yu., ²Shashel' V.A.

¹Krasnodar Regional Child Hospital, Krasnodar, Russian Federation

²Cuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Aims. to investigate the influence of environmental pollution on epidemiology of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in children and adolescents of Krasnodar Region.

Materials and Methods. Epidemiologic study was based on regional T1DM register data and official reports by medical facilities (form #112). Environmental survey was conducted according to the method of Shashel et al.

Results. Epidemiologic study revealed increasing prevalence of T1DM among children and adolescents of Krasnodar Region for the period from 2000 to 2012 yy. Average prevalence of T1DM was estimated at 68.08 (children) and 135.78 (adolescents), and incidence at 10.08 and 17.01 per 100 000 inhabitants, respectively. Epidemiologic trend quantitatively correlates with ecological disturbance in resident areas of the population in question. Areas recognized as adverse environment reported a 2.8–3.2-fold increase in T1DM appealability as measured against neighboring areas with favourable ecologic environment.

Conclusion. Higher levels of environmental pollution drive both incidence and prevalence of T1DM in children and adolescents of Krasnodar Region, plausibly through induction of autoimmune process in the pancreas.

Keywords: epidemiology; ecology; type 1 diabetes mellitus; children; adolescents

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-814>

Сахарный диабет 1 типа (СД1) у детей и подростков представляет собой важную медицинскую и социальную проблему [1, 2, 3]. Ее значимость определяется фактом прогрессирующей распространенности СД1 в детской популяции различных стран и этнических групп, приобретающей характер неинфекционной эпидемии. По данным исследовательской группы ВОЗ, СД1 страдает один из каждых 500 детей

и один из 200 подростков с наибольшей выраженностью пика заболеваемости в возрасте 7–11 лет [4].

По данным IDF (International Diabetes Federation), на начало 2010 г. в мире зарегистрировано 476,6 тыс. детей с СД1; число впервые выявленных случаев — 75 800. Ежегодный прирост заболеваемости равен 3%. Особая значимость проблемы СД1 определяется угрозой ранней инвалидизации детей и подростков, снижением общей

продолжительности жизни в связи с развитием тяжелых осложнений и преждевременной смертностью [5].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о существовании выраженных различий в заболеваемости СД1 в детской популяции во всех странах мира [1, 6].

Рост заболеваемости СД определил необходимость создания стандартизированных методов изучения эпидемиологии заболевания. В настоящее время в 172 странах мира созданы государственные регистры СД1 у детей, в том числе и в России.

В среднем в Российской Федерации распространенность СД1 составляет 56,52, заболеваемость — 9,61 на 100 тыс. детского населения (д.н.) с широким диапазоном названных показателей в разных регионах страны [7].

Отличия связаны не только с различной степенью генетической предрасположенности в этнических группах, но и с факторами окружающей среды, соотношение влияния которых составляет примерно 30% и 70% соответственно. Остается неизученным механизм воздействия антропогенных загрязнителей на инициацию аутоиммунного процесса в поджелудочной железе, приводящего к деструкции β -клеток и развитию СД [1].

Опубликованы единичные научные исследования, посвященные влиянию на заболеваемость СД1 у детей и подростков различных объектов биосферы, подверженных антропогенному загрязнению. Практически отсутствуют работы, подтверждающие причинно-следственную связь между заболеваемостью СД1 и факторами внешней среды.

Значимость изучаемой проблемы определяется высокой распространенностью СД среди детей и подростков Краснодарского края с тенденцией к росту заболеваемости.

Цель

Изучить влияние высокого уровня загрязнения окружающей среды на эпидемиологические особенности СД1 у детей и подростков Краснодарского края.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе эндокринологического отделения ГБУЗ Детская краевая клиническая больница и кафедре факультетской педиатрии ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет. Методология исследования основана на международных принципах организации и проведения медико-экологических исследований. Работа выполнена на модели Краснодарского края.

В соответствии с поставленной целью в работе проанализированы эпидемиологические показатели СД1 (распространенность, заболеваемость) у детей и подростков с учетом экологического состояния среды проживания с 2000 г. по 2012 г. Для мониторинга этих показателей использовались данные регистра СД в крае, официальных статистических отчетов лечебно-профилактических учреждений (форма №12). Всего было проанализировано

4730 случаев СД1 у детей и 2174 случая у подростков, проживающих на территориях с различным экологическим состоянием. Из них девочек было 3901 (55,9%), мальчиков — 3073 (44,1%). Период наблюдения составил 12 лет.

Для изучения дальнейшего прогнозирования динамики эпидемиологических показателей у детей и подростков с СД1 использовались уравнения линейной, экспоненциальной и степенной регрессий.

Эпидемиологический анализ территориальной распространенности и заболеваемости СД1 у детей и подростков проводился во взаимосвязи с уровнем загрязнения окружающей среды, который оценивался по способу, предложенному В.А. Шашель с соавт. в 2000 г. Он позволил рассчитать комплексную антропогенную нагрузку для каждого района Краснодарского края, оценить по ней уровень загрязнения окружающей среды и определить экологическое состояние территорий по интегральному индексу экологического загрязнения.

В экологической характеристике учитывались масса техногенных выбросов в атмосферный воздух территорий от стационарных источников, количество пестицидов, внесенных в почву, и количество загрязняющих веществ в составе сточных вод, сбрасываемых в открытые водоемы.

При изучении эпидемиологии СД1 использовали методы клинической, аналитической и статистической эпидемиологии.

Обследование больных с СД1 проводилось с соблюдением принципов биомедицинской этики на основе информированного добровольного согласия. После сбора, проверки, группировки полученных данных была сформирована база данных и проведена статистическая обработка материала. Использовались параметрические методы (среднее значение, асимметрия, эксцесс, ошибка среднего, максимальное и минимальное значения, сравнение средних при равных дисперсиях с вычислением критерия Стьюдента, дисперсионный анализ, регрессионный и корреляционный методы). Программное обеспечение Microsoft Excel и Foxgraph, Statistica 6.0 for Windows.

Результаты и их обсуждение

В результате 12-летнего экологического мониторинга состояния окружающей среды установлены особенности экологической обстановки в Краснодарском крае, к которым относятся значительные загрязнения атмосферного воздуха, сельскохозяйственных угодий, природных водоемов сточными водами.

Для доказательства количественного влияния антропогенных загрязнителей на заболеваемость детей и подростков СД1 были построены математические модели с вычислением коэффициента детерминации (R^2), отражающего доли влияния каждого загрязняющего фактора.

Определено, что доля влияния неблагоприятных факторов внешней среды на эпидемиологические показатели СД1 увеличивается по мере нарастания экологической нагрузки. На экологически благоприятных территориях заболеваемость СД1 оказывается зависи-

Таблица 1

Влияние антропогенных загрязнителей на заболеваемость детей СД1
в зависимости от экологического состояния окружающей среды (%)

Антропогенные загрязнители среды	Коэффициент детерминации (R^2)		
	общая заболеваемость	эндокринологическая заболеваемость	заболеваемость СД1
Экологически благоприятное состояние территорий			
Техногенные выбросы в атмосферу	13,65	7,44	1,00
Внесенные в почву пестициды	4,90	-3,02	-3,05
Загрязненные сточные воды	-1,95	2,20	1,70
Множественный коэффициент детерминации R^2	20,50	12,66	5,75
Экологически условно благоприятное состояние территорий			
Техногенные выбросы в атмосферу	15,98	9,48	2,94
Внесенные в почву пестициды	12,54	-7,20	-10,12
Загрязненные сточные воды	-1,80	2,52	5,74
Множественный коэффициент детерминации R^2	30,32	19,20	18,80
Экологически неблагоприятное состояние территорий			
Техногенные выбросы в атмосферу	26,59	15,93	3,48
Внесенные в почву пестициды	20,28	16,10	-21,90
Загрязненные сточные воды	-2,30	-5,37	6,12
Множественный коэффициент детерминации R^2	49,17	37,40	31,50

Примечание: для стандартизованных коэффициентов дискриминантной функции учитываются только абсолютные значения показателя. Знаки «+» или «-» не принимаются во внимание.

мой от экологических факторов в 5,75% случаев, на экологически условно благоприятных – в 18,80% случаев, на экологически неблагоприятных – в 31,50% случаев (табл. 1).

Результаты табл. 1 свидетельствуют о возросшем вкладе пестицидных нагрузок на детский организм на территориях с высоким уровнем антропогенного влияния в 7,18 раза, что, вероятно, обуславливает экологически зависимое повреждение эндокринной функции поджелудочной железы с инициацией развития СД1 в 21,90% случаев.

Доля чрезмерно загрязняющих веществ в составе сточных вод, сбрасываемых в открытые водоемы края, увеличивает свое влияние на возникновение СД1 на экологически неблагоприятных территориях края в 3,6 раза и иницирует его развитие в 6,12% случаев.

Из большого количества внешних загрязнителей окружающей среды патогенетически значимыми в формировании СД1 у детей и подростков в условиях Краснодарского края могут являться оксиды серы, углерода, меди, полициклические ароматические углеводороды, пестициды, азотные удобрения, хлор- и фосфорорганические вещества, попадающие в организм детей через дыхательные пути, воду и продукты питания.

Изучение основных эпидемиологических показателей СД1 среди детского и подросткового населения Краснодарского края, по данным регистра за период 2000–2012 гг., выявило значительный рост распространенности у детей с $59,68 \pm 1,20$ случаев в 2000 г. до $71,60 \pm 1,90$ случаев в 2012 г. при средних значениях $69,08 \pm 2,90$ случаев на 100 тыс. д.н. и у подростков – с $79,30 \pm 1,64$ случаев в 2000 г. до $163,95 \pm 3,24$ случаев

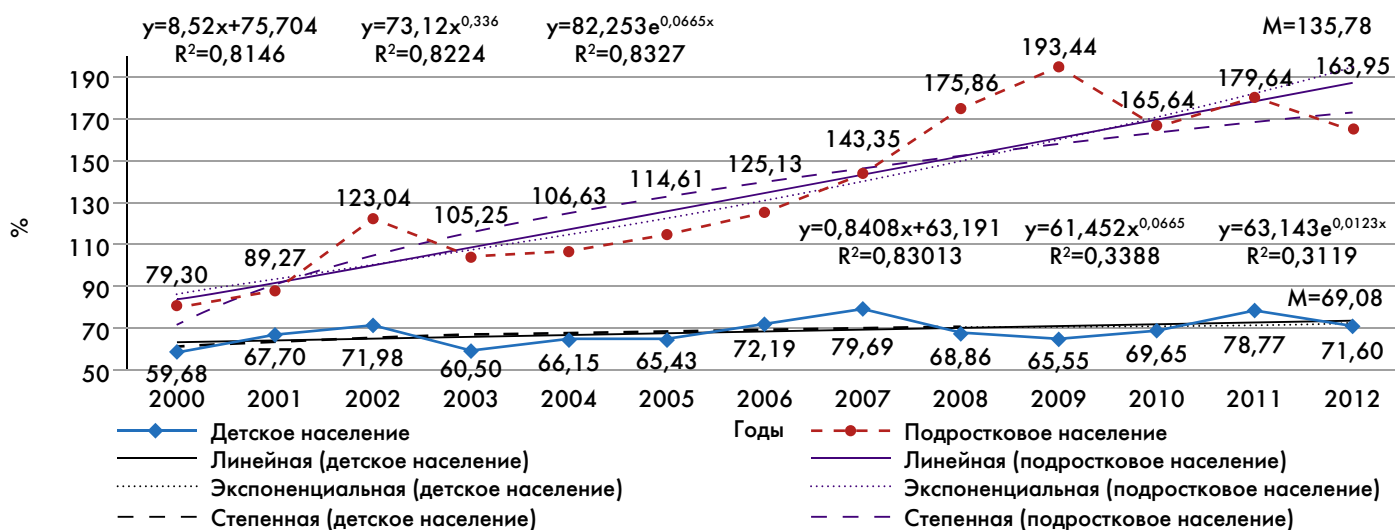


Рис. 1. Динамика распространенности СД1 среди детского и подросткового населения Краснодарского края за период 2000–2012 гг. и прогноз до 2015 г. (на 100 тыс. чел.).

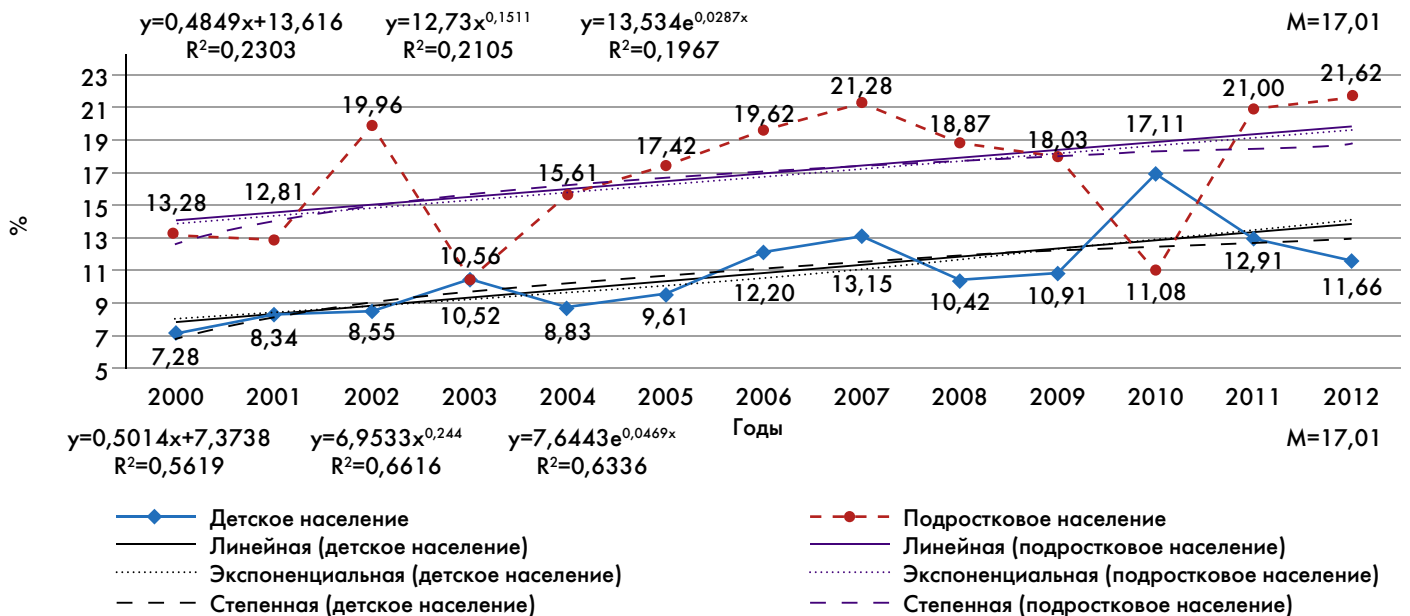


Рис. 2. Динамика заболеваемости СД1 среди детского и подросткового населения Краснодарского края за период 2000–2012 гг. и прогноз до 2015 г. (на 100 тыс. чел.).

в 2012 г. при средних величинах $135,78 \pm 3,21$ случаев на 100 000 подросткового населения (рис. 1).

Прогнозируемая распространенность СД1 у детей составит 85,40 случаев, у подростков – до 153,14 на 100 000 соответствующего населения к 2015 г.

Заболеваемость детей СД1 также возрастает. В 2000 г. среднегодовой уровень у детей составлял $7,28 \pm 2,03$ случаев и возрос к 2012 г. до 11,66 случаев на 100 тыс. д.н. при средних значениях $10,88 \pm 1,95$ случаев. У подростков сохранилась та же закономерность: уровень заболеваемости составил у них в 2000 г. $13,28 \pm 1,70$ случаев, в 2012 г. – 21,62 при среднем значении $17,01 \pm 1,05$ случаев на 100 000 подросткового населения (рис. 2). Прогнозируемая заболеваемость СД1 у детей составит 17,24 случая, у подростков – 21,20 случая на 100 000 соответствующего населения к 2015 г.

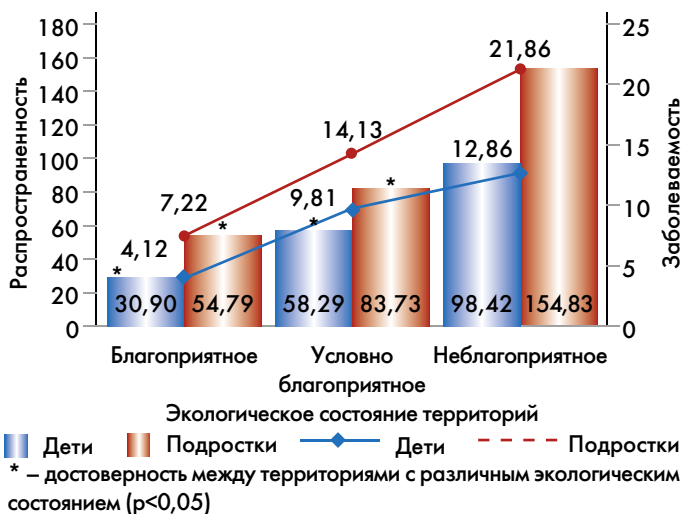


Рис. 3. Распространенность и заболеваемость СД1 детей и подростков Краснодарского края в зависимости от экологического состояния территорий за период 2000–2012 гг. (на 100 тыс. чел.).

При анализе влияния факторов окружающей среды на эпидемиологические характеристики СД установлена достоверно значимая зависимость распространенности и заболеваемости СД1 среди детей и подростков от уровня загрязнения окружающей среды (рис. 3).

Наиболее высокие уровни распространенности и заболеваемости СД1 регистрировались у детей из экологически неблагоприятных территорий проживания в крае ($98,42 \pm 1,25$ и $12,86 \pm 0,64$ на 100 тыс. д.н.), что существенно отличалось от показателей из экологически благоприятных территорий ($30,90 \pm 0,60$ и $4,12 \pm 0,09$ на 100 тыс. д.н.).

Анализ распространенности и заболеваемости СД1 у подростков выявил те же закономерности, но с более высокими показателями.

Выводы

1. Краснодарский край относится к регионам со сложной экологической обстановкой. Из 47 административных территорий края экологически благоприятное состояние внешней среды с низкими уровнями загрязнения имеет место в 15 районах, экологически условно благоприятное состояние окружающей среды со средними уровнями антропогенной нагрузки – в 17 районах, экологически неблагоприятное состояние среды обитания с высокими уровнями загрязнения – в 15 районах.
2. Эпидемиологическими особенностями СД1 среди подрастающего поколения Краснодарского края по данным регистра являются их высокие показатели, а именно: распространенность – $71,60 \pm 2,90$ у детей и $163,95 \pm 3,21$ у подростков, заболеваемость – $11,66 \pm 1,95$ у детей и $21,62$ у подростков на 100 000 соответствующего населения. Математическое моделирование прогноза распространенности

СД1 показало существенную и достоверную тенденцию к росту до 85,40 случаев СД на 100 тыс. д.н. и до 123,14 случаев СД на 100 000 подросткового населения к 2015 г.

3. Обращаемость детского и подросткового населения в лечебно-профилактические учреждения края по поводу СД1 количественно связана с эко-

логическим состоянием территорий их проживания: в районах с неблагоприятной экологической обстановкой обращаемость детей и подростков в 2,8–3,2 раза выше, чем в экологически благоприятных районах.

Авторы декларируют отсутствие двойственности интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

1. Dedov II, Kuraeva TL, Peterkova VA, Emel'yanov AO. Epidemiologicheskie issledovaniya sakharnogo diabeta tipa 1 v det'skom vozraste v Evrope. Diabetes mellitus. 2003;(1):2–6.
2. Kuraeva TL, Titovich EV, Kolesnikova GS, Peterkova VA. Geneticheskie markery i funktsiya β -kletok v rannikh (doklinicheskikh) stadiyakh sakharnogo diabeta. Diabetes mellitus. 2002;(2):2–5.
3. Suntsov Yul, Bolotskaya LL, Shishkina NS, Maslova OV. Screening oslozhneniy SD kak metod otsenki lechebno-profilakticheskoy pomoshchi bol'nym. Conference proceedings: "Vysokie meditsinskie tekhnologii v endokrinologii". Moscow; 2006. 219 p.
4. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. 1993;36(10):883–892. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02374468>
5. Samoylova YuG, Kravets EB, Gorbatenko EV. Mediko-psikhosotsial'nye aspekty reabilitatsii detey i podrostkov s sakharnym diabetom I-go tipa. Conference proceedings: "Aktual'nye problemy pediatrii". Moscow; 2006. P. 511–512.
6. Peterkova VA, Shcherbacheva LN, Kuraeva TL, Emel'yanov AO. Zaboлеваemost' i rasprostranennost' SD I tipa u detey i podrostkov. Conference proceedings: III Vserossiyskiy diabetologicheskii kongress. Moscow; 2004. P. 94–95
7. Salomatina II, Kulagina YeP, Maleyeva NP, Dobrolyubova MV, Selezneva NV. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus and the pattern of its late complications in children and adolescents in the Orenburg Region. Russian journal of pediatrics. 2003;(2):50–51.

Черняк Ирина Юрьевна

К.м.н., зав. эндокринологическим отделением, ГБУЗ Детская краевая клиническая больница, Краснодар

E-mail: ipsen@mail.ru

Шашель Виктория Алексеевна

д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Глюкагон и α -клетки – новая терапевтическая мишень в лечении сахарного диабета

¹Петунина Н.А., ¹Трухина Л.В., ¹Синицына Е.И., ^{1,2}Шестакова М.В.

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор – член-корр. РАМН П.В. Глыбочко)

²ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Десятки исследований последних лет посвящены глюкагону, его физиологическому действию в поддержании нормального уровня глюкозы и роли в патогенезе диабета. В настоящем обзоре представлены данные, раскрывающие основные этапы образования и дифференцировки эндокринных клеток поджелудочной железы. Основное внимание уделено α -клеткам и основным механизмам действия глюкагона. Представлены новые направления и перспективы коррекции углеводного обмена у больных сахарным диабетом, основанные на коррекции секреции глюкагона.

Ключевые слова: сахарный диабет; глюкагон; α -клетки; регуляция экспрессии; функциональные β -клетки; инкретины; биоактивные гастроэнтеропанкреатические гормоны

Glucagon and α -cells as a novel therapeutic target in the management of diabetes mellitus

¹Petunina N.A., ¹Truhina L.V., ¹Sinicyna E.I., ^{1,2}Shestakova M.V.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

For the past several years, a number of studies addressed glucagon and its role in glycemic homeostasis and the development of diabetes mellitus. Current review discusses basic developmental stages of pancreatic islets with special regard for the role of α -cells and basic mechanisms of glucagon function. We also highlight promising approaches to diabetes compensation based on adjustment of glucagon secretion.

Keywords: diabetes mellitus; glucagon; α -cells; expression regulation; functioning β -cells; incretins; bioactive gastrointestinal hormones

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-815>

Согласно бигормональной гипотезе, предложенной в 1975 г. R. Unger, ключевыми гормонами, регулирующими углеводный обмен, являются инсулин и глюкагон. Несмотря на то, что функция глюкагона в регуляции гомеостаза глюкозы у здоровых людей изучена достаточно, его роль в развитии сахарного диабета 2 типа (СД2) остается недооцененной. Множество исследований последнего десятилетия показали, что ключевая роль в развитии гипергликемии натощак и постпрандиально у пациентов с СД2 принадлежит именно глюкагону. Патопизиология СД2 характеризуется не только инсулинорезистентностью и нарушением секреции инсулина, но и гиперглюкагонемией натощак, нарушением подавления выработки глюкагона при пероральном поступлении глюкозы, а также гиперпродукцией глюкагона в ответ на прием пищи.

Структура островков Лангерганса

Островки, впервые обнаруженные Лангергансом в 1869 г., содержат 5 различных типов клеток, каждый из которых продуцирует свой собственный гормон. У мышей β -клетки, продуцирующие инсулин, занимают

60–80% от клеток, составляющих островок, и локализованы в его ядре, тогда как остальные клетки располагаются в так называемом покровном слое. Это α -клетки, секретирующие глюкагон (занимают 10–20% от клеток островков), δ -клетки, секретирующие соматостатин, рр-клетки, производящие панкреатический пептид, и ϵ -клетки, продуцирующие грелин [1]. У человека α -, рр-, δ - и ϵ -клетки обнаруживаются как на периферии, так и в центре островков. Такая разница в строении островков поджелудочной железы у человека и грызунов объясняется особенностями паракринной регуляции.

Удобной моделью для изучения развития и дифференцировки эндокринных клеток поджелудочной железы послужили мыши. Первые гормонпродуцирующие клетки были обнаружены у них на 9-й день эмбрионального развития, большинство этих клеток было глюкагонпродуцирующими. Первые инсулинпродуцирующие клетки были обнаружены на 10-й день, причем это были клетки, производившие инсулин и глюкагон одновременно. На 13-й день была обнаружена вторая генерация гормонпродуцирующих клеток, и она уже включала глюкагон-, инсулин-, соматостатин-, грелин- и РР-продуцирующие клетки. Миграция и дифференцировка клеток с образованием компактных

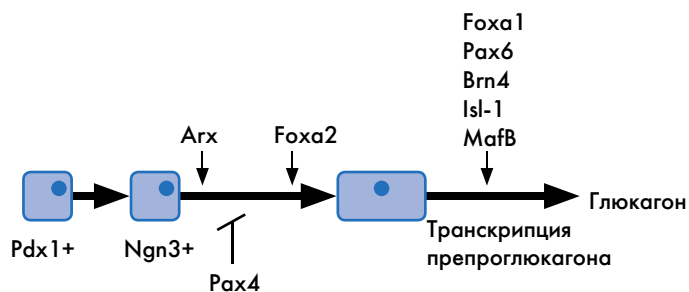


Рис. 1. Дифференцировка α-клеток.

структур (островков Лангерганса) происходила в период с 16-го дня и до рождения [2].

Эндокринные клетки поджелудочной железы у человека дифференцируются из предшественников протоковых клеток. Популяция эндокринных клеток начинает расширяться в раннем постнатальном периоде. Во взрослом состоянии последующая пролиферация, вероятно, включает репликацию существующих островковых клеток и их новообразование [3].

Дифференцировка α- и β-клеток

α-Клетки вместе с энтероцитами, бокаловидными клетками и клетками Паннета происходят из общих мультипотентных клеток в кишечных криптах, формирующихся из энтодермы. После дифференцировки всех этих клеток из предшественницы происходит их миграция на верхушку кишечной ворсинки, затем они возвращаются обратно, цикл повторяется каждые 3–4 дня [4]. Дифференцировка α-клеток происходит под влиянием большого количества факторов (рис. 1).

Основные гены, участвующие в дифференцировке эндокринных клеток поджелудочной железы, относятся к кластеру хоумбокс-содержащих генов (*Pdx1* + — *Pancreas duodenum homeobox-1*, *Arx* — *Aristaless related homeobox*, *Pax4* *Paired homeobox gene 4*, *FoxA2* — *forkhead homeobox A2*, *FoxA1* — *forkhead homeobox A1*, *Pax 6* — *paired homeobox 6*, *Isl-1* — *ISL LIM homeobox 1*, *Nkx2.2* *Nk 2 homeobox-2*, *Nkx6.1* *Nk 6 homeobox-1*).

У мышей *Pdx1*-ген активируется в клетках-предшественниках первичной кишки на 8–9-й день эмбриогенеза. В начале развития он экспрессируется во всех клетках эпителиального ростка. В поздние периоды развития плода и у взрослых высокий уровень экспрессии *Pdx1* сохраняется только в β- и δ-клетках, а также некоторых протоковых клетках. В экспериментах с моделированием нарушения экспрессии *Pdx1* обнаруживалось увеличение количества α-клеток. Происходит ли это вследствие уменьшения подавления β-клетками развития α-клеток или из-за преобразования β-клеток в α-клетки, пока неизвестно.

Pdx1-клетки дифференцируются в Нейрогенин 3+ (*Ngn3*+ или *Neurog 3*) эндокринные клетки-предшественники. Клетки, экспрессирующие *Ngn3*+, в большом количестве обнаруживаются только в период эмбрионального развития. Эти клетки не продуцируют ни глюкагон, ни инсулин, но способствуют росту всех эндокринных клеток поджелудочной железы [2]. Различные наблюде-

ния показали, что *Ngn3*+-экспрессирующие клетки-предшественники проходят через различные этапы развития. Так, молодые *Ngn3*+ экспрессирующие клетки увеличивают рост исключительно α-клеток, тогда как на поздних стадиях развития эти клетки увеличивают рост β-, PP- и δ-клеток [1].

Далее целый ряд факторов транскрипции направляет формирующиеся эндокринные клетки по четырем основным путям развития. Эти факторы могут быть разделены на ранние (такие как *Nkx2.2*, *Nkx6.1*, *Pax4* или *Arx*), которые соэкспрессируются вместе с *Ngn3* в эндокринных клетках-предшественниках, и поздние факторы (включая, *Pax6*, *Isl1*, *MafA* или *Pdx1*), которые обнаруживаются в более зрелых клетках [5]. Остановимся на некоторых из них более подробно.

Гены *Arx* и *Pax-4*

Гены *Arx* и *Pax-4* имеют специфическое действие на пролиферацию клеток островков. *Arx* необходим для развития α-клеток и достаточной промоции α- и PP-линий во время морфогенеза поджелудочной железы, *Pax-4* ген способствует гибели β- и δ-клеток, приводя к уменьшению их количества и увеличению количества α-клеток. Интересным открытием является то, что нарушенное действие *Arx* на β-клетки у взрослых может привести к их перерождению в клетки, проявляющие свойства α- и PP-клеток. Локальная же экспрессия *Pax-4* в развивающейся поджелудочной железе мышей приводит к тому, что в увеличенных островках Лангерганса формируются клетки, проявляющие свойства β-клеток. Более того, нарушение его экспрессии ведет к тому, что количество α-клеток соответствует увеличению инсулин-продуцирующих клеток. Эксперименты на родственных линиях демонстрируют превращение глюкагон-продуцирующих клеток в инсулин-продуцирующие, которые проявляют все остальные свойства истинных β-клеток. Было продемонстрировано, что долговременное превращение α-клеток в β-подобные клетки, индуцированное нарушенной экспрессией *Pax4*, приводит к стимуляции новообразования α-клеток. Это происходит по механизму продолжительной активации клеток-предшественниц, расположенных в выстилке протоков, которые реактивируются экспрессией *Ngn3*. Этот повторяющийся цикл приводит к гиперплазии островков. Интересно, что такой процесс у молодых животных с химически индуцированным СД является достаточным, чтобы обратить болезнь вспять [6].

Ген *Pax-6*

Ген *Pax-6* экспрессируется во всех эндокринных клетках поджелудочной железы и требуется для экспрессии генов, обеспечивающих функции α-, β- и δ-клеток [7]. *Pax-6* играет решающую роль в экспрессии гена глюкагона (*Gcg*) и регуляции превращения проглюкагона в глюкагон в α-клетках. После подавления или удаления *Pax-6* у мышей, уровень мРНК глюкагона сильно снижается. Отмечается, что *Pax-6* необходим для дифференцировки

L-клеток кишечника и экспрессии *Gcg*-гена в этих клетках. Предполагается, что продукция глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) также может зависеть от *Pax-6* [8].

Структура гена глюкагона

Ген глюкагона (*Gcg*) экспрессируется в α -клетках эндокринной части поджелудочной железы, но также его экспрессия возможна и в L-клетках кишечника, и в специфических областях головного мозга. Сигнальный пептид отщепляется от препроглюкагона, далее кодируется *Gcg* мРНК для получения проглюкагона, который является предшественником для образования пептидов (включая глюкагон, глюкагоноподобные пептиды 1 и 2).

Глюкагон образуется в α -клетках поджелудочной железы путем расщепления проглюкагона прогормон-конвертазой-2 (*Pcsk2*), в то время как глюкагоноподобные пептиды (GLP-1, GLP-2) синтезируются одновременно в L-клетках кишечника и в некоторых клетках ЦНС путем расщепления прогормон-конвертазой-1 (*Pcsk1*). Таким образом, большая часть проглюкагона преобразуется в глюкагон. Тем не менее, в некоторых ситуациях, к примеру, при повреждении β -клеток, GLP-1 может обнаруживаться в клетках островков одновременно с глюкагоном. При альтернативном или неполном расщеплении проглюкагона

могут образовываться некоторые другие пептиды, например, глицентин и оксинтомодулин, которые были описаны, но их физиологическая роль до сих пор мало изучена [9, 10] (рис. 2).

Гипотезы регуляции экспрессии гена глюкагона

Предполагается, что экспрессия гена глюкагона происходит по умолчанию: при отсутствии специфических факторов, таких как *Pdx1*, *Pax4* и *Nkx6.1*, достаточно наличия других островковых факторов для экспрессии гена глюкагона и для дифференцировки α -клеток. Тем не менее, у мутантных мышей с недостатком *Pax6*, *FoxA 2* или *Arx* α -клетки отсутствовали или были представлены в небольшом количестве. Это подтверждает, что перечисленные факторы наиболее важны для дифференцировки α -клеток [8].

Другими важными факторами транскрипции являются гены *FoxA1* и *FoxA2*, представленные в α -клетках и в период развития, и во взрослом состоянии. Исследования на мутантных мышках показали, что *FoxA1* участвует в транскрипции гена глюкагона, в то время как *FoxA2* в большей степени участвует в дифференцировке α -клеток.

Maf B (*musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B*) экспрессируется у взрослых исключительно

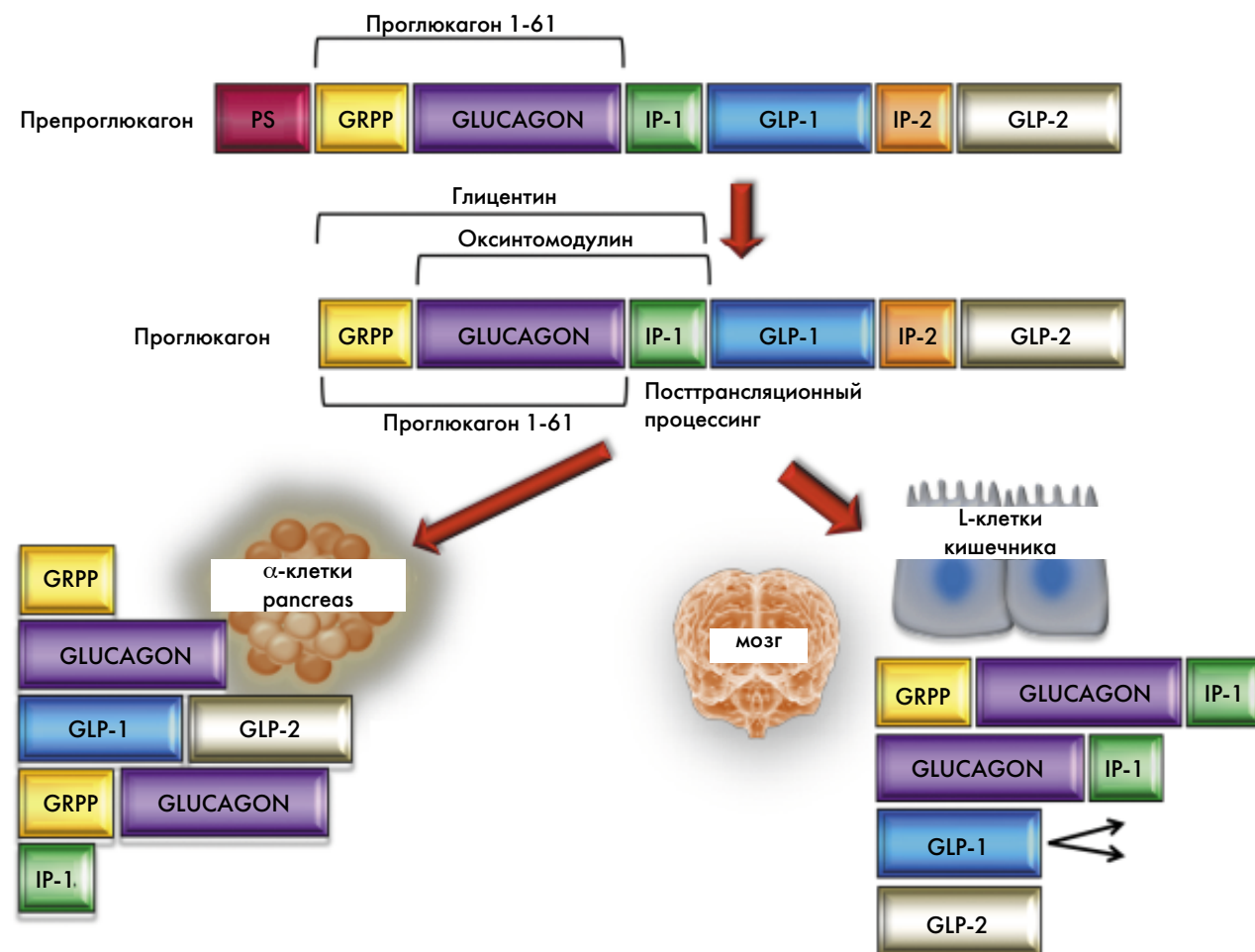


Рис. 2. Синтез глюкагона.

в α -клетках, однако в период развития встречается и в α -, и в β -клетках. Эксперименты на мышах, лишенных MafB, показали, что этот фактор регулирует основные этапы дифференцировки обоих типов клеток: и инсулин-, и глюкагонпродуцирующих [8].

Регуляция секреции глюкагона

Предполагают, что периферическая концентрация глюкагона неточно отражает истинную секрецию α -клеток вследствие печеночного клиренса. Тем не менее, эти данные являются спорными. Концентрация глюкагона натощак довольно низкая и равна 10 пмоль/л. Являясь частью регуляции углеводного обмена, секреция глюкагона зависит от концентрации глюкозы в плазме. При падении уровня глюкозы до 2–3 ммоль/л, концентрация глюкагона возрастает до 40 пмоль/л и снижается до 1–2 пмоль/л, когда уровень глюкозы повышается до 10–12 ммоль/л [11]. Новые работы демонстрируют комплексные, но несколько усложненные регуляторные механизмы, моделирующие глюкагоновый ответ α -клеток, с участием панкреатических и эндокринных гормонов (инсулин, соматостатин, эпинефрин, инкретины), Zn^{2+} , питательных веществ, центральной и автономной нервной систем [12].

Роль инсулина

Различные исследования *in vivo* и *in vitro* доказали, что инсулин подавляет выработку глюкагона. Исследования на α IRKO мышах доказали, что *in vivo* регулирующее действие инсулина необыкновенно важно для реализации функции α -клеток. Несмотря на то, что у нокаут-мышей глюкагоновый ответ на фоне голодной гипогликемии, сопровождающейся гипoinsулинемией, был значительно снижен, подопытные демонстрировали усиление глюкагонового ответа на гипогликемию, вызванную гиперинсулинемией. Напротив, в контрольной группе глюкагоновая секреция была выше в первом случае и подавлялась во втором [12]. Это доказывает, что α IRKO мыши не способны чувствовать вариации уровня инсулина и, соответственно, адаптировать секрецию глюкагона. Интересно, что стреп-

тозотонин-индуцированная (STZ) гипергликемия, вторичная по отношению к гипoinsулинемии, вызвала похожее повышение уровня глюкагона в плазме крови как в группе контроля, так и у α IRKO мышей. Затем мышам, находившихся под воздействием STZ, пролечили флоридунином, на фоне чего уровень глюкагона снизился до значений, сравнимых со значениями у мышей с нормогликемией, не подвергавшихся воздействию. Это исследование доказывает, что *in vivo* гипергликемия стимулирует секрецию глюкагона α -клетками без участия инсулина, а внутривенный эффект инсулина играет центральную роль в физиологическом подавлении секреции глюкагона в ответ на гипергликемию. Это также демонстрирует, что гипогликемия может стимулировать секрецию глюкагона независимо от инсулина, так как в обеих группах (контрольной и α IRKO) происходило значительное увеличение секреции глюкагона на фоне гиперинсулинемии выше физиологических значений. Важно отметить, что этот феномен может быть частично обусловлен действием других веществ, влияющих на секрецию глюкагона, таких как глутамат, нейротрансмиттеры [12].

Роль инкретинов

Инкретины – гормоны, выделяемые эндокринными клетками кишечника, которые усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, обеспечивая тем самым «инкретиновый эффект» – разницу в уровне секреции инсулина в ответ на внутривенное и пероральное поступление глюкозы. У млекопитающих известны следующие инкретины: глюкозозависимый инсулиотропный пептид (GIP) и GLP-1. GIP и GLP-1 закодированы индивидуальной геной последовательностью в геноме человека. GIP-ген кодирует исключительно GIP и экспрессируется в K-клетках кишечника. GLP-1 кодируется геном проглюкагона (*Gcg*). У млекопитающих существует также GLP-2, который регулирует пролиферацию клеток кишечника, участвует в их функционировании, а также способствует делению клеток костной ткани и нейропротекции. Интересно, что в то время как действие глюкагона одинаковое у всех живых организмов, действие GLP-1 сильно раз-

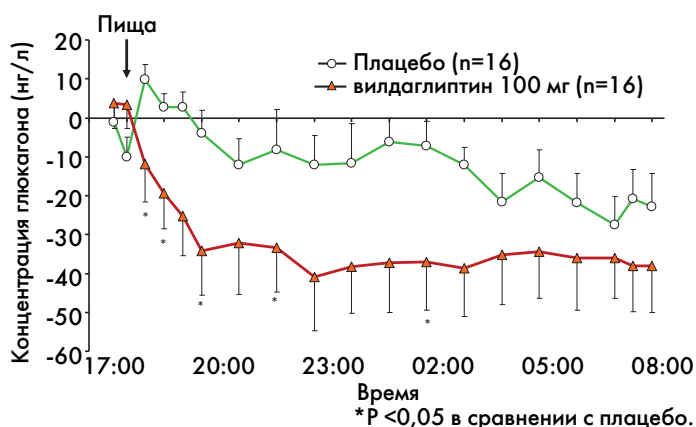


Рис. 3. Влияние ингибитора ДПП-4 (вилдаглиптина) на секрецию глюкагона [14].

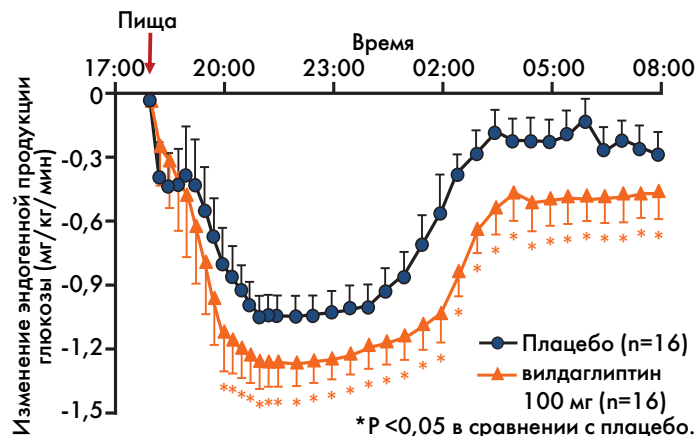


Рис. 4. Влияние ингибитора ДПП-4 (вилдаглиптина) на эндогенную продукцию глюкозы печенью [14].

личается у млекопитающих и рыб, а GLP-2 определяется только у млекопитающих. Функционирование *GIP*-гена было описано у ограниченного количества видов млекопитающих и у некоторых других видов позвоночных, обладающих геном, подобным *GIP*. Оба гена, *GIP* и *Gcg*, существуют в геноме млекопитающих в единственном числе и занимают в нем стабильное положение, в строго определенном порядке [10].

СД2 проявляется характерными нарушениями в секреции глюкагона. Очень часто у пациентов отмечается гиперглюкагонемия натощак и избыточный ответ на пищевую нагрузку, в то время как у здоровых людей и внутривенное, и пероральное введение глюкозы приводит к одинаковой супрессии выработки глюкагона. Пациенты же с СД2 демонстрируют парадоксальное увеличение выделения глюкагона, отсутствие его подавления при пероральной нагрузке глюкозой в первые 45–60 минут и супрессию после внутривенного введения глюкозы. Похожие наблюдения были сделаны у пациентов с СД 1 типа (СД1) при резком снижении количества β -клеток. Полагают, что эта разница может быть результатом нарушения взаимодействия между α - и β -клетками внутри островков или же результатом инсулинорезистентности α -клеток.

В последнее время доказано, что GLP-1-индуцированная стимуляция инсулина и подавление глюкагона в равной степени способствуют эффекту снижения гликемии у пациентов с СД [13]. Поэтому особое значение в лечении СД2 приобретают новые группы препаратов, основанные на воспроизведении эффектов GLP-1: это агонисты GLP-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы (ДПП-4). Ряд клинических исследований доказал эффективное подавление секреции глюкагона и, соответственно, подавление гиперпродукции глюкозы печенью, при назначении ингибиторов ДПП-4 [14] (рис. 3, 4).

Одним из новых и потенциально возможных путей развития инкретиновой терапии становится применение ее при СД1, т.к. GLP-1 может предотвращать, а возможно и восстанавливать функцию β -клеток, увеличивать их количество, а также подавлять секрецию глюкагона. Назначение GLP-1 в фармакологических дозах пациентам с СД1, гипергликемией и минимальной остаточной функцией β -клетки, снижает гликемию на 3–4 ммоль/л параллельно со снижением глюкагона плазмы на 40%–50% [15].

Важным направлением развития терапии инкретинами должен стать поиск соединений, стимулирующих выработку собственного эндогенного GLP-1, а также определение клеточных механизмов, ответственных за выработку GLP-1 в ответ на поступление питательных веществ.

Альтернативным подходом является разработка системы доставки генов для усиления продукции и выделения GLP-1 в β -клетке. В исследованиях на мышах это приводило к увеличению количества β -клеток и защищало мышей от развития STZ-индуцированного СД.

Наконец, воздействие на выработку проглюкагона, такое как увеличение выработки прогормональной конвертазы в клетках островков, индуцированное аде-

новирусом, может приводить к превращению глюкагон-продуцирующих α -клеток в GLP-1-продуцирующие клетки [16].

Изучение новых данных о патофизиологии и патогенезе СД открывает широкие перспективы в лечении этого заболевания. Ниже перечислены лишь некоторые из них.

Возможности перепрограммирования α -клеток в β -клетки

Усиленная экспрессия гена *Pax4* в глюкагон-продуцирующих клетках приводит к увеличению количества клеток, подобных β -клеткам. Это показывает, что переключение α -клеток на функционирование по типу β -клеток принципиально возможно. Открытие говорит о возможности использования *Pax4* для «перепрограммирования» α -клеток в β -клетки.

Последние исследования продемонстрировали, что после введения дифтерийного токсина и гибели более 99% β -клеток у трансгенных мышей, клеточный остаток островков представлен в основном α -клетками. Под действием факторов транскрипции β -клеток (таких, как *Pdx 1*, *Nkx 6.1*) оставшиеся α -клетки временно производили и инсулин, и глюкагон, а затем полностью превращались в зрелые функциональные β -клетки. Таким образом показано, что α -клетки могут перепрограммироваться в β -клетки. Тем не менее, остается неясным, способны ли вновь образованные β -клетки заменить оригинальные, так как большое количество мышей в обоих исследованиях заболели диабетом. Также перед учеными встает вопрос об источнике α -клеток для перепрограммирования и пересадки их человеку [2].

Некоторые исследователи пытались вырастить β -клетки *in vivo* с помощью эктопической экспрессии различных факторов транскрипции в клетках кишечника, учитывая, что поджелудочная железа в ходе естественного органогенеза развивается из кишечника. К примеру, индуцированное аденовирусом увеличение экспрессии фактора транскрипции *MafA* (*Ad-MafA*) приводит к увеличению уровня инсулина плазмы и снижения гипергликемии, спровоцированной введением стрептозотоцина. Тем не менее, инсулин-продуцирующие клетки кишечника не усиливают секреции инсулина в ответ на оральную нагрузку глюкозой. Абсолютно ясно, что требуются дальнейшие исследования для развития безопасных и эффективных подходов для создания инсулинпродуцирующих клеток с глюкозозависимым инсулиновым ответом [17].

Другие инкретины и биоактивные гастроэнтеропанкреатические гормоны

Другие инкретины и биоактивные гастроэнтеропанкреатические гормоны могут улучшать инсулиновый ответ подобно агонистам рецепторов GLP. Предполагалось, что для этой цели возможно использование аналогов оксинтомодулина. Оксинтомодулин производится совместно с GLP-1 и является агонистом его рецепторов, но при этом он стимулирует глюкагоновые рецепторы, что можно рассматривать

как негативный эффект такой терапии. Учитывая, что GIP также стимулирует секрецию глюкагона, в перспективе лечения СД ингибирование этих рецепторов, возможно, более предпочтительно, чем их стимуляция. Для этого может быть использован панкреатический пептид РYY₃₋₃₆ самостоятельно или в комбинации с антагонистами рецепторов окситинотриптана, холецистокинина и грелина [16].

Заключение

В настоящее время очевидно, что участие глюкагона в развитии СД было недооценено. Множество

современных исследований посвящено глюкагону, его физиологической роли в поддержании нормального уровня глюкозы и его значения в патогенезе диабета. Нарушение обмена глюкагона, возможно, не ведущий патогенетический фактор этого заболевания, однако понимание его физиологии и функции открывает перед нами возможности улучшения терапевтического эффекта, без усиления риска тяжелых осложнений, и даже открытия новых способов коррекции углеводного обмена.

Авторы декларируют отсутствие конфликта (двойственности) интересов в связи с подготовкой рукописи.

Список литературы

1. Lefebvre PJ. Early milestones in glucagon research. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13 Suppl 1:1–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01437.x>
2. Bramswig NC, Kaestner KH. Transcriptional regulation of alpha-cell differentiation. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13 Suppl 1:13–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01440.x>
3. Cnop M, Hughes SJ, Igoillo-Esteve M, Hoppa MB, Sayyed F, van de Laar L, et al. The long lifespan and low turnover of human islet beta cells estimated by mathematical modelling of lipofuscin accumulation. *Diabetologia.* 2010;53(2):321–330. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1562-x>
4. Li HJ, Ray SK, Singh NK, Johnston B, Leiter AB. Basic helix-loop-helix transcription factors and enteroendocrine cell differentiation. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13 Suppl 1:5–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01438.x>
5. Collombat P, Hecksher-Sorensen J, Krull J, Berger J, Riedel D, Herrera PL, et al. Embryonic endocrine pancreas and mature beta cells acquire alpha and PP cell phenotypes upon Arx misexpression. *Journal of Clinical Investigation.* 2007;117(4):961–970. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI29115>
6. Collombat P, Mansouri A, Hecksher-Sorensen J, Serup P, Krull J, Gradwohl G, et al. Opposing actions of Arx and Pax4 in endocrine pancreas development. *Genes and Development.* 2003;17(20):2591–2603. DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.269003>
7. Gosmain Y, Cheyssac C, Masson MH, Guerardel A, Poisson C, Philippe J. Pax6 is a key component of regulated glucagon secretion. *Endocrinology.* 2012;153(9):4204–4215. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-1425>
8. Gosmain Y, Marthinet E, Cheyssac C, Guerardel A, Mamin A, Katz LS, et al. Pax6 controls the expression of critical genes involved in pancreatic {alpha} cell differentiation and function. *Journal of Biological Chemistry.* 2010;285(43):33381–33393. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M110.147215>
9. Hayashi Y, Yamamoto M, Mizoguchi H, Watanabe C, Ito R, Yamamoto S, et al. Mice deficient for glucagon gene-derived peptides display normoglycemia and hyperplasia of islet {alpha}-cells but not of intestinal L-cells. *Molecular Endocrinology.* 2009;23(12):1990–1999. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/me.2009-0296>
10. Irwin DM. Molecular evolution of mammalian incretin hormone genes. *Regulatory Peptides.* 2009;155(1-3):121–130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2009.04.009>
11. Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2009;297(1-2):127–136. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2008.08.012>
12. Kawamori D, Kurpad AJ, Hu J, Liew CW, Shih JL, Ford EL, et al. Insulin signaling in alpha cells modulates glucagon secretion in vivo. *Cell Metabolism.* 2009;9(4):350–361. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.007>
13. Holst JJ, Christensen M, Lund A, de Heer J, Svendsen B, Kielgast U, et al. Regulation of glucagon secretion by incretins. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13 Suppl 1:89–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01452.x>
14. Balas B, Baig MR, Watson C, Dunning BE, Ligueros-Saylan M, Wang Y, et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2007;92(4):1249–1255. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1882>
15. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocrine Reviews.* 1999;20(6):876–913. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.20.6.876>
16. Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Antidiabetic actions of endogenous and exogenous GLP-1 in type 1 diabetic patients with and without residual β -cell function. *Diabetes.* 2011;60(5):1599–1607. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db10-1790>
17. Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion—implications for health and disease. *Diabetologia.* 2000;43(4):393–410. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001250051322>

Петунина Нина Александровна

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии ФППОВ, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

E-mail: napetunina@mail.ru

Трухина Любовь Валентиновна

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ФППОВ, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Синицына Елена Игоревна

врач-эндокринолог, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАМН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Роль метформина как донора оксида азота в регуляции углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

¹Кузнецов И.С., ²Сереженков В.А., ¹Романцова Т.И., ²Ванин А.Ф.

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(ректор — член-корр. РАМН П.В. Глыбочко)

²Институт химической физики им. Н.Н. Семенова, РАН, Москва
(директор — академик РАН А.А. Берлин)

Цель. Оценка влияния биодоступности оксида азота (NO) на параметры углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) на фоне терапии метформинем и без применения препарата, а также доказательство возможности получения дозозависимого образования NO при метаболизировании метформина в моделях *in vivo*.

Материалы и методы. Для клинической части исследования были сформированы основная и контрольная группы. В основную группу были включены пациенты с впервые диагностированным СД2, которым назначался метформин. В контрольную группу вошли пациенты с СД2 без фармакотерапии заболевания. У пациентов с СД2 были исследованы параметры углеводного обмена и параметры биодоступности NO до и после периода наблюдения. В биологической части исследования мышам внутрибрюшинно вводился метформин в дозах 0,5; 1,1; 5,6 мг на животное, для доказательства возможности получения дозозависимого эффекта препарата. Для анализа появления NO в тканях использовались гидрофобные комплексы железа (Fe) с диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК) — Fe-(ДЭТК)₂, образующие с NO регистрируемые парамагнитные монокислотные комплексы железа (МНКЖ-ДЭТК). В группе контроля мышам внутрибрюшинно вводился метформин без использования спиновой ловушки.

Результаты. По результатам исследования у пациентов было выявлено параллельное увеличение нитрита и метгемоглобина (показатели биодоступности NO) с улучшением показателей углеводного обмена. В контрольной группе таких параллелей прослежено не было. В моделях *in vivo* на животных выявлена линейная зависимость накопления МНКЖ-ДЭТК от дозы вводимого метформина, а также образование динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) — эндогенных переносчиков NO в контрольной группе.

Заключение. На основании полученных данных был сделан вывод, что метформин, являясь донором NO, положительно влияет на степень компенсации СД2, реализуя свое действие через ДНКЖ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; оксид азота; динитрозильные комплексы железа

Metformin regulates glycemic homeostasis in patients with type 2 diabetes mellitus as an NO donor

¹Kuznetsov I.S., ²Serezhnikov V.A., ¹Romantsova T.I., ²Vanin A.F.

¹First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

²Institute of Chemical Physics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Aim. To evaluate the influence of metformin on nitric oxide bioavailability in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) regarding glycemic homeostasis, and to investigate a correlation between metformin dosage and NO levels *in vivo*.

Materials and Methods. Two groups — primary and control — were assembled for the clinical section of this study. Patients with newly diagnosed T2DM on metformin therapy were included to the primary group, while drug-naïve T2DM patients were enrolled as control subjects. Glycemic parameters and NO bioavailability was tested in both groups prior to and after the follow-up period. Experimental section was dedicated to the elucidation of potential dose-dependent effects of metformin on NO bioavailability. Mice were intraperitoneally infused with metformin at 0.5; 1.1; 5.6 mg per subject. Tissue detection of NO was performed with diethyldithiocarbamate (DETC) iron complexes to form mononitrosyl iron compounds (MIC) with paramagnetic properties. Control rodents were intraperitoneally infused with metformin without spin trapping.

Results. We found nitrite and methaemoglobin (a marker for NO bioavailability) to increase in parallel along with glycemic compensation in the primary but not control group. *In vivo* rodent models showed linear correlation between accumulation of DETC/MIC and dose of metformin, as well as formation of dinitrosyl iron complexes, known as endogenous NO transporters.

Conclusion. Our data suggests that metformin benefits glycemic homeostasis in T2DM as an NO donor via formation of dinitrosyl iron complexes.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; nitrous oxide; dinitrosyl iron complex

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-816>

В 1998 г. лауреатами Нобелевской премии в области физиологии и медицины стали три американских ученых: Роберт Фарчготт (Robert F. Furchgott), Луис Игнакко (Louis J. Ignarro) и Ферид Мюрад (Ferid Murad). Премия вручена за открытие «Окиси азота как сигнальной молекулы в кардиоваскулярной системе». Факт образования газа в клетке, который, минуя мембраны, может управлять функциями других клеток, был признан неизвестным до той поры новым принципом передачи сигналов в организме. В последнее время оксиду азота (NO) отводится важная роль в регуляции метаболизма практически во всех органах и тканях, как в норме, так и при патологии. Согласно результатам исследований, NO положительно влияет на утилизацию глюкозы периферическими тканями и проведение сигнала инсулина [1]. В то же время до сих пор нет однозначного ответа: какие сигнальные пути вовлечены в проведение сигнала оксида азота вне эндотелиальных клеток сосудов.

Как известно, время жизни NO составляет несколько секунд. Единственным ферментом, на который оксид азота влияет непосредственно, приводя к вазодилатации, является гуанилатциклаза эндотелия сосудов, производящая циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) [2]. На сегодняшний день сделано предположение и об аналогичной роли NO динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) в регуляции биологических процессов по причине их высокой стабильности. Данные структуры имеют формулу $\text{Fe}(\text{NO})_2(\text{L})_2$, где L – лиганд тиоловой природы (цистеин, глутатион или тиоловые группы белка). Лиганды нетиоловой природы – карбоксильная, нитрозильная или имино-группы также могут принимать участие в образовании ДНКЖ, но их стабильность существенно ниже. Увеличение образования динитрозильных комплексов железа наблюдается при возрастании продукции NO в макрофагах, эндотелиальных клетках, нейронах, β -клетках островков Лангенгарса и гепатоцитах [3]. Тиол-содержащие ДНКЖ (как в мономерной, так и димерной форме) положительно влияют на расслабление сосудов и обеспечивают длительное снижение артериального давления у человека. В настоящее время на модели раны крысы показано, что введение низкомолекулярных динитрозильных комплексов железа с тиоловыми лигандами оказывает ранозаживляющее действие у крыс с эндометриозом. Вводимые ДНКЖ в этом случае активируют апоптоз и полностью блокируют развитие эндометриозного процесса [4–6]. В. D'Autreaux с соавт. в своем исследовании в 2006 г. продемонстрировали роль ДНКЖ в нитрозативном стрессе [7].

Доноры NO положительно влияют на утилизацию глюкозы клетками организма. Так, растворимый донор NO – нитропруссид – оказывает стимулирующее действие на поглощение глюкозы мышцами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [8]. В ряде проведенных исследований доказано, что L-аргинин, эндогенный источник NO, также может оказывать положительное влияние на уровень глюкозы при СД2 [9].

В консенсусе совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии больных СД2 важная роль отводится метформину (Мф), как при монотерапии, так и в различных комбинациях с другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и инсулином [10]. В работе В.А. Сереженкова и соавт. [11] в опытах *in vivo* на мышах с использованием спиновой ловушки для NO – диэтилдитиокарбамата (ДЭТК), после внутрибрюшинного введения Мф выявлено образование NO и ДНКЖ. Положительное влияние Мф на биодоступность NO показано и в клинических исследованиях. У пациентов, принимающих Мф в стандартной дозировке 1700 мг, выявляется статистически достоверное увеличение концентрации нитрита (прямого метаболита NO) в плазме и метгемоглобина (результат реакции NO и гемоглобина) в цельной крови наравне с улучшением показателей углеводного обмена [12].

Целью данной работы являлось оценить влияние биодоступности NO на параметры углеводного обмена у пациентов с СД2 на фоне терапии Мф и без применения препарата, а также доказать возможность получения дозозависимого образования NO при метаболизировании Мф в моделях *in vivo*.

Материалы и методы

В серии исследований *in vivo* беспородным мышам весом 20–23 г внутрибрюшинно вводился Мф фирмы Sigma (США). В основной серии опытов Мф вводили в дозе 0,5; 1,1; 5,6 мг на животное. Для улавливания NO в организме мышей использовали гидрофобные комплексы железа (Fe) с ДЭТК ($\text{Fe}-(\text{ДЭТК})_2$), образующие с NO ЭПР-регистрируемые парамагнитные моонитрозильные комплексы железа (МНКЖ-ДЭТК). ДЭТК и Fe вводили через 25 минут после инъекции метформина. Через 15 минут проводили декапитацию животного, извлекаемые ткани (печень и кишечник) весом 300 мг помещали в ампулы диаметром 4 мм и замораживали в жидком азоте для последующего анализа методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). В другой серии экспериментов *in vivo* Мф вводили внутрибрюшинно в тех же дозировках, но без введения животным Fe и ДЭТК. Данная серия экспериментов служила контролем, для уточнения возможных реакций NO с эндогенными источниками железа и тиолов.

В клиническую часть исследования было включено 80 пациентов (63 женщин и 17 мужчины) в возрасте $54,5 \pm 5,7$ лет с впервые установленным диагнозом СД2, не получавших терапию по поводу данного заболевания. После первичного обследования была сформирована основная группа – 54 пациента (43 женщины и 11 мужчин) и группа контроля – 26 пациентов (20 женщин и 6 мужчин). Группа контроля была сформирована с учетом возможности наблюдения за пациентами без назначения пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) у пациентов группы контроля составил 6,6–7,0%. Основной группе, помимо рекомендаций по пи-

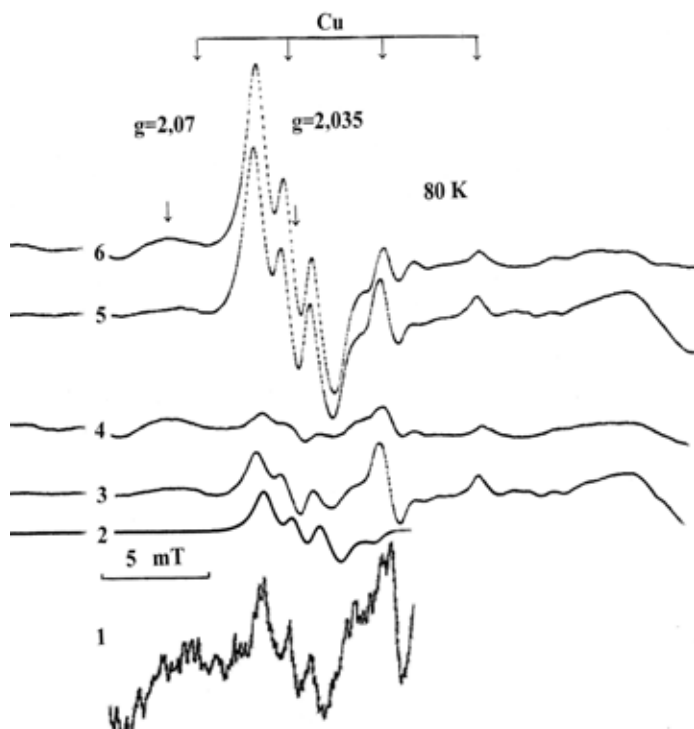


Рис. 1. Спектры ЭПР мононитрозильных комплексов железа (МНКЖ) с диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК) в кишечнике (спектры №1, 3, 5) и печени (спектры №4, 6). Спектр №2 – модельный комплекс МНКЖ – ДЭТК – Fe – NO в растворе диметилсульфоксида (ДМСО). Температура записи – 77 К. Спектр записан при усилении в 10 раз больше, чем спектры №2, 6. Дозы Мф – 0,5 мг (спектр №1), 1,1 мг (спектры №3, 4), 5, 6 мг (спектры №5, 6).

танию и расширению физической активности, назначался Мф в дозе 1700 мг в сутки. HbA_{1c} основной группы варьировал в пределах 6,6–8,0%. Период наблюдения за пациентами составил 15 недель. До начала основного периода наблюдения и в конце исследования всем пациентам проводилось антропометрические исследования (измерение индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ)). У всех пациентов была взята кровь на HbA_{1c} , общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, также методом ЭПР исследовались уровень нитритов, метгемоглобина и нетрансферрин-связанного железа (НСЖ). К концу исследования в основной группе наблюдалось 48 пациентов (41 женщина и 7 мужчин), в контрольной – 17 (13 женщин и 4 мужчины). Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В серии опытах *in vivo* в ткани тонкого кишечника и печени после введения Мф в дозе 0,5; 1,1 и 5,6 мг наблюдали накопление комплекса МНКЖ-ДЭТК, которые характеризуются g фактором, равным 2,035. Концентрация NO, включенного в эти комплексы, составила в кишечнике 0,4; 0,89; 17 мкмоль/л, в печени – 0,2; 2,9; 14,3 мкмоль/л соответственно (рис. 1).

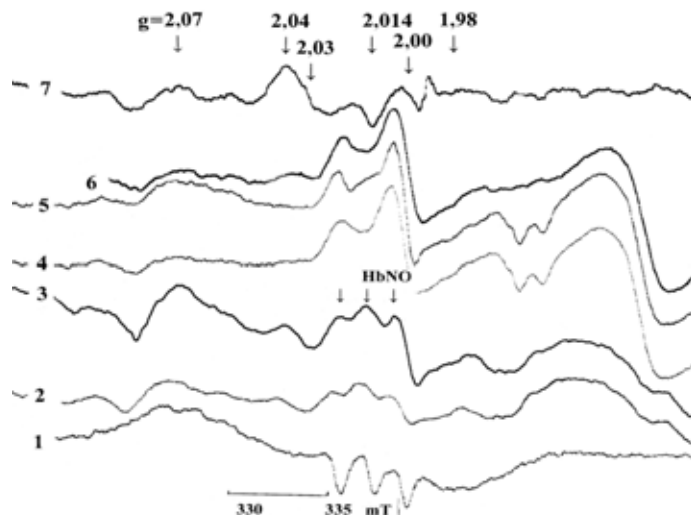


Рис. 2. Спектры ЭПР образцов печени (спектры №4–6) и кишечника (спектры №2, 3, 7) мышей после введения Мф. Опыты проводили в отсутствие ловушки ДЭТК – Fe. Мф вводили в дозе 0,5 мг (спектр №4 – печень), 1,1 мг (спектр №2 – кишечник, №5 – печень), 5,6 мг (спектр №3 – кишечник, спектр №6 – печень). Спектр №7 (усиление при записи в 10 раз выше) представляет собой ЭПР – спектр ДНКЖ (динитрозильного комплекса железа), полученный вычитанием из спектра №2 спектра №1 (ЭПР сигнал гемоглобина).

При введении Мф опытным мышам без Fe и ДЭТК в ткани кишечника в спектре ЭПР наблюдали анизотропный сигнал ДНКЖ с $g_{\text{среднее}} = 2,03$ (рис. 2).

До начала приема Мф у 84,3% пациентов основной группы HbA_{1c} был выше 7,0%, у 15,7% параметр находился в диапазоне от 6,6% до 7,0%. В конце исследования у 68,5% больных уровень HbA_{1c} регистрировался ниже 7,0%, у 31,5% превышал значение 7,0%, однако у всех наблюдаемых отмечалось снижение этого показателя. При измерении уровня нитрита методом ЭПР до момента назначения Мф получены низкие концентрации или полное отсутствие сигнала у некоторых пациентов ($M = 0,1$ мкмоль/л). По истечении срока наблюдения в сыворотке пациентов было отмечено статистически значимое увеличение концентрации нитритов ($0,1 \pm 0,19$ мкмоль/л – изначально, $0,62 \pm 0,14$ мкмоль/л – после), и незначительное увеличение метгемоглобина ($0,98 \pm 0,26$ – изначально, $2,22 \pm 0,69$ мкмоль/л – после лечения) [12]. Стоит добавить, что после назначения Мф, помимо статистически значимого увеличения уровня нитрита в плазме и метгемоглобина в сыворотке, наравне с улучшением показателей углеводного обмена, выявлялись типичные ЭПР – спектры нетрансферрин-связанного железа (рис. 3).

В группе контроля, несмотря на тенденцию к улучшению показателей углеводного обмена и снижению ИМТ, нами не было отмечено увеличения концентрации нитрита в плазме и метгемоглобина в сыворотке крови. На рис. 4 приведено сравнение уровня нитрита пациентов контрольной группы, HbA_{1c} которых после 15-недельного наблюдения оставался в пределах 6,6–7,0%, а также па-

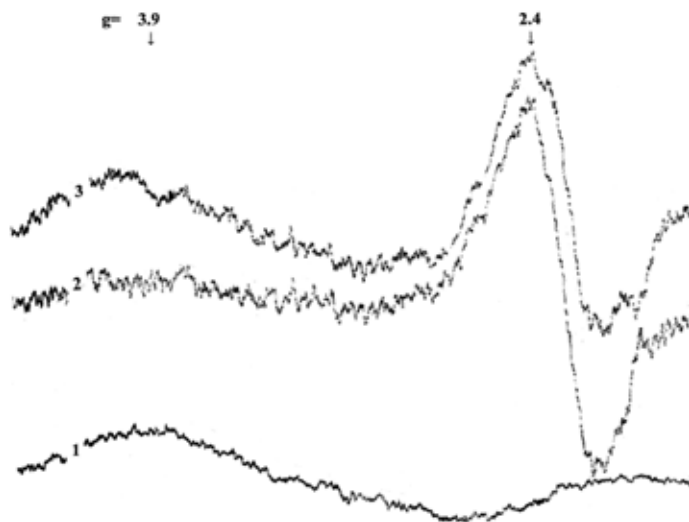


Рис. 3. Типичные спектры ЭПР нетрансферрин-связанного железа в сыворотке пациентов основной группы. Спектр №1 (до лечения метформином), спектры №2, 3 (после лечения).

пациентов основной группы, достигших показателей HbA_{1c} в пределах 6,6–7,0% на фоне назначения Мф (n=14).

Обсуждение

Изучение регуляции внутриклеточных систем, вовлеченных в процесс утилизации глюкозы в условиях инсулинорезистентности (ИР), является одной из ключевых задач, стоящих перед исследователями патогенеза СД2. Многофакторность патогенеза СД2 и его осложнений существенно ограничивает возможность ускоренной разработки и внедрения в клиническую практику новых безопасных групп сенситайзеров инсулина, способных эффективно конкурировать с уже имеющимися на мировом фармакологическом рынке препаратами. С другой стороны, расширение существующих групп препаратов за счет новых химических соединений, с учетом повышения их эффективности, снижения токсичности, разовой

дозы, частоты приема поможет в дальнейшем расширить показания к их применению в ряде клинических ситуаций у пациентов с СД2.

Проведенное исследование показало, что особое внимание может быть сосредоточено вокруг доноров NO. Полученные результаты в биологической части исследования однозначно доказывают, что препарат первой линии в лечении СД2 – Мф является таким донором NO. Согласно общедоступным сведениям по фармакодинамике Мф, за весь период изучения и применения не был определен специфический рецептор препарата. Полученная нами линейная зависимость образования МНКЖ – ДЭТК в печени и кишечнике (рис. 5) в зависимости от дозы вводимого Мф, а также обнаружение динитрозильных комплексов железа (рис. 2) позволяют сделать вывод, что Мф – донор NO, действует не на конкретный рецептор, а через универсальный посредник – ДНКЖ, являющийся внутренним переносчиком эффектов NO.

Доказательством служат результаты клинической части исследования, где показано увеличение концентрации показателей биодоступности NO наряду с улучшением параметров компенсации углеводного обмена у пациентов, находящихся на терапии Мф, и отсутствие такой динамики в группе пациентов с СД2, следующих только рекомендациям по рациональному питанию и расширению уровня физической активности (нефармакологическая терапия). Появление сигнала нетрансферрин-связанного железа интерпретируется как наличие в системе достаточных эквивалентов окислительного стресса, способных поддерживать образование свободных радикалов при СД2.

Принимая во внимание результаты проведенных исследований, в будущем возможен пересмотр классификации препаратов из группы сенситайзеров и выделение отдельной группы ПССП, объединенной эффектом увеличения биодоступности NO у больных СД2.

Авторы декларируют отсутствие конфликта (двойственности) интересов при написании данной статьи.

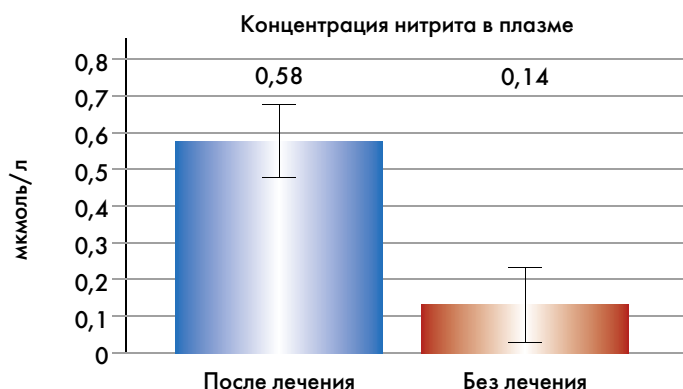


Рис. 4. Концентрация нитрита у пациентов с СД2 (HbA_{1c} 6,6–7,0%) без/после лечения Мф (n=14).

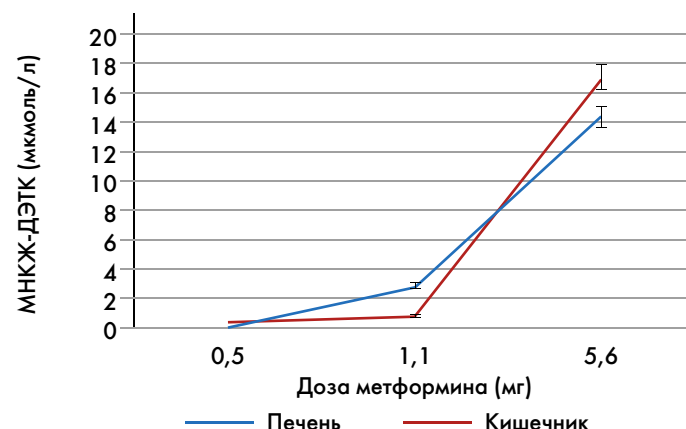


Рис. 5. Зависимость образования МНКЖ–ДЭТК в печени и тонком кишечнике в зависимости от дозы введенного Мф.

Список литературы

1. Higaki Y, Hirshman MF, Fujii N, Goodyear LJ. Nitric Oxide Increases Glucose Uptake Through a Mechanism That Is Distinct From the Insulin and Contraction Pathways in Rat Skeletal Muscle. *Diabetes*. 2001;50(2):241–247. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.50.2.241>
2. Nacci C, Tarquinio M, Montagnani M. Molecular and clinical aspects of endothelial dysfunction in diabetes. *Internal and Emergency Medicine*. 2009;4(2):107–116. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-009-0234-7>
3. Lewandowska H, Brzóška K, Meczyńska-Wielgosz S, Rumiński K, Wójcik G, Kruszewski M. Dinitrosyl iron complexes-structure and biological functions. *Postepy Biochemii*. 2010;56(3):298–304.
4. Chazov EI, Rodnenkov OV, Zorin AV, Lakomkin VL, Gramovich VV, Vyborov ON, et al. Hypotensive effect of Oxacom(R) containing a dinitrosyl iron complex with glutathione: animal studies and clinical trials on healthy volunteers. *Nitric Oxide*. 2012;26(3):148–156. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2012.01.008>
5. Serezhenkov VA, Vanin AF, Shekhter AB, Rudenko TG, Gavril'chak AV, Pekshev AV. Dinamika urovnya endogennoho i ekzogennoho oksida azota v tkanyakh rany i organakh krysa (EPR-spektroskopicheskaya otsenka). Conference proceedings. Ed by Grachev S.V., Shekhter A.B., Kozlov N.P. Moscow; 2001. P. 35–40.
6. Veliev EI, Kotov SV, Shishlo VK, Serezhenkov VA, Vanin AF, Lozinsky VI. Beneficial effect of dinitrosyl iron complexes with thiol ligands on the rat penile cavernous bodies. *Biophysics*. 2008;53(2):153–157.
7. D'Autrèaux B, Horner O, Oddou J-L, Jeandey C, Gambaelli S, Berthomieu C, et al. Spectroscopic Description of the Two Nitrosyl-Iron Complexes Responsible for Fur Inhibition by Nitric Oxide. *Journal of the American Chemical Society*. 2004;126(19):6005–6016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/ja031671a>
8. Henstridge DC, Drew BG, Formosa MF, Natoli AK, Cameron-Smith D, Duffy SJ, et al. The effect of the nitric oxide donor sodium nitroprusside on glucose uptake in human primary skeletal muscle cells. *Nitric Oxide*. 2009;21(2):126–131. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2009.06.002>
9. Paolisso G, Tagliamonte MR, Marfella R, Verrazzo G, D'Onofrio F, Giugliano D. L-arginine but not D-arginine stimulates insulin-mediated glucose uptake. *Metabolism*. 1997;46(9):1068–1073. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2009.06.002>
10. Dedov I.I., Shestakova M.V., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Galstyan G.R., Mayorov A.Yu., Mkrtumyan A.M., Petunina N.F., Sukhareva O.Yu. Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antihyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;(4):6–17.
11. Serezhenkov VA, Kuznetsov IS, Romantsova TI, Kuznetsova MI, Vanin AF. Antidiabetes drug metformin is a donor of nitric oxide: ESR measurement of efficiency. *Biophysics*. 2011;56(6):1125–1133.
12. Kuznetsov IS, Serezhenkov VA, Vanin AF, Romantsova TI. Effect of metformin on the bioavailability of nitric oxide in patients with type 2 diabetes. *Obesity and metabolism*. 2012;(1):29–33.

Кузнецов Иван Сергеевич

аспирант кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

E-mail: ISKuznetsov@yandex.ru

Сереженков Владимир Анатольевич

к.б.н., с.н.с. лаборатории физической химии биополимеров, Институт химической физики им Н.Н. Семенова РАН, Москва

Романцова Татьяна Ивановна

д.м.н., проф. кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Ванин Анатолий Федорович

д.б.н., проф., руководитель лаборатории физической химии биополимеров, Институт химической физики им Н.Н. Семенова РАН, Москва

Фобии гипогликемий и их клиническое значение: исследование по типу «случай – контроль»

Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ)
им. М.Ф. Владимирского, Москва
(директор – член-корр. РАМН Г.А. Оноприенко)

Цель. Исследовать распространенность фобий гипогликемий, особенности страдающих ими больных и влияние на течение сахарного диабета (СД).

Материалы и методы. Исследование поперечного типа у 200 последовательно набранных больных СД 2 типа (СД2) ($n=139$) и СД 1 типа (СД1) ($n=61$), которые прошли скрининг на психические расстройства с помощью ряда психологических тестов и консультации психиатра. Выявленные больные с фобиями гипогликемий ($n=12$) вошли в основную группу, контрольную группу сформировали методом сопоставимых пар из 12 больных без фобий гипогликемий, идентичных по возрасту, длительности, типу СД, полу и сопутствующим психическим расстройствам.

Результаты. Текущая распространенность фобий гипогликемий составила 6%, причем при СД1 она была закономерно больше (16,1%), чем при СД2 (1%, $p=0,0002$). Медиана HbA_{1c} при наличии фобий гипогликемий (9,4% [8,6; 9,9]) была выше, чем в отсутствие фобий гипогликемий (8,2 [6,8; 9,3], $p<0,05$). Более выраженная декомпенсация при наличии фобий гипогликемий сопровождалась намного более высокой частотой пролиферативной ретинопатии (33%), чем в контроле (0%, $p<0,05$). У больных с фобиями отмечалась более высокая частота кетоацидоза в анамнезе с момента начала СД (41,7% больных, 7 случаев), чем у пациентов без фобий (16,6% больных, 2 случая, $p<0,05$). Аналогичная разница выявлена для числа тяжелых гипогликемий. Значение глюкозы крови, при котором возникает ощущение гипогликемии, сохранность восприятия гипогликемии, когнитивные параметры, уровень образования и социальный статус больных СД с фобиями гипогликемий и без них были одинаковыми. По сравнению с контролем, больные с фобиями гипогликемий значимо чаще считают гипогликемию самой большой проблемой СД, очень опасной для здоровья, а симптомы гипогликемии – крайне неприятными. Несмотря на это, больные с фобиями проводят самоконтроль гликемии не чаще, чем пациенты без фобий и одинаково часто не знают причины гипогликемий. Ни один из больных основной и контрольной группы не имел при себе углеводов для купирования гипогликемии.

Заключение. Фобии гипогликемий характеризуются высокой распространенностью у больных СД1. У таких пациентов имеет место неблагоприятное течение СД с клинически значимым ухудшением компенсации, маской «лабильности» и повышением риска диабетических микроангиопатий. Отношение к гипогликемиям у больных с фобиями можно охарактеризовать как сверхценную фиксацию, с патологически усиленным восприятием соматических симптомов гипогликемии и преувеличением степени связанного с ней риска для здоровья. У больных с фобиями гипогликемий развивается избегающий (неконструктивный) тип поведения, связанного с СД, ведущего к ухудшению прогноза, в сочетании с низкой комплаентностью в отношении профилактики гипогликемий.

Ключевые слова: сахарный диабет; фобии; гипогликемия

Fear of hypoglycemia and its clinical significance: a case-control study

Starostina E.G., Moshnyaga E.N.

Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow Region, Russian Federation

Aim. To assess the prevalence of fear of hypoglycemia, its clinical features and influence on diabetes compensation.

Materials and Methods. A cross-sectional study was conducted with 200 sequentially enrolled participants with type 2 diabetes mellitus (T2DM; $n=139$) and type 1 diabetes mellitus (T1DM; $n=61$). Patients were screened for psychiatric disorders with appropriate inventory and examined by a psychiatrist. Subjects identified as those with fear of hypoglycemia ($n=12$) formed the study group, while control group was assembled of individuals without phobic signs, matched for gender, age, type and duration of diabetes and concomitant psychiatric disorders.

Results. Prevalence of fear of hypoglycemia was estimated at 6%, being consistently higher in patients with T1DM (16.1%) vs. T2DM (1%; $p=0.0002$). Fear of hypoglycemia was associated with higher median HbA_{1c} (9.4% [8.6; 9.9] vs. 8.2% [6.8; 9.3], $p<0.05$). These findings are in agreement with considerably higher prevalence of proliferative retinopathy (33%) observed in study group (0% in control group, $p<0.05$). Phobic patients with T1DM had higher occurrence of ketoacidosis (41.7% of subjects, 7 cases) than control subjects (16.6% of subjects, 2 cases). Similar trend was observed for severe hypoglycemic events. There was no significant difference between the groups in sensitivity to hypoglycemia, cognitive functions, educational level or social status. Patients with fear of hypogly-

cemia tend to regard hypoglycemia as primary, highly hazardous challenge of diabetes mellitus and perceive its symptoms as «extremely unpleasant». However, in this study phobic patients maintained the same level of self-monitoring as their control counterparts and demonstrated comparable knowledge of the causes of hypoglycemia. None of the participants reported a habit of carrying carbohydrates for hypoglycemia management.

Conclusion. *Fear of hypoglycemia is highly prevalent among patients with T1DM and is often associated with poor diabetes compensation, glycemic instability and higher risk for diabetic macroangiopathy. Attitude to hypoglycemia in such patients resembles idée fixe phenomenon with pathologically accentuated somatic perception of hypoglycemia and exaggeration of associated health hazards. Patients with fear of hypoglycemia tend to develop avoidance behaviour regarding diabetes mellitus that, combined with lower compliance for prevention of hypoglycemia, worsens clinical prognosis.*

Keywords: *diabetes mellitus; phobia; hypoglycemia*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-817>

Фобии — один из видов приступообразных тревожных расстройств, которые, согласно критериям F.40 МКБ-10 [1], проявляются четко очерченными эпизодами остро нарастающей тревоги или страха конкретной ситуации или предмета, утраты контроля над собой, в сочетании с разнообразными вегетативными симптомами тревоги в виде сердцебиения, «нехватки воздуха», сильной слабости, «предобморочного» состояния, озноба, онемения конечностей, парестезий, тошноты. Эти приступы возникают в момент контакта с предметом страха или только при мысли о нем, причем пациент всячески стремится избежать определенных объектов или ситуаций, вызывающих страх. Поведение, направленное на избегание объекта страха и связанное с ним неприятное самочувствие, мешает повседневной жизни. Пациент понимает, что его страх чрезмерен, но он не уменьшается от того, что другие люди считают объект его страха не столь опасным или неопасным.

Специфические для сахарного диабета (СД) фобии — инсулина, инъекций/игл, гипогликемий — давно вызывают интерес исследователей [2–4]. Их пожизненная суммарная распространенность достигает 26,5% [5]. Фобия инсулина встречается довольно часто, ведет к отказу от инсулинотерапии и обычно бывает вызвана низкой осведомленностью о заболевании, пользе и риске инсулинотерапии, а также недостаточным владением техникой инъекций и правилами коррекции дозы [6]. Относительно реже отмечаются фобии, связанные с проколом кожи: фобии самоконтроля гликемии — в 0,2–1,3%, фобии инъекций — 0,6–0,8% взрослых больных СД 1 типа (СД1) [7]. Эти разновидности фобий более значимы в детской диабетологии — на них указывают более 13% матерей маленьких детей, страдающих СД [8]. Фобия инъекций также ведет к пропуску инъекций инсулина [6, 9, 10]. Есть упоминания о более высокой частоте диабетических микроангиопатий у пациентов с фобиями инъекций и самоконтроля [10] и о повышении смертности больных СД с фобиями инсулина или инъекций СД [6]. Однако фобии инъекций и самоконтроля стали встречаться реже после внедрения в практику более тонких игл и ланцетов для прокола кожи.

Наибольшее клиническое значение приобретают сейчас фобии гипогликемий (ФГ) [11, 12], так как гипо-

гликемия — одно из важнейших препятствий к достижению целевых показателей гликемии у многих больных. Несмотря на то, что многие авторы постоянно указывают на большую распространенность ФГ, точных показателей в литературе, в том числе отечественной, нам найти не удалось.

В связи с этим целью нашего исследования было изучение распространенности ФГ и их влияния на течение СД. Данная работа проводилась в рамках более крупного исследования нетяжелых психических расстройств, в частности, тревожных, у больных СД [13, 14].

Материалы и методы

На первом этапе для набора максимально репрезентативной выборки в исследование последовательно включали всех больных СД1 и СД 2 типа (СД2), поступавших в эндокринологическое отделение в течение 2,5 лет и соответствовавших следующим критериям: мужчины и женщины старше 18 лет с длительностью СД не менее 0,5 лет, подписавшие информированное согласие. Указанная длительность СД была выбрана для отсева больных со стрессовыми реакциями на дебют диабета. Критериями исключения являлись отказ от участия в исследовании, выраженное снижение остроты зрения, затруднявшее выполнение тестов, беременность, неотложные состояния на момент обследования, хронические психозы. В результате в исследование вошли 200 больных СД, из них 139 — СД2 и 61 — СД1, в возрасте 18–79 лет, с длительностью СД 0,6–44 лет.

Все больные прошли стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование для оценки компенсации СД и его осложнений. Кроме того, проводилось психологическое обследование, включавшее шкалу тревоги/тревожности Спилбергера, тест на депрессию CESD, методику многостороннего исследования личности (ММИЛ), батарею тестов для оценки когнитивных функций, Торонтскую шкалу алекситимии TAS-20R [15], опросник диабет-зависимого качества жизни (Ru-ADDQoL) [16]. Больные были консультированы психиатром, который ставил диагноз фобий и других психических расстройств по критериям МКБ-10 [1]. В ходе консультации психиатра особое внимание уделялось дифференциальной диагностике ФГ и другой

Таблица 1

Характеристики 12 сопоставимых пар больных СД с фобиями гипогликемий и контрольных больных СД			
Показатели	Больные СД с ФГ (n=12)	Больные СД без ФГ (n=12)	p
Возраст, лет	41,3±20,6 39,0 [22,0; 59,5]	41,9±19,4 40,0 [24,0; 56,0]	НЗ*
Длительность СД, лет	19,0±13,5 16,0 [13,5; 24,5]	15,8±10,5 16,5 [9,5; 20,0]	НЗ*
Мужчины/женщины	4/8	4/8	НЗ**
Больные с СД1/СД2	10/2	10/2	НЗ**
Наличие депрессии, n	2	2	НЗ**

* тест Манна-Уитни. ** точный тест Фишера. НЗ – $p > 0,05$

разновидности патологической приступообразной тревоги – панического расстройства («панических атак»), которые клинически весьма напоминают ФГ.

На втором этапе исследования из всех обследованных были выделены больные СД с ФГ, не имеющие других тревожных расстройств (основная группа), и контрольная группа из такого же числа больных СД, не имевших ни ФГ, ни других тревожных расстройств. Основная и контрольная группа формировались методом сопоставимых пар (matched pairs). В таблице 1 представлены характеристики основной и контрольной групп, которые демонстрируют их идентичность по демографическим характеристикам и сопутствующим психическим расстройствам, за исключением ФГ. Таким образом, было сформировано 12 совпадающих пар больных СД с ФГ и без них, между которыми и проводилось дальнейшее сравнение.

Статистический анализ

Количественные переменные выражали в виде среднего, стандартного отклонения, медианы, 1 и 3 квартилей, минимального и максимального значения. Качественные переменные выражали в виде абсолютных чисел и процентов. Для сравнения количественных переменных применяли тест Манна-Уитни, для сравнения качественных переменных – тест хи-квадрат или точный тест Фишера. За уровень статистической значимости принимали $\alpha = 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Суммарная текущая распространенность ФГ на момент обследования составила 12/200 (6%) больных СД, причем при СД1 она была закономерно больше (16,1%), чем при СД2 (1%, $p=0,0002$).

Анализ клинической картины ФГ показал, что приступ тревоги/страха проявлялся симптомами, практически идентичными симптомам гипогликемии – как вегетативным (тремор, потливость, бледность кожи, повышение АД, сердцебиение и т.д.), так и психоневрологическим (раздражительность, агрессивность, головная боль и т.д.). Важно понимать, что при ФГ эти проявления вызваны не снижением уровня глюкозы в крови, а самой тревогой как таковой, будучи ее соматическим эквивалентом. Кроме того, ФГ характеризуется крайне выра-

женной «тревогой ожидания»: вегетативные симптомы появляются не только при нормальном или несколько повышенном уровне глюкозы, но иногда уже при одной мысли о гипогликемии. Однако и пациенты, и врачи нередко ошибочно интерпретируют указанные симптомы, возникающие на фоне высокой или несколько снижающейся (но отнюдь не низкой) концентрации глюкозы, как «относительную гипогликемию», «скрытую гипогликемию», что ведет к неадекватным терапевтическим мероприятиям. В результате у больных с ФГ формируется своеобразное избегающее поведение (один из критериев фобий по МКБ-10) – намеренное поддержание гликемии на высоком уровне: 91,7% больных с ФГ сообщили, что намеренно поддерживают гипергликемию (в контроле – 0% больных, $p < 0,0001$).

Гипогликемии, отношение к ним и связанное с этим поведение в зависимости от наличия ФГ

Приводимые дальше данные получены путем структурированного опроса. В анамнезе у больных с ФГ, считая от момента начала СД, была выявлена более высокая частота тяжелых гипогликемий: 8 случаев у 33,3% больных с ФГ и 1 случай у 8% больных без ФГ ($p < 0,05$, точный тест Фишера). Несмотря на поперечный (одномоментный) характер нашего исследования, что позволяет констатировать лишь ассоциацию, но не причинно-следственную связь или последовательность во времени, возможно, что перенесенные тяжелые гипогликемии сыграли свою роль в формировании ФГ.

Уровни глюкозы крови, при которых больные СД с ФГ и без ФГ ощущали гипогликемию, были одинаковыми (соответственно, $3,8 \pm 1,2$ и $3,4 \pm 0,9$ ммоль/л, НЗ, тест Манна-Уитни). Одинаковым в двух группах было и число больных, утративших восприятие гипогликемии (по 1 человеку, или 8,3%). Однако когнитивная оценка гипогликемии, ее значимости и риска для здоровья кардинально различаются у больных с ФГ и без них. Следует подчеркнуть, что в анамнезе у всех больных с ФГ также имело место заметное ятрогенное влияние: с их слов, ФГ развивались после того, как больные получали неверную информацию о гипогликемиях от врачей разных специальностей или из популярной литературы. Видимо, вследствие этого, по сравнению с контрольными пациентами, больные с ФГ чаще считают гипогликемию самой большой проблемой СД (соответственно, 0% и 66,7%, $p=0,0007$), очень опасной для здоровья (8,3% и 83%, $p=0,0003$), а симптомы гипогликемии – крайне неприятными (16,7% и 100%, $p=0,0001$, везде точный тест Фишера).

В рамках программ структурированного обучения больных СД давно и хорошо разработаны правила профилактики гипогликемий больными, позволяющие избежать повышения частоты тяжелых гипогликемий даже при достижении близкого к нормальному уровня гликемии [17]. По сути, их можно назвать «правилами избегающего поведения конструктивного типа», которые помогают больным избегать гипогликемий путем своевременного самоконтроля, приема углеводов и кор-

Таблица 2

Соблюдение правил профилактики и лечения гипогликемии обследованными больными			
Показатели	Больные СД с ФГ (n=12)	Больные СД без ФГ (n=12)	p
Не могут назвать причины гипогликемии, n (%)	7 (58)	4 (33,3)	НЗ*
Имеют при себе легкоусвояемые углеводы, %	0	0	НЗ*
Частота самоконтроля в сутки	1,0 [1,0; 3,5]	2,0 [1,0; 2,5]	НЗ**

* точный тест Фишера (односторонний), ** тест Манна-Уитни.
НЗ – $p > 0,05$

рекции дозы сахароснижающих препаратов. В табл. 2 приведены полученные нами данные о том, соблюдают ли больные с ФГ правила профилактики и лечения гипогликемии. Из нее следует, что больные с ФГ проводят самоконтроль гликемии не чаще, чем пациенты без ФГ. Ни один из больных основной и контрольной группы не мог показать, что он имеет при себе углеводы для купирования гипогликемии. Наличие при себе углеводов – один из краеугольных параметров поведения, связанного с СД, т.е., комплаентности, имеющий наибольшее значение для профилактики тяжелых гипогликемий [17], и их отсутствие свидетельствует о крайне низком качестве обучения больных СД в целом. Об этом же говорит и тот факт, что большинство больных СД с фобиями (58%) не были осведомлены о причинах гипогликемий.

Сравнение степени компенсации и осложнений СД в зависимости от наличия ФГ

«Избегающее поведение» в виде намеренного поддержания высокой гликемии у больных с ФГ имеет серьезные последствия. Так, медиана уровня HbA_{1c} у больных с ФГ составила 9,4% (диапазон 7,1–12,3%), значительно превышая этот показатель у больных без ФГ – медиана 8,2% (диапазон 6,4–10,0%, $p < 0,05$, тест Манна-Уитни). Таким образом, абсолютная разность HbA_{1c} у больных СД с ФГ и без них равнялась 1,3%, то есть была не только статистически, но и клинически значимой ($> 0,5\%$) и могла влиять на развитие поздних осложнений СД. Действительно, более выраженная декомпенсация при наличии ФГ сопровождалась намного более высокой частотой пролиферативной ретинопатии (33%), чем в контроле (0%, $p < 0,05$, точный тест Фишера). У больных с ФГ и пролиферативной ретинопатией уровень HbA_{1c} был крайне высоким – $10,4 \pm 1,5\%$ (9,7 [9,3; 12,1]). Разницы в частоте диабетической нефропатии выявлено не было, вероятно, ввиду ее очень низкой встречаемости в обследованных группах.

Кроме того, у больных с ФГ имела более высокая частота диабетического кетоацидоза в анамнезе с момента начала СД (учитывались случаи, потребовавшие экстренной госпитализации): 41,7% больных, 7 случаев, чем у пациентов без ФГ (16,6% больных, 2 случая, $p < 0,05$, точный тест Фишера).

Сравнительный анализ социальных и психологических особенностей больных СД в зависимости от наличия ФГ

Уровни образования и социального статуса (последний оценивается как суммарный балл образования, трудовой занятости и доходов) у больных с ФГ и без них не различались. Отсутствовали и различия в каких-либо когнитивных параметрах (показателях внимания, памяти и скорости реакции), которые изучались в данном исследовании. Средневзвешенные баллы диабет-зависимого качества жизни у больных с ФГ и без ФГ также были одинаковыми (соответственно, $-2,4 \pm 1,9$ и $-2,6 \pm 1,8$, НЗ, тест Манна-Уитни).

Согласно данным литературы, к развитию ФГ предрасполагает более высокая личностная тревожность [12]. Действительно, у обследованных нами больных ФГ был диагностирован высокий уровень (> 46) личностной тревожности по шкале Спилбергера ($49,5 \pm 11,2$, диапазон 35–65 баллов), в то время как у больных без ФГ отмечался средний уровень личностной тревожности ($41,8 \pm 3,4$, диапазон 34–47 баллов). Разница между двумя группами совпадающих пар не достигала статистической значимости ввиду малой выборки. Кроме того, у больных с ФГ была выявлена умеренная обратная корреляция уровня HbA_{1c} с личностной тревожностью, также не достигшая статистической значимости из-за малого числа пациентов ($r = -0,5$, $p = 0,08$, $n = 12$). Тем не менее, обнаруженная закономерность «чем выше гликемия (HbA_{1c}), тем меньше тревоги» как раз и отражает патологическое избегающее поведение больных СД с ФГ, которое обсуждалось выше.

Мы упоминали ранее о наличии яркой вегетативной симптоматики ФГ, имитирующей симптомы гипогликемии. Известно, что в основе соматизации тревоги, т.е. ее проявления спектром соматических симптомов, может лежать такое свойство личности, как алекситимия, т.е. неспособность распознавать и осознавать собственные чувства и эмоции. Однако измеренные с помощью валидизированной нами ранее шкалы TAS-20R [15] баллы алекситимии у больных с ФГ и без ФГ не различались и были невысокими ($49,8 \pm 9,1$ и $48,1 \pm 15,3$ соответственно; НЗ; тест Манна-Уитни), что не подтверждает роль алекситимии в формировании клинической картины ФГ.

Сравнение профилей ММИЛ не выявило значимых различий между основной и контрольной группами, за исключением тенденции к более выраженной ипохондрии (шкала 1), снижению настроения (шкала 2), протестности и склонности к вспышкам агрессии (шкала 4) у больных с ФГ. Дизайн исследования не позволяет судить о том, являются ли эти личностные черты причиной или следствием ФГ, или же и тем, и другим одновременно. Тем не менее, следует учитывать, что пациенты с такими чертами личности, особенно повышением по шкале 4 (психопатизация), менее склонны к сотрудничеству с врачом, что может затруднять процесс обучения.

Итак, несмотря на отсутствие разницы в объективных показателях восприятия гипогликемии (уро-

вень, при котором больные чувствуют гипогликемию, сохранность восприятия состояния гипогликемии) у больных СД с ФГ и без них, у первых сформировано такое отношение к гипогликемиям, которое можно охарактеризовать как сверхценную фиксацию, с усилением и гипероценкой соматических симптомов гипогликемии и неадекватным преувеличением степени связанного с ней риска для здоровья. Судя по особенностям профиля ММИЛ, ФГ относится к гипотимным вариантам тревоги (т.е., с последующей тенденцией к снижению настроения) с отчетливой тенденцией к психопатизации.

Изученная разновидность специфичных для СД фобий сопровождается патологическим и крайне неконструктивным для СД вариантом избегающего поведения – поддержанием высокого уровня гликемии, вместо использования стандартных несложных правил профилактики и купирования гипогликемии. Это поведение, связанное с СД, особенно в части профилактики гипогликемий, можно охарактеризовать как низкую комплаентность в отношении самоконтроля, наличия углеводов для купирования гипогликемий, а также низкий уровень знаний о гипогликемии. Как показали представленные здесь данные, в краткосрочной перспективе это приводит к увеличению частоты диабетического кетоацидоза и повышению уровня HbA_{1c}, а в долгосрочной – к повышению риска поздних осложнений СД.

Выявленные клинические особенности СД у больных с ФГ складываются в одну из «масок» так называемого лабильного, или трудно компенсируемого СД: клинически и статистически значимо более выраженная декомпенсация СД, большее число острых осложнений СД в анамнезе (тяжелых гипогликемий и особенно диабетического кетоацидоза) и закономерно вытекающее отсюда повышение частоты микроангиопатий (пролиферативной ретинопатии). В связи с этим мы полагаем целесообразным исключать ФГ у любых больных СД, имеющих так называемое «лабильное течение» СД,

которое может складываться по многочисленным причинам [18].

С учетом анамнестических указаний на преимущественно ятрогенный характер формирования ФГ, основанный на ложной информации, выявленные клинические и психологические особенности данных пациентов позволяют наметить пути оптимизации обучения и когнитивно-поведенческой терапии, направленной на устранение этой разновидности тревожных расстройств у больных СД. Основные подходы к лечению ФГ у больных СД были освещены нами ранее [18].

Выводы

1. ФГ являются важной клинической проблемой: при СД1 ими страдает каждый 6-й больной.
2. У больных с ФГ имеет место неблагоприятное течение СД с клинически значимым ухудшением компенсации, маской «лабильности» и повышением риска диабетических микроангиопатий, ведущими к ухудшению прогноза.
3. Отношение к гипогликемиям у больных с ФГ можно охарактеризовать как сверхценную фиксацию, с патологически усиленным восприятием соматических симптомов гипогликемии и преувеличением степени связанного с ней риска для здоровья.
4. У больных с ФГ развивается неконструктивный тип избегающего поведения, связанного с СД, в виде преднамеренного поддержания высокой гликемии, в сочетании с низкой комплаентностью в отношении профилактики гипогликемий (недостаточная частота самоконтроля гликемии, неимение при себе углеводов, незнание причин гипогликемии). Указанные особенности должны быть мишенями образовательных и психотерапевтических мероприятий у данной категории пациентов.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов при написании данной рукописи.

Список литературы

1. Churkin AA, Martyushov AN. *Kratkoe rukovodstvo po ispol'zovaniyu MKB-10 v psikhii-atrui i narkologii*. Moscow: "Triada-Kh"; 1999. 302 p.
2. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, de Groot M, McGill JB, Clouse RE, Lustman PJ. Anxiety and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med*. 2002;32(3):235–247. <http://dx.doi.org/10.2190/KLGD-4H8D-4RYL-TWQ8>
3. Green L, Feher M, Catalan J. Fears and phobias in people with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(4):287–293. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1520-7560\(2000\)9999:9999::AID-DMRR123>3.0.CO;2-T](http://dx.doi.org/10.1002/1520-7560(2000)9999:9999::AID-DMRR123>3.0.CO;2-T)
4. Popkin MK, Callies AL, Lentz RD, Colon ES, Sutherland DE. Prevalence of major depression, simple phobia, and other psychiatric disorders in patients with long-standing type I diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(1):64–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800250078010>
5. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Cryer PE. Psychiatric illness and diabetes mellitus: relationship to symptoms and glucose control. *J Nerv Ment Dis*. 1986;174(12):736–742. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005053-198612000-00005>
6. Fu AZ, Qiu Y, Radican L. Impact of fear of insulin or fear of injection on treatment outcomes of patients with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(6):1413–1420. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007990902905724>
7. Mollema ED, Snoek FJ, Heine RJ, van der Ploeg HM. Phobia of self-injecting and self-testing in insulin-treated diabetes patients: opportunities for screening. *Diabet Med*. 2001;18(8):671–674. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-5491.2001.00547.x>
8. Howe CJ, Ratcliffe SJ, Tuttle A, Dougherty S, Lipman TH. Needle anxiety in children with type 1 diabetes and their mothers. *MCN American journal of maternal child nursing*. 2011;36(1):25–31. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2011;36(1):25–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/NMC.0b013e3181fc6093>

9. Berlin I, Besserbe JC, Eiber R, Balssa N, Sachon C, Bosquet F, Grimaldi A. Phobic symptoms, particularly the fear of blood and injury, are associated with poor glycemic control in type I diabetic adults. *Diabetes Care*. 1997;20(2):176–178. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.20.2.176>
10. Bienvenu OJ, Eaton WW. The epidemiology of blood-injection-injury phobia. *Psychol Med*. 1998 Sep;28(5):1129–1136. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291798007144>
11. Polonsky WH, Davis CL, Jacobson AM, Anderson BJ. Correlates of hypoglycemic fear in type I and type II diabetes mellitus. *Health Psychol*. 1992;11(3):199–202. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/0278-6133.11.3.199>
12. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns*. 2007;68(1):10–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2007.05.003>
13. Moshnyaga EN, Starostina EG, Volodina MN. Sravnitel'nyy analiz struktury nekotorykh psikhicheskikh rasstroystv u bol'nykh sakharnym diabetom 1 i 2 tipa. Conference proceedings: VI All-Russian Congress for Endocrinology. Moscow; 27–31 may 2012. p. 161.
14. Starostina EG, Bobrov AE, Moshnyaga EN, Volodina MN. Nepsikhoticheskie psikhicheskie rasstroystva pri sakharnom diabete. *Uchenye zapiski SPbGMU im. I.P. Pavlova*, 2010; XVII(2):29–31.
15. Starostina EG, Taylor GD, Quilty LK, Bobrov AE., Moshnyaga EN, Puzyreva NV, Bobrova MA, Ivashkina MG, Krivchikova MN, Shavrikova EP, Bagby RZh. A new 20-item version of the Toronto Alexithymia Scale: validation of the Russian language translation in a sample of medical patients. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2010;(4):31–38.
16. Starostina EG. Biomeditsinskie i psikhosotsial'nye aspekty sakharnogo diabeta i ozhireniya: vzaimodeystvie vracha i patsienta i puti ego optimizatsii [Dissertation]. Moscow; 2003.
17. Starostina EG, Antsiferov M, Galstyan GR, Trautner C, Jörgens V, Bott U, et al. Effectiveness and cost-benefit analysis of intensive treatment and teaching programmes for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Moscow—blood glucose versus urine glucose self-monitoring. *Diabetologia*. 1994;37(2):170–176. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001250050089>
18. Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prophylaxis. Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V. Moscow: MIA; 2011. 808 p.]

Старостина Елена Георгиевна

д.м.н., проф. кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ГБУЗ Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, Москва
E-mail: elena.starostina@rambler.ru

Мошняга Елена Николаевна

к.м.н., врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения, ГБУЗ Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Невербальные характеристики поведения у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа и аффективными расстройствами

Гирш Я.В., Гильбурд О.А., Миронова Н.А.

ГБОУ ВПО Сургутский государственный университет, Сургут
(ректор – проф. С.М. Косенок)

Цель. Обосновать значение анализа невербального поведения детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и необходимость использования этологического метода в диагностике аффективных нарушений.

Материалы и методы. Обследовано 87 пациентов с СД1 в возрасте $12,34 \pm 4,6$ лет. Для этологического анализа использовали «Глоссарий невербального поведения человека», формализация степени выраженности поведенческих признаков проведена в соответствии со «Шкалой этологических признаков человека».

Результаты и обсуждение. Невербальные проявления тревоги у детей, длительно болеющих СД1, более разнообразны и отчетливо маркированы, чем у заболевших недавно. Средняя частота регистрации полного этологического репертуара составила 80,6% и 74,4% соответственно. В группе детей с СД1 более 3 лет полный этологический репертуар депрессии выявлен в 86,6%, при 76,4% у пациентов с СД1 до 1 года.

Заключение. Этологический анализ невербального поведения детей и подростков с СД1 существенно повышает информативность клинического обследования больных, способствует объективизации и верификации клинико-психопатологических данных о наличии и степени выраженности аффективной патологии.

Ключевые слова: диабет; дети; невербальное поведение; тревога; депрессия; аффективные расстройства

Nonverbal behavioural characteristics of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and emotional disorders

Girsh Ya.V., Gil'burd O.A., Mironova N.A.

Khanty-Ugra Medical Institute, Surgut, Russian Federation

Aim. To estimate clinical significance of nonverbal behaviour analysis and ethological method in diagnostics of emotional disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Material and Methods. 87 patients with T1DM aged 12.34 ± 4.6 years were enrolled in this study. Ethological analysis was based on Glossary of Human Nonverbal Behaviour; behavioural characteristics were formalized according to Human Ethological Signs Scale (HESS).

Results. Nonverbal signs of anxiety in children with long experience of T1DM were more diverse and prominent. Average occurrence of complete ethological repertoire was 80.6% and 76.4%, respectively. Children with clinical history of T1DM greater than 3 years demonstrated complete repertoire in 86.6% of cases, with that of only 76.4% of more recently diagnosed.

Conclusion. Ethological analysis of nonverbal behaviour in children and adolescents with T1DM improves informative value of clinical examination and complements verification of psychopathological data on emotional disorders in this category of patients.

Keywords: diabetes mellitus; children; nonverbal behaviour; anxiety; depression; emotional disorder

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-818>

Кроме классических сосудистых осложнений сахарного диабета (СД), особое место в клинической картине заболевания занимают аффективные расстройства, которые могут являться ранним признаком, а зачастую провоцирующим моментом в возникновении и дальнейшем прогрессировании болезни, оказывая неблагоприятное влияние на ее течение [1]. Среди психических нарушений, возникающих у пациентов с СД, наиболее частыми являются депрессия и тревога, средняя распространенность которых составляет в диспансерной группе 14,4–32,5% [2].

В детской возрастной группе депрессивные и тревожные расстройства, связанные с СД, чаще всего остаются нераспознанными, что связано с односторонним обследованием преимущественно соматической сферы пациентов, а также с недооценкой психопатологического компонента их болезненного статуса

Цель

Обосновать значение анализа невербального поведения (НП) детей и подростков с СД 1 типа (СД1)

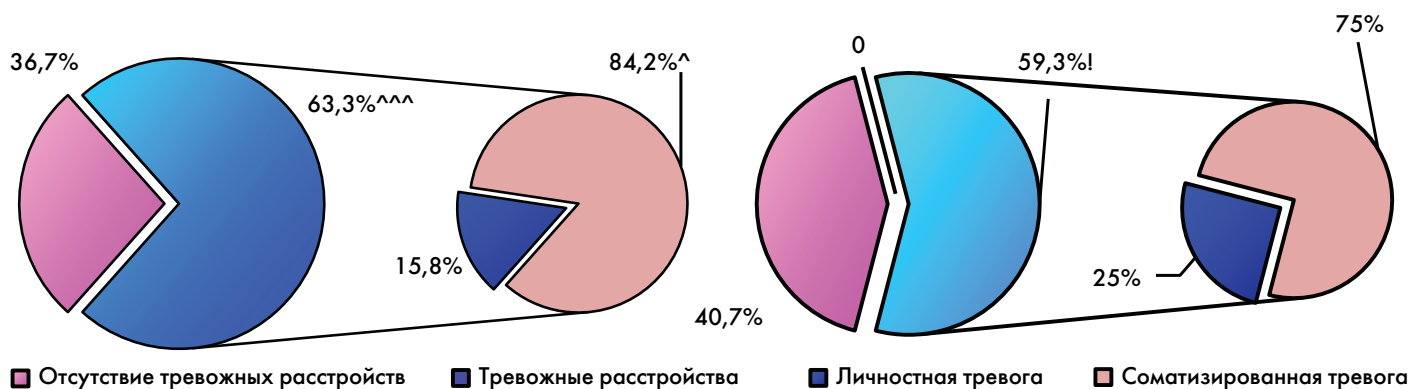


Рис. 1, 2. Частота и типология тревоги в 1-й и 2-й группах пациентов с СД.

и необходимость использования этологического метода в диагностике аффективных нарушений.

Материалы и методы

В основную группу вошли 87 пациентов (41 девочка и 46 мальчиков) школьного возраста $12,34 \pm 4,6$ лет с СД1. 60 пациентов составили 1-ю группу с длительностью заболевания более 3 лет. 27 детей и подростков с манифестом СД1 или длительностью заболевания до 1-го года составили 2-ю группу. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД [3], при информированном согласии родителей, в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации [4] и правилами клинической практики в РФ, утвержденными Приказом Минздрава РФ №266 (2003 г.). Контрольную группу составили 47 детей без СД того же возраста и пола.

Наличие аффективных расстройств в группах СД и контроля устанавливали с помощью базисного клинико-психопатологического метода, предусматривающего выявление и оценку соответствующих симптомов на различных этапах болезни. Данные исследования формализовали с использованием международных валидизированных шкал, адаптированных к детскому возрасту: шкалы Цунга для оценки депрессии [5] и личностного опросника Спилбергера-Ханина для оценки тревоги [6, 7].

Для этологического анализа поведения детей и подростков использовали адаптированный к задачам исследования «Глоссарий невербального поведения человека», включающий элементарные единицы, простые и сложные формы поведения и их динамику [8]. Формализацию степени выраженности поведенческих признаков проводили в соответствии со Шкалой этологических признаков человека (Human Ethological Signs Scale – HESS) [9], предусматривающей 7-балльную оценку этологической экспрессии. Средняя продолжительность этологического наблюдения составила 20–30 минут с покадровым анализом зафиксированных на цифровой видеозаписи поведенческих дисплеев.

Для оценки вероятности (p) использованы непараметрические критерии Fisher test, для выявления кор-

реляционной зависимости — коэффициент корреляции рангов Спирмена (r). Различия принимались достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В настоящее время большинство авторов отрицают возможность непосредственного психогенеза заболевания, когда стрессовое воздействие является единственным или ведущим этиологическим фактором. Акценты смещаются в сторону оценки СД как заболевания с «очевидно психосоматическим течением». Психогенный дебют диабета, акцентуации личности, неблагоприятная микросоциальная среда, неудовлетворительная компенсация СД, длительное течение болезни, наличие сосудистых осложнений значительно повышают риск развития психических расстройств.

Характеристика тревоги у детей и подростков с СД1

Установление диагноза СД1, осознание этого, становится психотравмирующей ситуацией для детей, подростков и их семей. Для дифференцированного распознавания тревоги как личностного свойства или как болезненного состояния все пациенты были протестированы с использованием шкалы Спилбергера-Ханина (рис. 1, 2, 3).

У 63,3% детей и подростков с СД1 1-й группы и 59,3% пациентов 2-й группы выявлены тревожные нарушения. В контрольной группе тревога регистрировалась в 25,5% случаев ($p < 0,001$ при сравнении с 1-й группой,

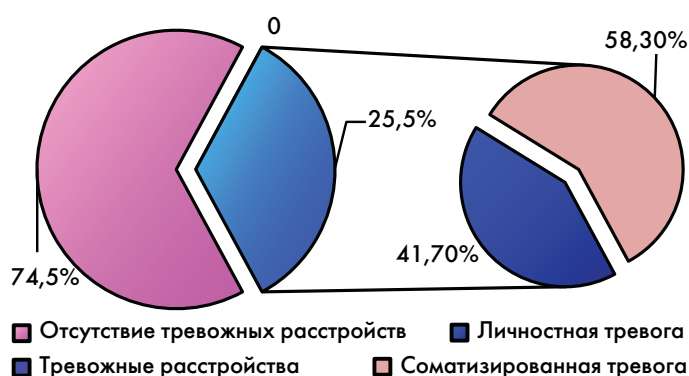


Рис. 3. Частота и типология тревоги в группе контроля.

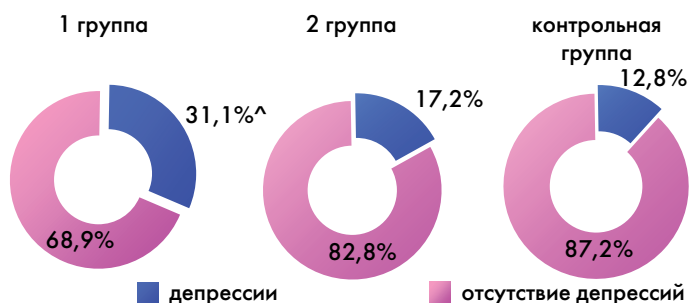
$p < 0,01$ при сравнении со 2-й группой). В группах пациентов с СД доминировала соматизированная тревога, которая, в том числе, проявлялась в виде панических атак (внезапное беспричинное возникновение тревоги, перерастающей в страх) и сопровождалась вегетативными симптомами, сходными с гипогликемическими реакциями (слабость, потливость, тремор), что согласуется с данными других авторов, полученными при обследовании взрослых пациентов с СД [10]. Во 2-й группе преобладала соматизированная тревога как функциональная реакция личности на болезнь (ситуативная тревога), а у пациентов 1-й группы по мере прогрессирования болезни функциональная тревога приобретала органическую окраску в связи с фиксацией триады Вальтер-Бюзля (ослабление памяти, когнитивное снижение, эмоциональная лабильность) в сочетании с астеническим синдромом.

На этапах эволюции патологического процесса у больных происходит трансформация отношения к своему заболеванию. После установления диагноза большинство пациентов находятся в состоянии выраженного беспокойства в отношении неблагоприятного течения болезни, развития возможных осложнений, неэффективности лечения. Больные стремятся к поиску новых способов лечения, дополнительной информации о заболевании, вероятных осложнениях, методах лечения. Постепенно тревога по поводу своего заболевания сменяется определенной адаптацией к болезни, на фоне чего появляются отказы от выполнения рекомендаций в полном объеме или неполное соблюдение рекомендаций, что не может не отразиться на частоте проведения самоконтроля и степени компенсации углеводного обмена.

Характеристика депрессий у детей и подростков с СД1

В основной группе ($n=87$) и в группе контроля ($n=47$) клинико-психопатологическое исследование позволило выявить отчётливые симптомы депрессии у 48,3% пациентов с СД1 (42 человека), при этом в 1-й группе симптомы депрессии отмечались у 31,1% (27) пациентов, во 2-й группе — у 17,2% (15) детей и подростков (рис.4). В группе контроля эти показатели были близки к среднепопуляционным — 12,8% (6 человек) ($p < 0,05$).

Такие симптомы депрессии, как сниженное настроение, падение или утрата интереса во всех областях деятельности, которые обычно приносили удовольствие, преобладали в 1-й группе детей с длительностью СД



Примечание: ^ — различия 1-й группы и группы контроля, $p < 0,05$

Рис. 4. Частота депрессии в исследуемых группах.

более 3 лет по сравнению со 2-й, в 28,3% и 23,3% случаев соответственно ($p < 0,001$). При этом пациенты сообщали об отказе или нежелании посещать школу, о раздражительности, плохой концентрации внимания, повышенной утомляемости, слабости, вялости, у них выявлялся астенический синдром, характерный не только для депрессии, ассоциированной с СД, но и для самого диабета. Утрата интереса к чтению отмечалась в обеих исследуемых группах. В 1-й и во 2-й группах у детей наблюдались снижение или потеря интереса к играм, особенно подвижным, что связано с боязнью детей пропустить инъекцию инсулина или перекусы.

Для самооценки выраженности депрессии использовали шкалу Цунга. По результатам самооценки по шкале Цунга, у 20,7% пациентов (18) 1-й группы имели место лёгкие депрессии, у 10,3% (9) — среднетяжелые и тяжелые депрессии. Во 2-й группе у 12,6% (11) детей и подростков регистрировались легкие депрессии, у 4,6% (4 человека) — среднетяжелые и тяжелые депрессивные состояния. В группе контроля были выявлены только легкие депрессии у 12,8% (6 пациентов). Полученные результаты показывают, что депрессивные состояния выявляются и у детей без хронической эндокринной патологии, но достоверно чаще диагностируются в группе пациентов с СД, у которых они имеют как психогенную, так и церебрально-органическую природу.

С целью объективной верификации депрессии и тревоги был применён этологический метод, который до настоящего времени не использовался в диагностике у детей и подростков с СД1 и позволил провести оценку НП, которое представляет собой систему коммуникативных сигналов, регистрируемых по визуальному, аудиальному, ольфакторному и тактильному каналам информации, помимо словесных символов. Исследование НП имеет важное объективирующее и верифицирующее значение в диагностике психических расстройств.

Этологический анализ НП у лиц с психическими нарушениями структурирован в соответствии с системой уровней поведения [11]: 1) элементарные единицы поведения или единицы двигательных актов; 2) простые комплексы поведения; 3) сложные или контекстные комплексы поведения, в нашем исследовании — игра. Игровое поведение детей и подростков оценивалось во время проведения занятий по программе «Школы диабета» и мероприятий, посвященных Дню диабета.

НП детей и подростков при тревоге, обусловленной СД1

НП детей и подростков с СД более 3 лет и тревожными расстройствами представлено в таблице 1.

В группе пациентов с СД1 и длительностью заболевания более 3 лет средняя частота регистрации полного этологического репертуара (одновременно всех 29 паттернов в трех регистрах НП) составила 80,6%, среднестатистическая экспрессия невербальных признаков тревоги — $5,49 \pm 0,27$ балла, между «средневыраженной» и «выраженной», и выше, чем у пациентов с манифестом СД (соответственно $74,4\%$ и $3,81 \pm 0,76$ балла, между «умеренной» и «средней», $p < 0,05$). Таким образом, невербаль-

Таблица 1

Частота и выраженность HESS-признаков тревоги в 1-й группе (n=38)

№	Этологический паттерн	Частота HESS-признаков		Выраженность HESS-признаков
		абс.	%	Среднее значение ± стат. отклонение
Элементарные единицы поведения				
1.	«Бегающий» взгляд по сторонам	38	100	6,00±0,22
2.	Немигающий (пристальный) взгляд	18	47,3	4,48±0,19
3.	Дрожание нижней губы	15	39,4	5,64±0,33
4.	Сжатые губы	29	76,3	5,80±0,24
5.	Губы внутрь	35	92,1	4,92±0,28
6.	Фиксация обеих рук на предмете или подмышками	26	68,4	5,68±0,44
7.	Сжимание одной рукой пальцев другой руки	23	60,5	5,17±0,34
8.	Поглаживание руки рукой	25	65,7	5,90±0,26
9.	Приподнятые плечи	38	100	5,12 0,24
10.	Напряжённая, периодически ускоренная речь	38	100	6,01±0,20
11.	Дрожь в голосе	28	73,7	6,14±0,16
Простые формы поведения				
1.	Напряженная мимика тревоги, ожидания	38	100	6,20±0,30
2.	Мимика с высокой подвижностью бровей	27	71,1	5,75±0,26
3.	Жест латентной тревоги	38	100	6,19±0,18
4.	Индивидуальное расстояние увеличено к началу беседы и сокращено к её завершению	38	100	4,86±0,24
5.	Ориентация при контакте полубоковая	32	84,2	4,65±0,40
6.	Встряхивание или качание головой	17	44,7	5,83±0,28
7.	Реакция плеча	33	86,8	5,68±0,24
8.	Вздрагивание при внезапном раздражителе	38	100	6,18±0,32
9.	Яктация	33	86,8	5,80±0,28
10.	Интенсивный аутогруминг	38	100	5,61±0,26
11.	Интенсивное манипулирование предметом, частью тела, одеждой	15	39,5	5,47±0,34
12.	«Игра пальцами»	32	84,2	4,66±0,30
13.	Лябиофагия	37	97,3	5,60±0,21
14.	Полиморфные стереотипии	34	94,4	5,22±0,55
Сложные формы поведения				
1.	Сон с частой сменой поз, прерывистый, с ранним пробуждением	28	87,5	6,12±0,18
2.	В пищевом поведении – манипулирование пищей, облизывание, сглатывание, оральные движения вне речи, неразборчивость в еде, изменение ритма приема пищи	37	97,3	5,42±0,22
3.	В исследовательском поведении – осматривание, неофобия	38	100	4,61±0,29
4.	В территориальном поведении – осторожное посещение кабинета врача, челночная траектория перемещения в границах подгрупповой территории	36	94,7	4.47 ±0,18
Средняя частота регистрации и экспрессия полного этологического репертуара тревоги в 1-й группе			80,6	5,49±0,27

ные проявления тревоги у детей, длительно болеющих СД1, более разнообразны и отчётливо маркированы.

Особое значение для этологической верификации тревоги у детей и подростков с СД1 более 3 лет имеют, согласно нашим данным, те невербальные паттерны, которые регистрируются с частотой более 90%, а именно: «бегающий» взгляд по сторонам, губы внутрь, приподнятые плечи, периодически ускоренная речь, напряженная мимика тревоги, жест латентной тревоги, вздрагивание при внезапном раздражителе, в пищевом поведении – манипулирование пищей, изменение ритма приема пищи, в исследовательском поведении – осматривание, неофобия. В свою очередь, наиболее значимыми невербальными маркерами тревоги у детей и подростков с длительностью СД до года являются: напряжённая, периодически ускоренная речь, дрожь в голосе, мимика

с высокой подвижностью бровей, «игра пальцами», в территориальном поведении – осторожное посещение кабинета врача.

У 14,8% (7) детей и подростков контрольной группы, у которых клинически была выявлена тревога как болезненное состояние, наблюдались те же невербальные признаки со средней частотой 50,8% при средней степени выраженности $3,2 \pm 0,57$ балла, т.е. преимущественно на уровне «умеренной» по шкале HESS, что соответствует значениям, колеблющимся между нормой и сомнительной патологией.

НП детей и подростков при депрессии, обусловленной СД1

Частота регистрации и экспрессия этологических признаков депрессии по 7-балльной шкале HESS у детей

Таблица 2

Частота и выраженность HESS-признаков депрессии в 1-й группе (n=27)

№	Этологический паттерн	Частота HESS-признаков		Выраженность HESS-признаков
		абс.	%	Среднее значение ± стат. отклонение
Элементарные единицы поведения				
1.	Избегание контакта взором	27	100	5,54±0,21
2.	Взгляд в окно, рассматривание рук	27	100	5,77±0,33
3.	Надувание щек и губ	24	88,9	5,19±0,24
4.	Опущенные углы рта	25	92,5	5,32±0,66
5.	«Печальные» или нахмуренные брови	22	81,5	4,51±0,52
6.	Приподнятый внутренний край бровей	22	81,5	4,19±0,28
7.	Горизонтальные морщины на лбу	21	77,8	4,22±0,31
8.	Факультативно (только у подростков) – складка Верагута	11	41	5,88±0,22
9.	Тусклые глазные яблоки	27	100	6,08±0,15
10.	Транзиторные элементы: слезы, мимика плача	18	52,6	4,53±0,33
11.	Жесты покорности	27	100	5,49±0,38
12.	Прятание (прикрывание) паха руками	27	100	6,11±0,15
	В позах стоя и сидя			
13.	Голова опущена	15	55,5	5,48±0,44
14.	Руки заведены назад	13	48,1	4,77±0,22
15.	Уменьшение плеча	18	66,7	6,06±0,21
16.	Скрещение ног как элемент прятания паха	27	100	5,88±0,33
17.	В положении стоя тенденция к сгибанию коленей и дальнейшему опусканию головы	27	100	5,72±0,18
В невербальных компонентах речи				
18.	Голос тихий	27	100	5,52±0,29
19.	Тембр низкий	22	81,5	4,21±0,45
20.	Увеличение длительности пауз	27	100	6,11±0,12
21.	Тенденция к растягиванию гласных	24	88,9	4,33±0,24
22.	Увеличение числа речевых ошибок	26	94,7	5,91±0,17
23.	Рост числа речевых стереотипий	27	100	5,90±0,35
Простые формы поведения				
1.	Тенденция к увеличению индивидуального расстояния	27	100	6,09±0,14
2.	Редукция комплекса приветствия	27	100	5,11±0,49
3.	Ориентация в беседе по типу фототаксиса	27	100	6,11±0,24
4.	Аутоагрессивные формы аутогруминга (онихофагия и трихотилломания)	21	77,8	5,29±0,42
Сложные формы поведения				
1.	Ночная бессонница, инверсия ритма «сон – бодрствование», эмбриональная поза во сне	27	100	6,22±0,25
2.	Походка в замедленном темпе с сохранением элементов поз покорности	27	100	5,90±0,19
3.	Дезактуализация гигиенического, комфортного и поискового поведения	24	88,9	5,16±0,62
4.	У подростков – актуализация имитативного поведения с риском развития «синдрома Вертера»	15	55,6	5,88±0,26
5.	Анорексия	16	59,2	4,45±0,21
6.	Редукция доминирования в границах индивидуальной и подгрупповой территории	27	100	6,08±0,11
7.	Манкирование семейно-ролевыми функциями	27	100	5,82±0,19
8.	Отказ от игровой активности	24	100	4,87±0,09
Средняя частота регистрации и степень выраженности полного этологического репертуара депрессии в подгруппе			86,60	5,42±0,29

и подростков с длительно текущим СД1 представлены в таблице 2.

В группе детей с СД более 3 лет средняя частота регистрации полного этологического репертуара (одновременно всех 35 паттернов в трех регистрах НП) составила 86,6%, а среднестатистическая степень выраженности невербальных признаков депрессии 5,42±0,29 балла, между «средневыраженной» и «выраженной», что выше, чем среди пациентов с манифестом или СД1 до года (со-

ответственно, 76,4% и 4,63±0,58 балла, между «средней» и «средневыраженной»).

Значение для этологической верификации депрессии у детей и подростков, длительно болеющих СД1, согласно нашим данным, также имеют те невербальные паттерны, которые регистрируются с частотой более 90%: избегание контакта взором, взгляд в окно, рассматривание рук, опущенные углы рта, тусклые глазные яблоки, скрещение ног, тихий голос, увеличение числа речевых

ошибок и речевых стереотипов, тенденция к увеличению индивидуального расстояния, редукция комплекса приветствия, инверсия ритма «сон – бодрствование», отказ от игровой активности.

В свою очередь, наиболее значимыми невербальными маркерами депрессии у детей и подростков с СД до года являются: скрещение ног как элемент прятания паха, тихий голос, увеличение длительности пауз, числа речевых ошибок и речевых стереотипов, походка в замедленном темпе, отказ от игровой активности.

У 12,8% (6) детей и подростков контрольной группы с клинически выявленной лёгкой депрессией наблюдались те же невербальные признаки со средней частотой регистрации полного этологического репертуара 61,4% и среднестатистической степенью выраженности $2,08 \pm 0,11$ балла, на уровне «умеренной» по шкале HESS.

У детей и подростков основной и контрольной групп исследования, у которых аффективные расстройства отсутствовали, депрессивные невербальные признаки регистрировались со средней частотой 8,9% при средней степени выраженности $2,1 \pm 0,2$ балла, то есть на уровне

нормативных ситуационно-транзиторных реакций.

Полученные нами результаты показывают, что этологический анализ НП детей и подростков с СД1 существенно повышает информативность клинического обследования больных; во-вторых, способствует объективизации и верификации клинко-психопатологических данных о наличии и степени выраженности аффективной патологии, обусловленной СД1, полученных с использованием международных валидизированных шкал; в-третьих, позволяет уверенно дискриминировать депрессивные и тревожные расстройства при отсутствии или затруднении вербального контакта с пациентом.

Клинко-этологическая диагностика аффективных расстройств у детей и подростков с СД1 позволяет расширить возможности верификации психопатологического компонента болезненного статуса ребенка, препятствующего достижению компенсации основного заболевания и повысить качество диабетологической помощи детям.

Авторы декларируют отсутствие конфликта (двойственности) интересов при написании данной статьи.

Список литературы

1. Kovalev YuV, Zelenin KA. Sakharный diabet i trevozhnye rasstroystva. Medicinskā psihologiā v Rossii. 2011;(5). Available from: http://medpsy.ru/mpri/archiv_global/2011_5_10/nomer/nomer10.php. Access on 01.09.2013.
2. Andryushchenko AV, Drobizhev MYu, Dobrovol'skiy AV. Sravnitel'naya otsenka shkal CES-D, BDI i HADS(d) v diagnostike depressii v obshchemeditsinskoy praktike. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2003;(5):34–39.
3. Dedov II, Shestakova MV. et al. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharным diabetom. 5th ed. Diabetes mellitus. 2011;(3 suppl 1):4–72.
4. WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964
5. Bezz IA. Shkaly dlya otsenki depressii (vypusk 2). Moscow: Pressa; 2004. 25 p.
6. Khanin YuL. Kratkoe rukovodstvo k shkale reaktivnoy i lichnostnoy trevozhnosti ChD Spilbergera. Leningrad; 1976. 198 p.
7. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. The State-Trait Anxiety Inventory: Test manual. USA, Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press. 1970.
8. Eibl-Eibesfeldt I. Human ethologie. Berlin: Parey. 1985; 1090 p.
9. Gil'burd OA. Analiz neverbal'nogo povedeniya kak sposob verifikatsii klinicheskogo diagnoza. Vestnik SurGU. Meditsina. 2009;(3):57–66.
10. Elfimova EV. Psikhicheskie rasstroystva pri sakharном diabete. Tekhnologiya lechebno-dagnosticheskogo protsessa [Dissertation]. Moscow; 2008. P. 45.
11. Kornetov AN, Samokhvalov VP, Korobov AA. Etologiya v psikiatrii. Kiev: Zdorov'ya. 1990. 215 c.]

Гирш Яна Владимировна

д.м.н, проф. кафедры детских болезней, ГБОУ ВПО Сургутский государственный университет, Сургут

E-mail: yanaef@yandex.ru

Гильбурд Олег Аркадьевич

д.м.н., доцент кафедры детских болезней, ГБОУ ВПО Сургутский государственный университет, Сургут

Миронова Надежда Александровна

аспирант кафедры детских болезней, ГБОУ ВПО Сургутский государственный университет, Сургут

Механизмы тромбообразования, ассоциированные с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства?

Бондаренко И.З., Ширшина И.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В настоящее время инвазивные методы реваскуляризации миокарда прочно заняли лидирующие позиции в лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Но все достижения эндоваскулярного лечения не были бы столь эффективны и безопасны без применения дезагрегантов, являющихся обязательным медикаментозным сопровождением эндоваскулярного вмешательства. Эффективность антитромботической терапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) снижена по сравнению с общей популяцией, что влияет на прогноз чрескожного вмешательства (ЧКВ). По-видимому, это связано с тем, что при СД имеются свои особенности клеточного гемостаза, зависящие от степени и длительности декомпенсации углеводного обмена. В данной статье рассматриваются факторы, влияющие на механизмы тромбообразования у пациентов с СД.

Ключевые слова: сахарный диабет; гемостаз; ишемическая болезнь сердца; функции тромбоцитов

Thrombogenesis and governing factors of cardiovascular intervention in diabetes mellitus

Bondarenko I.Z., Shirshina I.A.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Cardiovascular intervention for myocardial revascularization dominates modern treatment of ischaemic heart disease (IHD). Current efficiency and safety of this method could never be achieved without the development of antiplatelet agents that provide indispensable protection for endovascular interventions. However, antithrombotic therapy is generally less effective in diabetes mellitus (DM), affecting prognosis for transcatheter intervention. This trend is probably due to alteration of cellular homeostasis during hyperglycemia and correlates with its severity and persistence. This paper addresses modern understanding of factors affecting thrombogenesis in patients with DM.

Keywords: diabetes mellitus; haemostasis; ischaemic heart disease; platelet functions

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-95>

Согласно современным рекомендациям по лечению ишемической болезни сердца (ИБС), первичной и вторичной профилактикой развития сердечно-сосудистых осложнений является долгосрочная терапия лекарственными препаратами, ингибирующими функцию тромбоцитов. Нарушения в системе тромбоцитарного гемостаза являются ключевыми факторами в развитии острых ишемических расстройств у пациентов с сахарным диабетом (СД), имеющих сердечно-сосудистую патологию. Наряду с общими принципами тромбообразования в его патогенез вовлечены механизмы, взаимосвязанные с нарушением углеводного обмена: гипергликемия, дефицит инсулина и инсулинорезистентность, метаболические и клеточные нарушения [1]. Эти механизмы увеличивают риск тромбообразования и вероятность развития острого коронарного синдрома (ОКС) (рис. 1). При этом прогноз последнего достоверно хуже в сравнении с пациентами с ИБС, не имеющими СД [2].

Хроническая гипергликемия играет собственную роль в нарушении функции тромбоцитов. В норме образова-

ние тромбоцитарного сгустка проходит 4 стадии: спазм поврежденной артерии, адгезия и агрегация тромбоцитов, ретракция зарождающегося тромба. Его морфологический субстрат формируют тромбин и сериновая протеаза. Последняя регулирует агрегацию тромбоцитов через экспрессию G-протеинсвязанной протеазы-1 (PAR-1). В условиях повышенного уровня глюкозы в крови, в том числе за счет осмотического действия, происходит гликирование поверхностных белков тромбоцитов с последующим повышением концентрации медиаторов, стимулирующих их активацию — протеинкиназы C и PAR-1, что приводит к чрезмерному образованию тромбина, изменению структуры кровяных пластинок и повышению их адгезивных свойств [3]. При этом постепенно повышается уровень Р-селектина, крупной молекулы, экспрессируемой тромбоцитами, что приводит к развитию тромбоцитарно-лейкоцитарной адгезии. У лиц со стабильными формами ИБС Р-селектин повышен, достигая максимальной концентрации в случае развития ОКС [4]. У пациентов с СД

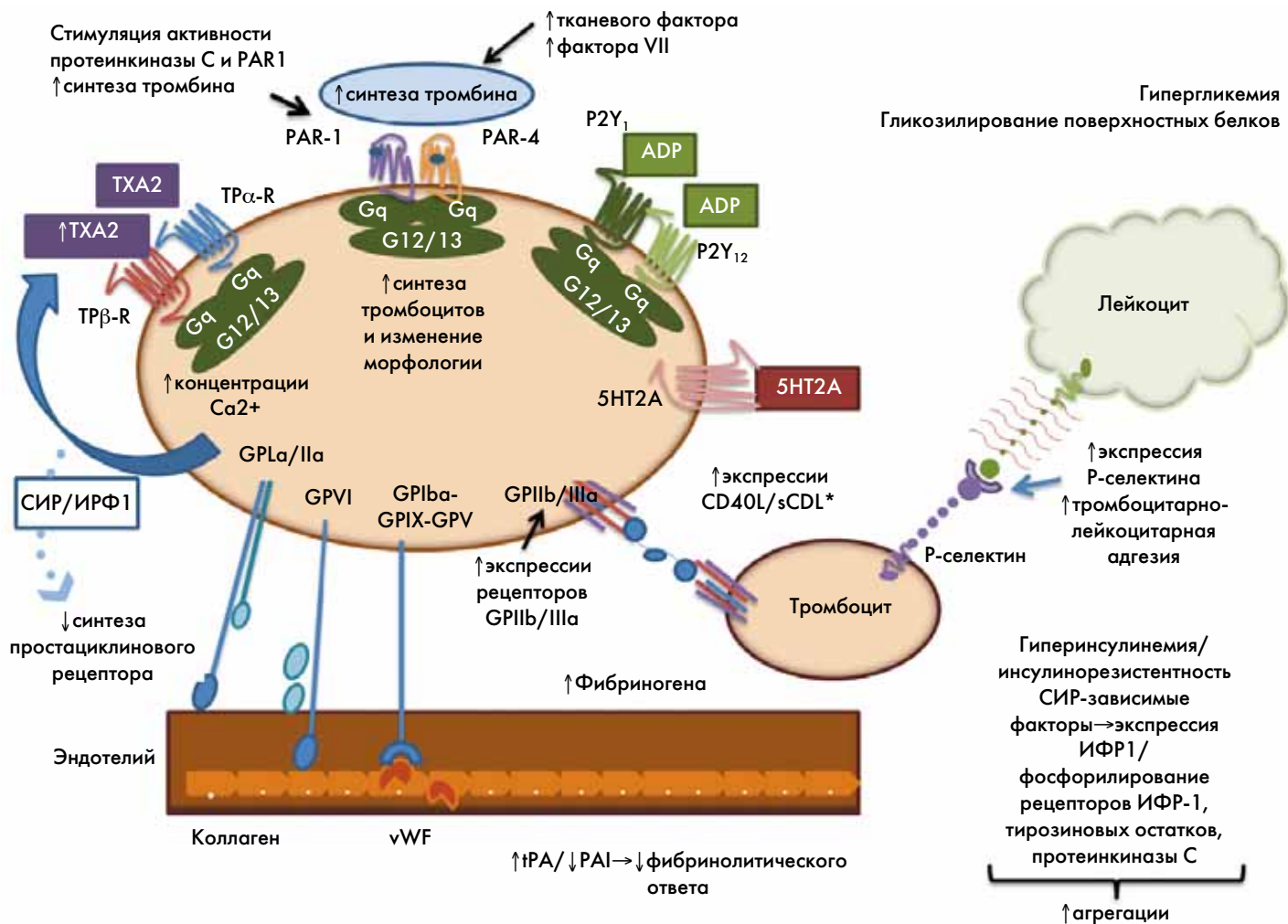


Рис. 1. Изменения в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при сахарном диабете.

ADP – индуктор агрегации тромбоцитов АДФ

TXA2 – индуктор агрегации тромбоцитов тромбоксан A2

5HT_{2A} – индуктор агрегации тромбоцитов серотонин

СИР – цитоплазматический белок, субстрат инсулинового рецептора

tPA – тканевой активатор плазминогена

PAI – ингибитор активатора плазминогена 1 типа

ИФР1 – инсулиноподобный фактор роста

*CD40L – член суперсемейства фактора некроза опухолей, существует в 2 формах: мембраносвязанной и растворимой (sCD40L).

Продуцируется активированными Т-лимфоцитами, тромбоцитами, а также макрофагами и другими клетками, в том числе и негемопоэтическими (гладкомышечными, эндотелиальными и др.). Лиганд CD40 (CD40L) посредством рецепторов к CD40 позволяет тромбоцитам присоединяться к макрофагам, Т-лимфоцитам и эндотелиальным клеткам. Связывание CD40L с гладкомышечными клетками способствует снижению содержания коллагена в атеросклеротической бляшке, приводя, очевидно, к ее нестабильности. CD40L через гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa позволяет тромбоцитам присоединять другие тромбоциты, что ведет к стабилизации тромбоцитарного тромба.

даже в отсутствие ИБС концентрация Р-селектина превышает нормальный уровень и зависит от длительности заболевания.

При хронической гипергликемии меняется не только морфология тромбоцитов, но и ускорена их продукция. Соответственно, концентрация ретикулярных форм, менее устойчивых к внешним воздействиям, также увеличена [5]. Эти данные согласуются с результатами пилотного клинического исследования, проведенного S. Guthikonda и соавт. [6], показавшего, что чем выше процент циркулирующих ретикулярных тромбоцитов, тем ниже чувствительность к основным составляющим

сопровождающей двойной антитромботической терапии, как к аспирину, так и к клопидогрелу.

Дефицит инсулина и инсулинорезистентность. Если при СД1 типа (СД1) происходит аутоиммунное разрушение β -клеток поджелудочной железы и возникает абсолютный дефицит секреции инсулина, то для СД2 типа (СД2), составляющего 90–95% всех случаев диабета, характерны резистентность к действию инсулина и компенсаторная реакция в виде его гиперсекреции. В итоге формируется инсулинорезистентное состояние, которое влияет на изменение функции тромбоцитов с помощью различных механизмов [7, 8].

Один из них связан с субстратом инсулинового рецептора (СИР), крупного цитоплазматического белка. Ранее предполагалось, что он является специфическим только для инсулина, но в последние годы доказано, что СИР представляет собой основу для многих рецепторных систем, в том числе для инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), сходного по структуре с проинсулином. Инсулиноподобным этот гормон назван в связи со способностью активизировать поглощение глюкозы мышечной и жировой тканью, аналогично инсулину. *In vitro* тромбоциты не только экспрессируют СИР и ИФР-1, но и стимулируют фосфорилирование рецепторов ИФР-1, тирозиновых остатков СИР и протеинкиназы С. Этот процесс является дозозависимым: чем выше инсулинорезистентность, тем более выражено влияние СИР и ИФР-1 на повышение агрегационных свойств тромбоцитов.

Другим инсулин-опосредованным механизмом, влияющим на создание аномальной структуры тромбоцита при СД, является повышение концентрации внутриклеточного кальция и его ионизация [9]. В норме ионизированный кальций через активизацию таких ферментов, как фосфолипазы С и А запускает каскад арахидоновой кислоты с последующим образованием тромбоксана и простациклина (простагландина I₂). В условиях инсулинорезистентности и относительного дефицита инсулина его взаимодействие с тромбоцитами через СИР и ИФР-1 уменьшает экспрессию простациклинового рецептора [7, 8]. При этом нарушается равновесие между простациклином, мощным ингибитором агрегации тромбоцитов и стимулятором их агрегации тромбоксаном в пользу последнего.

Значение инсулинорезистентности в развитии дисфункции тромбоцитов продемонстрировано на примере тиазолидиндионов: розиглитазон увеличивает чувствительность тромбоцитов к секретируемому эндотелием монооксиду азота и уменьшает экспрессию Р-селектина [10, 11], тем самым подтверждая гипотезу, что польза от снижения уровня глюкозы зависит от пути, которым это было достигнуто.

Метаболические и клеточные нарушения, сопутствующие СД.

СД2 ассоциируется с целым рядом метаболических состояний, таких как дислипидемия, ожирение, системное воспаление.

Типичное для СД нарушение липидного профиля по типу «диабетической триады» проявляется гипертриглицеридемией, а также повышением уровней липопротеидов очень низкой плотности. В структуру последней входит аполипопротеин Е, сходный по своим физико-химическим свойствам с плазминогеном, что дает ему возможность препятствовать образованию плазмينا из плазминогена конкурентным способом и уменьшать фибринолитический ответ на образование внутрисосудистого тромба [12]. В свою очередь, выраженность диабетической дислипидемии тесно связана с гиперинсулинемией, в условиях которой происходит усиление

липолиза в жировой ткани и растет концентрация свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов.

Ожирение, особенно висцеральное, — частый спутник СД. При ожирении количество и средний объем тромбоцитов существенно выше по сравнению с лицами, имеющими нормальный индекс массы тела. Помимо этого, пептидный гормон жировой ткани лептин, количество которого зависит от выраженности ожирения, усиливает адгезию тромбоцитов посредством лептиновых рецепторов [13].

Результаты многочисленных исследований позволили сформулировать гипотезу тесной связи тромбоцитарной окклюзии артерий вследствие формирования или повреждения атеросклеротической бляшки и факторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли (TNF- α), С-реактивный протеин, интерлейкин-6. Эти факторы влияют на свертывающую систему крови через экспрессию рецептора тромбоцитов Fc γ RIIA [13]. У пациентов с СД, даже в отсутствие ИБС уровни маркеров воспаления повышены. В таких условиях чрезмерное образование оксидантов — супероксидных анионов — приводит к подавлению синтеза антиоксидантов, в том числе тромбоцитарных, и к экспрессии интегринов адгезии тромбоцитов — Р-селектина, а также поверхностных протеинов и гликопротеинов (ГП): Ib и IIb/IIIa.

Повышенная реактивность тромбоцитов — не единственная причина атеротромботических осложнений, нарушены и другие звенья гемостаза. Аномалии прокоагуляции, такие как повышенный синтез факторов коагуляции в плазме крови (фактор VII и тромбин) и коагулянтов, сконцентрированных в зоне повреждения (тканевой фактор), избыточное снижение уровня эндогенных антикоагулянтов (протеин С и тромбомодулин), а также усиление синтеза ингибитора фибринолиза повышают риск тромбообразования у пациентов с СД [14, 15].

Таким образом, при СД система гемостаза характеризуется дисрегуляцией целого ряда сигнальных путей как со стороны взаимодействия рецептора и поверхностной мембраны клеток свертывающей системы крови, так и со стороны последующих внутриклеточных изменений. При этом сам тромбоцит чрезвычайно изменчив и зависит не только от наследственных, но и приобретенных факторов, где существенную роль играет хроническая гипергликемия и ее последствия. Очевидно, что эти процессы влияют на более высокую вероятность развития ОКС и худший его прогноз, а также недостаточную эффективность стандартной антиагрегантной терапии у пациентов с СД.

Проблема резистентности к антитромботической терапии у больных СД

Одним из обязательных компонентов антитромботической терапии после чрескожного вмешательства (ЧКВ) является клопидогрел, антагонист аденозиновых рецепторов (АДФ). Дезагрегантная эффективность препарата обеспечивается окислением пролекарства и превращением

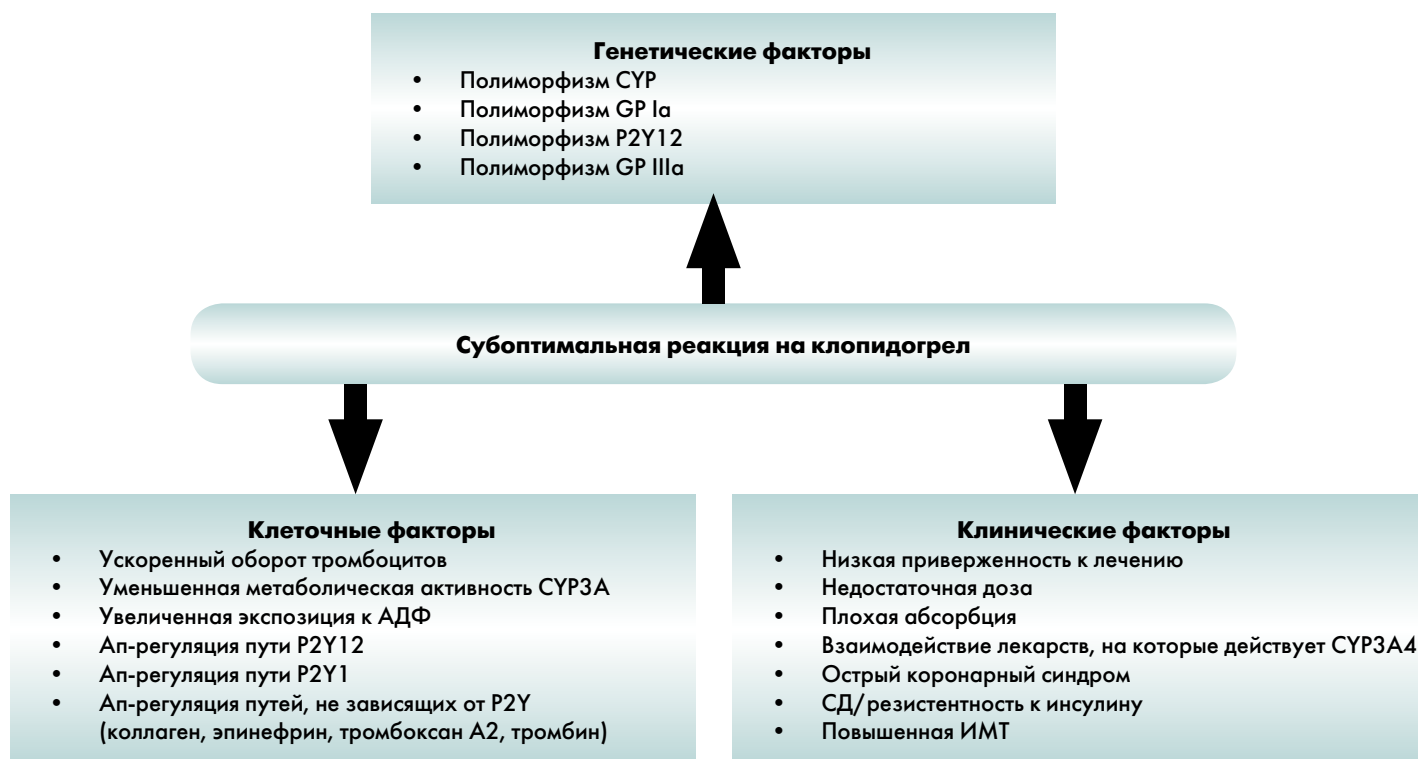


Рис. 2. Механизмы, влияющие на индивидуальную вариабельность реакции на клопидогрел [20].

его ферментами системы CYP в активный метаболит. Активный метаболит селективно и необратимо ингибирует связывание АДФ с рецепторами тромбоцита и участвует в активизации гликопротеинового рецепторного комплекса IIb/IIIa, что приводит к утрате способности тромбоцитов «отвечать» на стимуляцию АДФ. Уже в течение нескольких часов после приема клопидогрела происходит значительное торможение агрегации тромбоцитов. Ингибирующий эффект нарастает постепенно, достигая максимума через 3–7 дней. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов постепенно увеличивается и возвращается к исходному уровню через 5–7 дней после приема последней дозы [16, 17].

В литературе накапливается все больше доказательств того, что высокая резидуальная активность тромбоцитов, определенная *in vitro*, у пациентов, получающих дезагреганты, сопровождается риском таких нежелательных явлений, как тромбоз стента и смерть от сердечно-сосудистых событий [18]. В исследовании RECLOSE (Low Responsiveness to Clopidogrel and Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stent Thrombosis) у лиц с лабораторной резистентностью к клопидогрелу частота тромбоза стента оказалась значительно выше (5/45; 11,1%), чем у больных, чувствительных к действию антиагрегантов (12/570; 2,1%; $p < 0,0001$). При многофакторном анализе резистентность к компонентам антитромботической терапии (как к ацетилсалициловой кислоте, так и к клопидогрелу) оказалась независимым предиктором тромбоза покрытых стентов (ОР – 3,18; 95% ДИ 1,14–8,83; $p = 0,027$) и комбинированной вторичной конечной точки (ОР – 2,94; 95% ДИ 1,16–7,41; $p = 0,022$) [19]. Рассматриваются как генетические, так и иные причины индивидуальной резистентности к данному препарату (рис. 2)

Одним из путей решения проблемы преодоления резистентности к клопидогрелу рассматривалось увеличение его дозы. В исследовании OPTIMUS (Results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus Study) изучалось влияние удвоенной дозы клопидогрела (150 мг) в сравнении со стандартной (75 мг) у пациентов с СД2, имеющих стабильные формы ИБС. Оценивалась АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов последовательно через 3 и 30 суток *in vitro*. В группе пациентов, принимающих клопидогрел в дозе 150 мг, активность тромбоцитов значительно снизилась по сравнению со стандартной терапией [20]. Изучение эффективности и безопасности антиагрегантной терапии с высокими поддерживающими дозами проводилось в многоцентровом исследовании GRAVITAS (Gauging Responsiveness With A VerifyNow Assay-Impact On Thrombosis And Safety), где в течение двух лет было скринировано 5429 пациентов из 83 центров США и Канады (из них 45% имели СД). Реактивность тромбоцитов по отношению к P2Y12 (PCT) определялась с помощью теста VerifyNow через 12–24 ч. после ЧКВ [21]. PCT измерялась в единицах PRU (P2Y12 reaction units). Пациенты с высокой PCT ($PRU \geq 230$), составившие 40,8%, рандомизировались в отношении 1:1 на получение клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг в первые сутки после ЧКВ, затем по 150 мг в сутки в течение 6 месяцев или 300 мг с последующей дозой 75 мг в сутки. Дополнительную группу исследования составили случайно отобранные пациенты с нормальной PCT. Все участники принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–162 мг в сутки. В этом крупнейшем на сегодняшний день исследовании, проведенном с участием резистентных к клопидогрелу пациентов, удвоение дозы препарата не привело к улучшению клинических исхо-

дов эндоваскулярного лечения. В то же время, частота массивных и умеренных кровотечений в зависимости от дозы препарата достоверно не различалась. Результаты GRAVITAS позволили сделать 2 вывода:

- эффективная стратегия преодоления резистентности к клопидогрелу пока не установлена;
- коррекция оптимальной дозы клопидогрела возможна после лабораторной оценки индивидуальной агрегации тромбоцитов.

Однако, исследование ARCTIC (The Assessment by a Double Randomization of a Conventional Antiplatelet Strategy versus a Monitoring-guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and of Treatment Interruption versus Continuation One Year after Stenting), результаты которого доложены на сессии Американской Ассоциации Сердца в 2012 г., поставило под сомнение целесообразность определения реактивности тромбоцитов у конкретного пациента непосредственно перед стентированием коронарных артерий [22]. В исследование было включено 2440 пациентов, которым планировалась проведение эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. Сравнивались 2 стратегии применения антитромботической терапии: «прикроватное мониторирование» посредством импедансной агрегометрии, т.е. с использованием метода VerifyNow с картриджами для P2Y₁₂ и АСК, и стандартная двойная антитромботическая терапия без оценки функции тромбоцитов. В первой группе при выявлении высокой реактивности тромбоцитов проводилось усиление дезагрегантной терапии (увеличивалась доза клопидогрела или назначался прасутрел в нагрузочной дозе совместно с ингибиторами IIb/IIIa гликопротеинов). Согласно исследованию ARCTIC, дополнительное подавление активности тромбоцитов у «резистентных» больных

не привело к достоверному улучшению клинических исходов: частота тромбоза стента или экстренная реваскуляризация миокарда достоверно не различались между группами (4,9% в группе мониторирования, 4,6% – в группе обычного лечения, $p=0,10$). Достоверно не различались группы и по количеству больших кровотечений. Таким образом, пока не доказано, что индивидуальная оценка функции тромбоцитов поможет предотвратить сердечно-сосудистые осложнения, возникающие в исходе эндоваскулярного лечения. В то же время, экстраполировать эти выводы на популяцию пациентов с СД преждевременно.

Заключение

Внедрение в клиническую практику интервенционного лечения открыло новые возможности для пациентов с СД, имеющих тяжелые формы ИБС. Антиагрегантная терапия клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой существенно снизила частоту развития атеротромбоза в стенте. Однако ее эффективность существенно зависит не только от наличия резистентности к дезагрегантам, но и процессов гемостаза, связанных с нарушением углеводного обмена. Вероятно, в последующем, для определения степени риска возникновения неблагоприятных событий у пациентов с СД, получающих антиагрегантную терапию, будет необходимо проведение комплексных генетических и фармакогенетических исследований, в том числе с использованием современных молекулярных технологий.

Авторы декларируют отсутствие конфликта (двойственности) интересов при написании данной статьи.

Список литературы

1. Stratmann B, Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*. 2005 Feb;2(1):16–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2005.001>
2. Stratmann B, Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*. 2005 Feb;2(1):16–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2005.001>
3. Winocour PD, Watala C, Perry DW, Kinlough-Rathbone R.L. Decreased platelet membrane fluidity due to glycation or acetylation of membrane proteins. *Thromb Haemost*. 1992;68:577–582.
4. Keating FK, Sobel BE, Schneider DJ. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2003;92(11):1362–1365. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.08.033>
5. Tschoepe D, Roesen P, Kaufmann L, Schauseil S, Kehrel B, Ostermann H, et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *European journal of clinical investigation*. 1990;20(2Part1):166–170. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.1990.tb02264.x>
6. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arian M, Tellez A, DeLao T, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Aug 26;52(9):743–749. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.031>
7. Randriamboavonjy V, Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Apr;32(4):528–530. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1942>
8. Hunter RW, Hers I. Insulin/IGF-1 hybrid receptor expression on human platelets: consequences for the effect of insulin on platelet function. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(12):2123–2130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03637.x>
9. Ishida M, Ishida T, Ono N, Matsuura H, Watanabe M, Kajiyama G, et al. Effects of Insulin on Calcium Metabolism and Platelet Aggregation. *Hypertension*. 1996 August 1, 1996;28(2):209–212. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.28.2.209>

10. Randriamboavonjy V, Pistrosch F, Bölc B, Schwinger RHG, Dixit M, Badenhoop K, et al. Platelet Sarcoplasmic Endoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase and μ -Calpain Activity Are Altered in Type 2 Diabetes Mellitus and Restored by Rosiglitazone. *Circulation*. 2008 January 1, 2008;117(1):52–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719807>
11. Sibbing D, von Beckerath O, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of Body Mass Index on Platelet Aggregation After Administration of a High Loading Dose of 600 mg of Clopidogrel Before Percutaneous Coronary Intervention. *The American journal of cardiology*. 2007;100(2):203–205. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.081>
12. de Man FH, Nieuwland R, van der Laarse A, Romijn F, Smelt AHM, Gevers Leuven JA, et al. Activated platelets in patients with severe hypertriglyceridemia: effects of triglyceride-lowering therapy. *Atherosclerosis*. 2000;152(2):407–414. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00485-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00485-2)
13. Belostocki K, Pricop L, Redecha PB, Aydin A, Leff L, Harrison MJ, et al. Infliximab treatment shifts the balance between stimulatory and inhibitory Fc γ receptor type II isoforms on neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(2):384–388. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23200>
14. Stratmann B, Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2005 February 1, 2005;2(1):16–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2005.001>
15. Creager MA, Lüscher TF, of pwta, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. *Circulation*. 2003 September 23, 2003;108(12):1527–1532. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32>
16. Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, Chan PS, Grossman PM, Tsai TT, et al. Meta-Analysis of Randomized Trials of Drug-Eluting Stents Versus Bare Metal Stents in Patients With Diabetes Mellitus. *The American journal of cardiology*. 2007;99(10):1399–402. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.069>
17. O'Donoghue M, Wiviott SD. Clopidogrel Response Variability and Future Therapies: Clopidogrel: Does One Size Fit All? *Circulation*. 2006 November 28, 2006;114(22):e600–e6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.643171>
18. Marcucci R, Gori AM, Panicia R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, et al. Cardiovascular Death and Nonfatal Myocardial Infarction in Acute Coronary Syndrome Patients Receiving Coronary Stenting Are Predicted by Residual Platelet Reactivity to ADP Detected by a Point-of-Care Assay: A 12-Month Follow-Up. *Circulation*. 2009 January 20, 2009;119(2):237–242. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812636>
19. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, Valenti R, Moschi G, Panicia R, et al. Incidence and Clinical Impact of Dual Nonresponsiveness to Aspirin and Clopidogrel in Patients With Drug-Eluting Stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 8/26/;52(9):734–349. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.032>
20. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Bernardo E, et al. Randomized Comparison of a High Clopidogrel Maintenance Dose in Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: Results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) Study. *Circulation*. 2007 February 13, 2007;115(6):708–716. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.667741>
21. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: The gravitas randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;305(11):1097–1105. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.290>
22. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(22):2100–2109. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209979>

Бондаренко Ирина Зиятовна

д.м.н., гл.н.с. отделения интервенционной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Ширшина Ирина Александровна

аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: ia86@mail.ru

Изучение роли факторов роста фибробластов (bFGF, TGF β 1), маркеров воспаления (IL-6, TNF- α , CRP) и конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

Иванникова Е.В., Мелкозёров К.В., Калашников В.Ю., Терёхин С.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Цель. Определение уровня трансформирующего фактора роста фибробластов (TGF β 1), основного фактора роста фибробластов (bFGF), маркеров неспецифической воспалительной реакции (интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), С-реактивного белка (C-reactive protein (CRP)) и их взаимосвязи с конечными продуктами гликирования у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от компенсации углеводного обмена.

Материалы и методы. У 87 пациентов с ИБС было проведено общеклиническое обследование, анализ показателей углеводного и липидного обмена, функции почек, а также эхокардиография и коронароангиография. Для определения уровня исследуемых показателей всем больным забор крови осуществлялся из аорты во время проведения коронароангиографии и параллельно из кубитальной вены.

Результаты. Установлено, что наличие сахарного диабета (СД) у больных ИБС приводит к достоверному повышению уровня TGF β 1, IL-6, CRP в артериальной и венозной крови. Была получена прямая корреляция TGF β 1 с показателями липидного обмена. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между степенью поражения коронарных сосудов и уровнем провоспалительных факторов и конечных продуктов гликирования в зависимости от наличия СД.

Заключение. Полученные данные подтверждают наличие взаимосвязи нарушений со стороны соединительной ткани и липидного обмена в патогенезе атеросклероза.

Ключевые слова: факторы роста фибробластов; сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца

bFGF and TGF β 1 growth factors, inflammatory markers (IL-6, TNF- α , CRP) and advanced glycation end-products (AGE, RAGE) in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus

Ivannikova E.V., Melkozherov K.V., Kalashnikov V.Yu., Terekhin S.A., Kononenko I.V., Smirnova O.M.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aims. To evaluate plasma levels of transforming growth factor beta (TGF β 1), basic fibroblast growth factor (bFGF), markers for non-specific inflammatory process (interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), C-reactive protein (CRP)) and their putative correlation with advanced glycation end-products relative to diabetes compensation in patients with ischemic heart disease (IHD).

Materials and Methods. 87 patients with IHD were enrolled in this study. All subjects underwent standard clinical examination, including laboratory assessment of glycemic parameters, lipid panel and renal function, with echocardiography, supplemented with coronary angiography. Analyses for study parameters were performed on samples obtained from aorta and, separately, from cubital vein during coronary angiography.

Results. Diabetes mellitus in patients with IHD is firmly associated with TGF β 1, IL-6 and CRP elevation in both arterial and venous plasma. TGF β 1 positively correlates with lipid profile parameters. Plasma concentration of inflammatory markers and advanced glycation end-products positively correlates with the extent of coronary lesions in relation to the presence of diabetes mellitus.

Conclusion. Our data suggests the interplay between connective tissue growth factors and lipid metabolism in the atherosclerotic process.

Keywords: fibroblast growth factors; diabetes mellitus; ischemic heart diseases

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-819>

Одним из мощных факторов повреждения органов и тканей при сахарном диабете (СД) считается гипергликемия, которая способствует неконтро-

лируемой активации факторов роста фибробластов и маркеров воспаления. Совокупность всех патологических процессов приводит к активной перестройке соединитель-

ной ткани и необратимым изменениям сосудистой стенки, а также быстрому росту атеросклеротической бляшки. Фибробласты являются основным клеточным элементом соединительной ткани. Они участвуют в формировании межклеточного вещества, продуцируя коллаген, эластин, протеогликаны, гликопротеины [1]. Известно, что фибробласты легко дифференцируются в другие подтипы клеток (адипоциты или хондроциты) [2]. Фиброциты поддерживают межклеточное вещество в определенном структурном состоянии, а фиброкласты разрушают его при условиях, требующих ремоделирования каркаса волокон. Благодаря этим свойствам фибробластов осуществляется одна из важнейших функций волокнистой соединительной ткани — репаративная [3]. При повреждении тканей и воспалении фибробласты активируются макрофагами, секретируют факторы роста фибробластов (β -FGF и PDGF), далее активно мигрируют к месту повреждения, связываясь с фибриллярными структурами через фибронектин, параллельно синтезируя вещества внеклеточного матрикса. В состав фибробласта входят коллагеназы — ферменты, разрушающие коллаген. При образовании соединительнотканного рубца в постинфарктном периоде одним из наиболее значимых компонентов формирующегося экстрацеллюлярного матрикса является коллаген. Разрушая коллаген и синтезируя новый, фибробласт способствует его перестройке и образованию соединительной ткани в месте повреждения/воспаления [4]. В связи с этим изучение активности факторов их роста и провоспалительных маркеров может иметь важное прогностическое значение для оценки прогрессирования макроангиопатий.

Установлено, что фибробласты участвуют в продукции цитокинов в ответ на стимуляцию интерлейкинов (IL-1 β). Они начинают вырабатывать колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), интерлейкины (interleukin (IL) 3, 6, 7, 8, 10, фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor (TNF- α)) и металлопротеазу-9 [5].

Фибробласты секретируют проангиогенные факторы — вазоэндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF-AA), макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор роста гепатоцитов (HFR), основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor (β -FGF)), трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor (TGF β 1)) [5, 6]. Однако, в условиях инсулинорезистентности и гипергликемии, наиболее характерных для СД 2 типа (СД2), фибробласты трансформируются в своих предшественников и начинают бесконтрольно синтезировать коллаген, эластин, протеогликаны и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к развитию активной перестройки соединительной ткани и изменению сосудистой стенки. При этом в фибробластах начинает интенсивно откладываться холестерин, что способствует росту атеросклеротической бляшки и дальнейшему развитию необратимых макрососудистых осложнений, в том числе и окклюзии коронарных артерий [7, 8].

Активируются фибробласты факторами роста — высокоспецифичными белками, которые также участвуют в ангиогенезе [9]. Это происходит за счет индуцирования эндотелиальных клеток к пролиферации и миграции [10, 11]. Прямая активация фибробластов в условиях гипергликемии также развивается вследствие ускорения полиолового шунта, активации С-протеинкиназы, оксидативного стресса и гликозирования факторов роста фибробластов, образования конечных продуктов гликирования (AGE — advanced glycation end products) [12]. В итоге это приводит к патологической работе фибробластов — они начинают активно пролиферировать, разрушать коллаген и синтезировать новый, способствуя перестройке стенки сосудов с образованием фиброза [13]. Продукция AGE в том числе участвует в нарушении передачи сигналов клеточным рецепторам, блокируя в частности рецепторы факторов роста, что усугубляет имеющуюся инсулинорезистентность и приводит к развитию диабетического фиброза (сосуды мелкого калибра) [14, 15]. В качестве связующего звена AGE выступает, в том числе, и рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE — receptor for advanced glycation end products) — мультилиганд 1 типа трансмембранных гликопротеинов, принадлежащих к иммуноглобулинам. Он играет определенную роль в провоспалительных реакциях, продуцируется гладкомышечными клетками, кардиомиоцитами, нейронами и эндотелиоцитами. При избытке глюкозы соотношение RAGE/AGE нарушается, выработка RAGE увеличивается, что приводит к ускорению роста холестериновых бляшек и ухудшению свойств стенки сосудов (утолщение базальной мембраны, повышение сосудистой проницаемости).

Известно, что пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с СД2 характеризуются значительно более тяжелым поражением коронарных артерий и плохим прогнозом, что диктует необходимость более ранней диагностики и разработки новых подходов к их лечению [16, 17]. Для этого необходим поиск дополнительных диагностических и прогностических биомаркеров, которые могут быть использованы для определения тактики ведения этой категории больных. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что изучение факторов роста фибробластов поможет выявить дополнительные диагностические и прогностические маркеры у пациентов с СД.

Целью настоящего исследования явилось изучение активности TGF β 1 и β -FGF, маркеров неспецифической воспалительной реакции (IL-6, С-реактивного белка (C-reactive protein (CRP), TNF- α) и их взаимосвязи с конечными продуктами гликирования у больных ИБС в зависимости от состояния углеводного обмена.

Материалы и методы

В одномоментное когортное исследование были включены больные ИБС, находившиеся на обследовании в ФГБУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ)

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатели		1 группа (n=43)	2 группа (n=44)
Возраст, лет		65,5 [58,2; 70,7]	66 [61,7; 73,5]
Мужчины/женщины, %		89,9/11,1	50/50
Курящие, %		50	44,4
ИМТ, кг/м ²		29 [27; 31,2]	29 [28,1; 34,8]
Длительность ИБС, лет		2 [0,6; 7]	5 [2; 9,5]
Холестерин, ммоль/л		4,8 [4,1; 5,9]	4,4 [3,7; 5,5]
HbA _{1c} , %		5,6 [5; 5,8]	7,3* [6,2; 7,9]
Креатинин, мкмоль/л		82 [78; 95]	74,5 [69,2; 88,5]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²		82 [87; 69]	92 [100; 76]
ФВЛЖ, %		57,5 [56; 61,2]	51 [44,5; 55]
TNF-α, пг/мл	артерия	0,84 [0,78; 0,91]	0,82 [0,78; 0,87]
	вена	0,93 [0,86; 0,9]	0,87 [0,83; 0,92]
β-FGF, пг/мл	артерия	12,77* [3,28; 37,35]	26,43* [5,09; 60,7]
	вена	1,89* [0; 7,48]	3,36* [0; 6,6]
IL-6, пг/мл	артерия	1,38* [1,25; 2,56]	3,39* [2,43; 4,61]
	вена	3,39* [1,7; 5,42]	5,18* [3,78; 9,03]
TGFβ1, пг/мл	артерия	3760,9* [2251,4; 8983,1]	4382* [1896,7; 9477,2]
	вена	13809,8* [6156; 18900,1]	17482,9* [11615,2; 22977]
AGE, пг/мл	артерия	12,87 [3,3; 25,14]	21,85* [2,69; 75,4]
	вена	29,1 [9,69; 87,06]	36,6 [15,1; 53,7]
RAGE, пг/мл	артерия	1976,4 [1456,4; 3800,75]	2051,8 [1201,5; 2398,9]
	вена	1466,6 [1327,6; 2292]	1416,8 [1119,8; 1914]
CRP, мг/л	артерия	1,29 [0,68; 2,3]	5* [2,26; 11,14]
	вена	1,8 [1,08; 3,06]	5,5* [2,4; 11,6]
КАГ:	1-сосудистое, %	21,5	9
	2-сосудистое, %	21,5	18
	3-сосудистое, %	57	73*
	ствол	19	26*

Примечание: *p<0,05

с 2011 г. по 2012 г. В первую группу вошли 43 пациента (21 мужчина) без нарушения углеводного обмена, во вторую группу – 44 больных (23 мужчины) СД2. Группы были сопоставимы по возрасту, длительности ИБС, индексу массы тела (ИМТ) и состоянию функции почек. Всем больным осуществлялся забор крови из аорты во время проведения коронароангиографии (КАГ), а также венозной крови из кубитальной вены. Далее образцы крови подвергались центрифугированию (15000 об/мин) и глубокой заморозке при –70°C. Исследуемые показатели (TGFβ1, β-FGF, IL-6, TNF-α, C-РБ, AGE, RAGE) определялись с использованием иммуноферментного метода (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)).

При опросе были учтены такие характеристики образа жизни, как диета, курение, длительность заболевания, наследственность, уровень физической активности. Проводился общий осмотр, измерялась масса тела (с подсчетом ИМТ), уровень АД, оценивался уровень липидов, глюкозы в крови, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), проводилась диагностика степени атеросклеротического поражения других бассейнов (артерий нижних конечностей и шеи). Всеми больными было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистической обработки материала использовались программы Statistica 6.0 for Windows и Bio-Stat for Windows (Primer of Biostatistics, 4th Edition, S.A. Glantz, McGraw-Hill). Данные представлены в виде медианы [25; 75 процентиля]. Связь между различными

показателями устанавливали с помощью ранговой корреляции Спирмена (Spearman R). Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Возраст больных в первой группе составил 65,5 лет [58,2; 70,7], во второй группе – 66 лет [61,7; 73,5]. ИМТ в первой группе – 29 кг/м² [27,1; 31,7], что было сопоставимо с данными второй группы пациентов с СД2 – 29,1 кг/м² [28,1; 34,8]. Длительность СД у пациентов 2 группы составила 5 лет [0; 16]. При оценке компенсации углеводного обмена, уровень HbA_{1c} в группе пациентов с СД2 был равен 7,3% [6,2; 7,9], а в первой группе – 5,6% [5; 5,8]. Показатели липидного обмена в среднем не отличались в обеих группах: при наличии СД2 уровень холестерина был 4,4 ммоль/л [3,7; 5,5], без СД – 4,8 ммоль/л [4,1; 5,9]. Оценка функции почек проводилась на основе данных уровня креатинина, который в первой группе составил 82 мкмоль/л [78; 95], а во второй – 74,5 мкмоль/л [69,2; 88,5] и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вычисленной по формуле MDRD: 82 мл/мин/1,73 м² [87; 69] и 92 [100; 76] мл/мин/1,73 м² соответственно (табл. 1).

В первой группе длительность ИБС составила в среднем 2 года [0,6; 7], во второй – 5 лет [2; 9,5] соответственно. При проведении специальных методов ис-

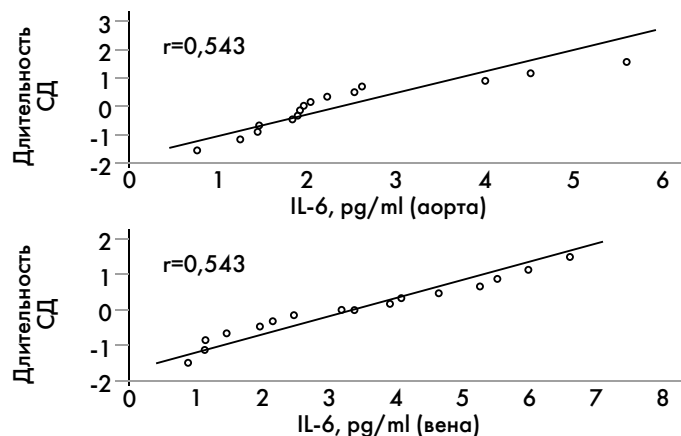
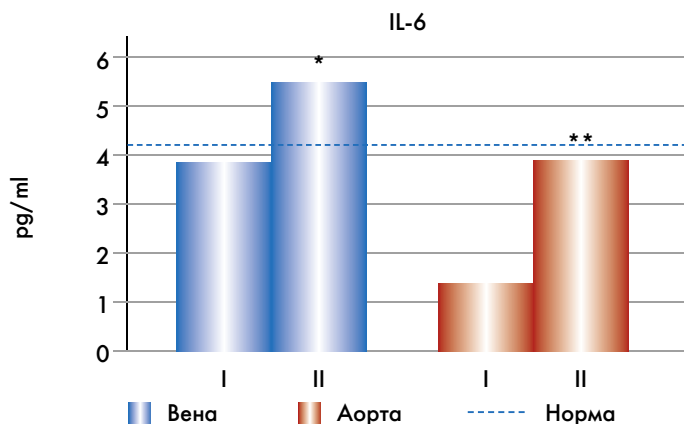


Рис. 1. Уровень провоспалительного фактора IL-6 в группах и его взаимосвязь с длительностью СД.

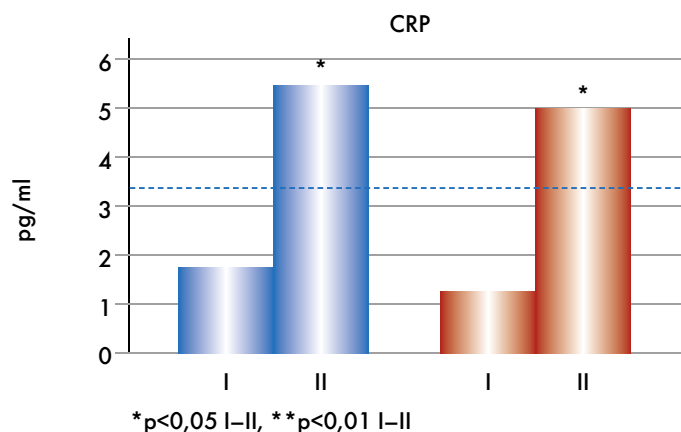
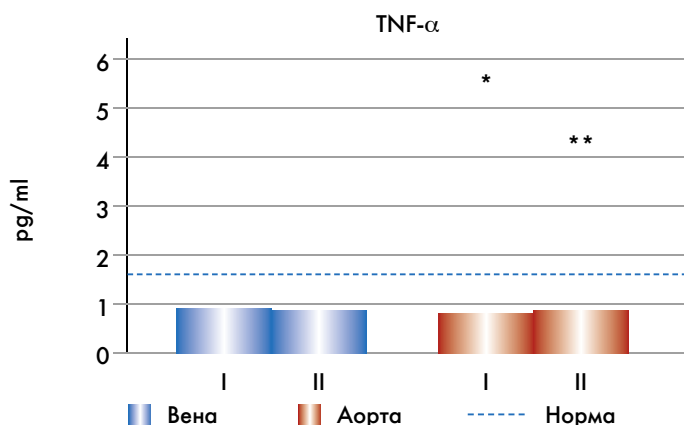


Рис. 2. Уровень провоспалительных факторов (CRP и TNF-α) в группах.

следования по данным Эхо-КГ фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов в первой группе была 57,5% [56; 61,2], во второй – 51% [44,5; 55]. По данным КАГ в группе пациентов СД2 отмечалось более тяжелое поражение коронарных артерий (3-сосудистое поражение в 1 группе – 50%, во 2 группе – 70% ($p<0,005$)).

По результатам анализа отмечено, что у пациентов с СД2 наблюдался более высокий уровень маркеров воспаления. Так, уровень IL-6 был достоверно выше в этой группе больных (в артериальной – 3,39 пг/мл [2,43; 4,61]; в венозной – 5,18 пг/мл [3,78; 9,03]) по сравнению с первой группой (1,38 пг/мл [1,25; 2,56]; 3,39 пг/мл [1,7; 5,42]) ($r=0,543$, $p<0,05$) (рис. 1). Отмечалось достоверное увеличение показателей IL-6 как в артериальной, так и в венозной крови в зависимости от длительности СД.

Значения CRP при наличии СД были достоверно выше как в артериальной – 5 мг/л [2,26; 11,14], так и в венозной крови – 5,5 мг/л [2,4; 11,6]. В группе больных с ИБС исследуемый параметр был равен в артериальной крови 1,29 мг/л [0,68; 2,3], в венозной – 1,8 мг/л [1,08; 3,06] (рис. 2).

По данным многочисленных исследований повышение уровня этих маркеров у здоровых добровольцев может быть предвестником развития в будущем нарушений как углеводного, так и жирового обмена [12, 18]. Существуют данные о важной роли воспаления в прогрессировании атеросклероза [19]. Для пациентов с СД2 характерны признаки диффузной дисфункции эндотелия

сосудов, развивающейся в условиях гипергликемии и патологического перекисного окисления липидов в гладкомышечных и эндотелиальных клетках.

Уровень TNF-α в обеих группах достоверно не отличался и составил в артериальной крови 0,84 пг/мл [0,78; 0,91], в венозной крови – 0,93 пг/мл [0,78; 0,87]; во 2 группе больных в артериальной крови – 0,82 пг/мл [0,78; 0,87], в венозной крови – 0,87 пг/мл [0,83; 0,92] соответственно.

Уровень исследуемого фактора роста фибробластов TGFβ1 был достоверно выше во второй группе пациентов (в артериальной крови – 4382 пг/мл [1896,7; 9477,2]; в венозной – 17 482,9 пг/мл [11 615,2; 22 977,9]), чем в первой группе (в артериальной 3760,9 пг/мл [2251,4; 8983,1]; в венозной 13 809,8 пг/мл [6156; 18 900,15]) ($p<0,005$). Отмечалось достоверное увеличение показателей TGFβ1 как в артериальной, так и в венозной крови в зависимости от длительности СД ($r=-0,322$, $p<0,005$) (рис. 3). Нами была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь TGFβ1 с показателями липидного обмена – уровнем холестерина ЛПНП ($r=0,549$, $p<0,005$) и триглицеридов ($r=0,421$, $p<0,005$). Это подтверждает роль нарушений процессов воспаления, бесконтрольного синтеза факторов роста фибробластов и обмена жиров при атеросклеротическом поражении у пациентов с СД [20, 21].

Значения фактора роста фибробластов β-FGF были также достоверно выше у пациентов с СД2 (в артериальной крови – 26,43 пг/мл [5,09; 60,7]; в венозной – 3,36 пг/мл [0; 6,6]) ($p<0,005$). При этом в группе

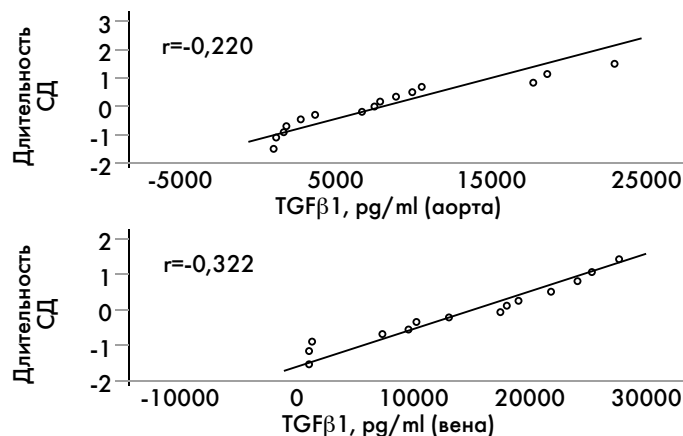
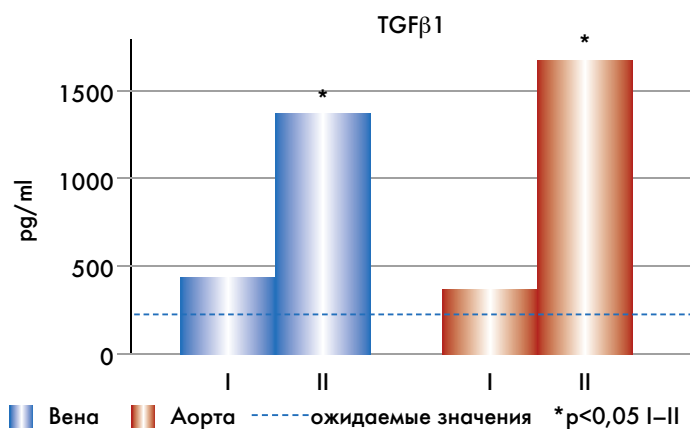


Рис. 3. Уровень фактора роста фибробластов TGFβ1 в группах и его взаимосвязь с длительностью СД.

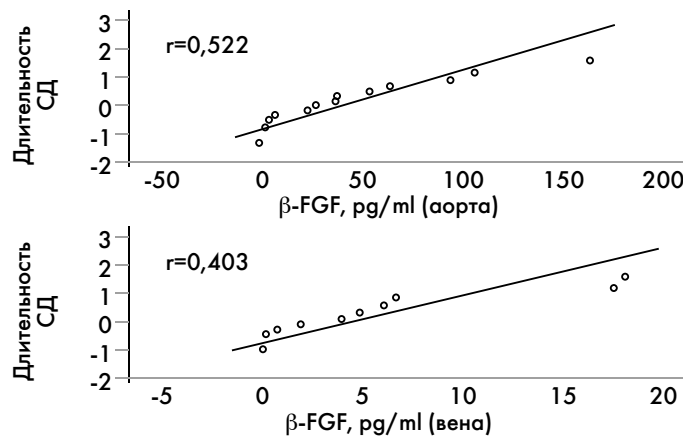
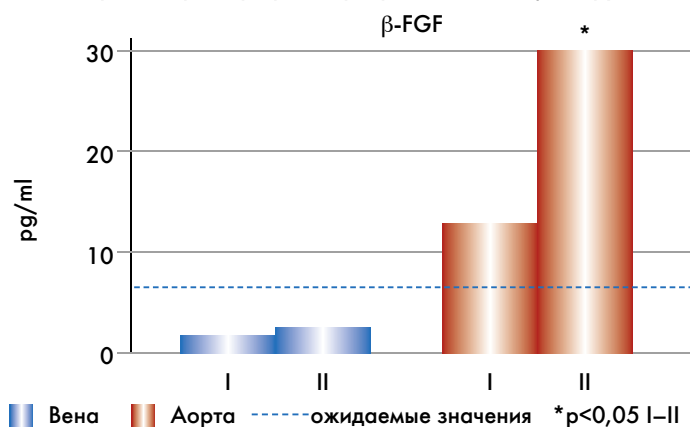


Рис. 4. Уровень фактора роста фибробластов β-FGF в группах и его взаимосвязь с длительностью СД.

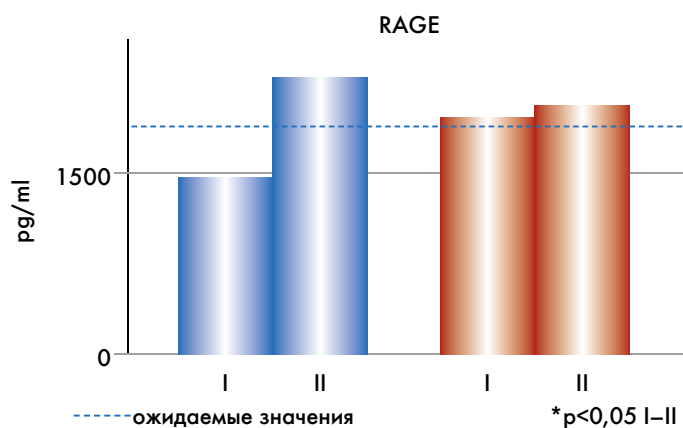
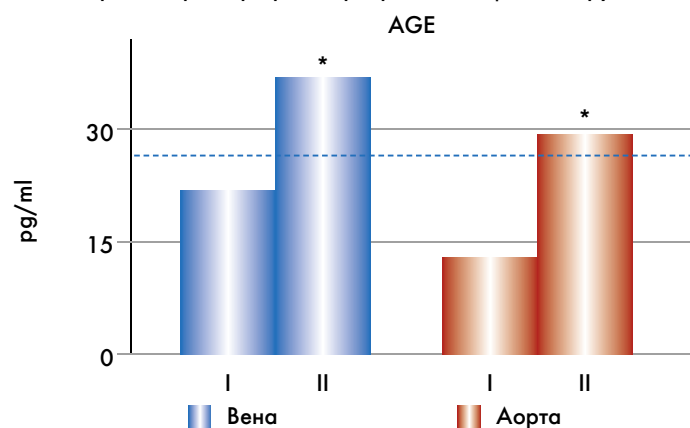


Рис. 5. Уровень конечных продуктов гликирования и их рецепторов в группах.

пациентов без признаков нарушения углеводного обмена полученные данные были равны в артериальной крови 12,77 пг/мл [3,28; 37,35], в венозной – 1,89 пг/мл [0; 7,48].

Нами была получена положительная корреляционная взаимосвязь уровня β-FGF с длительностью СД ($r=0,522$, $p<0,005$) (рис. 4), а также со степенью его компенсации.

Прямая взаимосвязь длительности СД и уровня HbA_{1c} была получена и в отношении уровня IL-6, CRP, что может указывать на усиление локально-кардиального синтеза факторов роста фибробластов и маркеров воспаления. Выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем CRP, IL-6 и степенью поражения коронарных сосудов ($r=0,638$; $p<0,005$), что согласуется с данными литературы [21, 22].

Уровень AGE был достоверно выше в группе пациентов с СД2 и в артериальной крови составил 21,85 пг/мл [2,69; 75,4], в венозной – 36,6 пг/мл [15,1; 53,7], по сравнению с группой больных без СД (в артериальной крови 12,87 пг/мл [3,3; 25,14] и венозной – 29,1 пг/мл [9,69; 87,06]) (рис. 5). Полученные данные согласуются с результатами многих исследований. Известно, что при СД конечные продукты гликирования накапливаются в кардиомиоцитах и стенках крупных кровеносных сосудов. Модифицированные в условиях глюкозотоксичности белки активно взаимодействуют с RAGE, уровень которых в нашем исследовании был равен 1976,4 пг/мл [1456,4; 3800,75] – в артериальной крови, 1466,6 пг/мл [1327,6; 2292] – в венозной крови в первой

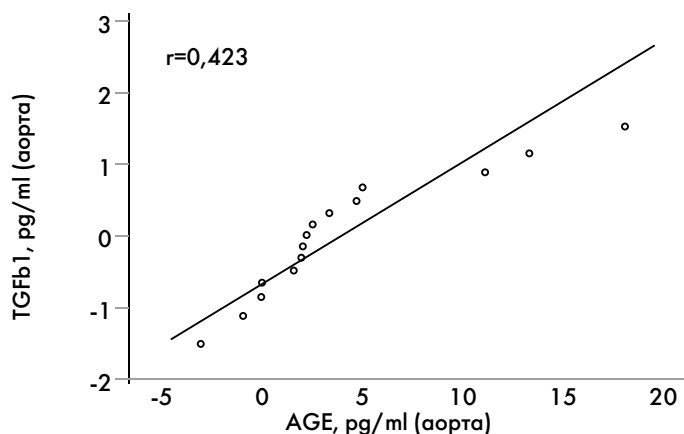


Рис. 6. Взаимосвязь факторов роста фибробластов и конечных продуктов гликирования.

группе больных и 2051,8 пг/мл [1201,5; 2398,9] — в артериальной крови, 1416,8 пг/мл [1119,8; 1914] — в венозной во второй группе.

Нами установлена тенденция к обратной связи уровней AGE и RAGE с длительностью СД2 ($r=-0,120$; $p=0,009$); прямая положительная корреляционная взаимосвязь TGFβ1 и конечных продуктов гликирования в группе больных СД2 и ИБС в аортальной крови ($r=0,423$, $p=0,005$) (рис. 6). Опубликованные данные исследований *in vivo* предполагают наличие фундаментальной связи между уровнем AGE, RAGE и степенью сердечной недостаточности. В одном из европейских исследований проводилась эндомиокардиальная биопсия у пациентов с нормальной и сниженной ФВЛЖ. Авторы доказали, что наличие фиброза и наличие сердечной недостаточности положительно коррелировали с уровнем RAGE [22, 23]. Это и подобные ему исследования показали, что определение уровня AGE и RAGE в сыворотке крови у больных ИБС может быть независимым прогностическим фактором риска развития сердечной недостаточности.

СД, как системный процесс хронической гипергликемии, воздействует на соединительную ткань, влияя

на функции фибробластов, изменяет и синтез их факторов роста. Проведенное исследование подтверждает участие исследуемых факторов в развитии эндотелиальной дисфункции, формировании атеросклеротической бляшки и воспаления в сосудистой стенке. Подобные изменения приводят к перестройке сосудистой стенки, формированию дисфункции эндотелия, и, в конечном итоге, развитию макро- и микроангиопатий [7, 9].

Выявленное повышение показателей TGFβ1 и β-FGF во второй группе по сравнению с первой подтверждает стимулирующее влияние гипергликемии на количество и свойства фибробластов, а также активность синтеза их факторов роста. Полученная положительная корреляция TGFβ1 и β-FGF с наличием и длительностью некомпенсированного СД2, и между AGE и факторами роста фибробластов ($p<0,005$) отражает тяжесть сосудистого поражения при СД.

Таким образом, изучение факторов роста фибробластов (TGFβ1, β-FGF) в будущем, возможно, позволит использовать их в качестве диагностического и прогностического маркера сердечно-сосудистых осложнений вместе с уже известными маркерами воспаления (ИЛ-6, С-РБ).

Выводы

1. Наличие СД2 у больных ИБС приводит к достоверному повышению уровня TGFβ1, ИЛ-6 в артериальной и венозной крови.
2. Прямая корреляция TGFβ1 с показателями липидного обмена подтверждает взаимосвязь нарушений со стороны соединительной ткани и липидного обмена в патогенезе атеросклероза.
3. Определена прямая корреляционная связь ИЛ-6, β-FGF, TGFβ1 с длительностью СД и степенью его компенсации.
4. Имеется корреляционная зависимость между AGE и факторами роста фибробластов.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

1. Flavell SJ, Hou TZ, Lax S, Filer AD, Salmon M, Buckley CD. Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation. *British Journal of Pharmacology*. 2008;153(S1):S241–S246. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0707487>
2. Yun Y-R, Won JE, Jeon E, Lee S, Kang W, Jo H, et al. Fibroblast Growth Factors: Biology, Function, and Application for Tissue Regeneration. *Journal of Tissue Engineering*. 2010 January 1, 2010;1(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.4061/2010/218142>
3. Shurygina IA, Shurygin MG, Ayushinova NI, Kanya OV. Fibroblasts and their role in the development of connective tissue. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012;110(3):8–12
4. Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. Fibrocytes: Bringing new insights into mechanisms of inflammation and fibrosis. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2010 Apr;42(4): 535–542. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2009.10.014>
5. Chesney J, Metz C, Stavitsky AB, Bacher M, Bucala R. Regulated production of type I collagen and inflammatory cytokines by peripheral blood fibrocytes. *Journal of immunology*. 1998 Jan 1;160(1):419–425.
6. Hartlapp I, Abe R, Saeed RW, Peng T, Voelter W, Bucala R, et al. Fibrocytes induce an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and promote angiogenesis *in vivo*. *FASEB journal*. 2001 Oct;15(12):2215–2224. DOI: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.01-0049com>
7. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovascular Research*. 2001 February 16, 2001;49(3):507–521. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00281-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00281-9)
8. Shurygin MG, Shurygina IA. Fibroblast growth factor as angiogenesis stimulator at myocardial infarction. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;30(6):89–92.

9. Presta M, Dell'Era P, Mitola S, Moroni E, Ronca R, Rusnati M. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine & growth factor reviews*. 2005;16(2):159–178. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.01.004>
10. Mignatti P, Rifkin DB. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion. *Physiological Reviews*. 1993 January 1, 1993;73(1):161–195.
11. Klein S, Giancotti FG, Presta M, Albelda SM, Buck CA, Rifkin DB. Basic fibroblast growth factor modulates integrin expression in microvascular endothelial cells. *Molecular Biology of the Cell*. 1993 October 1, 1993;4(10):973–982. DOI: <http://dx.doi.org/10.1091/mbc.4.10.973>
12. Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory Process in Type 2 Diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1084(1):89–117. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1372.039>
13. Podgrebel'nyy AN, Smirnova OM, Dedov II. Rol' fibroblastov v razvitií sakharnogo diabeta i ego oslozhneniy. *Problemy endokrinologii*. 2005;51(2):14–22.
14. Portero-Otín M, Pamplona R, Bellmunt MJ, Ruiz MC, Prat J, Salvayre R, et al. Advanced Glycation End Product Precursors Impair Epidermal Growth Factor Receptor Signaling. *Diabetes*. 2002 May 1, 2002;51(5):1535–1542. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1535>
15. Bellini A, Mattoli S. The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2007 Sep;87(9):858–870. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.3700654>
16. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2007 January 1, 2007;28(1):88–136. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl260>
17. A Comparison of Recombinant Hirudin with Heparin for the Treatment of Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(11):775–782. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199609123351103>
18. King DE, Mainous AG, Buchanan TA, Pearson WS. C-Reactive Protein and Glycemic Control in Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 May 1, 2003;26(5):1535–1539. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.5.1535>
19. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Siemons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *European heart journal*. 2004 November 1, 2004;25(21):1880–1890. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.027>
20. Barbarash OL, Avramenko OE, Osokina AV, Sumin AN, Vere-meev A. Prognostic significance of proinflammatory factors in patients with progressive angina pectoris and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2012;4:39–45.]
21. Podgrebel'nyj A.N., Smirnova O.M., Dedov I.I., Il'in A.V., Ninkankina L.V., Kotelnikov M.V., Chernjad'eva Ju.I., Suntsov Y.I. Ateroskleroz i faktory rosta (TGFB1 i BFGF) u patsientov s sakharnym diabetom tipa 2. *Diabetes mellitus*. 2005;1:26–29.
22. Celec P, Hodossy J, Jáni P, Janega P, Kúdela M, Kalousová M, et al. Advanced glycation end products in myocardial reperfusion injury. *Heart Vessels*. 2012 2012/03/01;27(2):208–215. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-011-0147-z>
23. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, et al. Diastolic Stiffness of the Failing Diabetic Heart: Importance of Fibrosis, Advanced Glycation End Products, and Myocyte Resting Tension. *Circulation*. 2008 January 1, 2008;117(1):43–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550>

Иваницкая Екатерина Владимировна

аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: doc.ivannikova@gmail.comМелкозёров Константин Владимирович
Калашников Виктор Юрьевичврач-кардиолог отдела кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
д.м.н., зав. отделением неотложной и интервенционной кардиологии,
ФГБУ Эндокринологический научный центр, МоскваТерёхин Сергей Анатольевич
Кононенко Ирина Владимировнак.м.н., зав. кабинетом рентгенхирургии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
к.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический
научный центр, Москва

Смирнова Ольга Михайловна

д.м.н., проф., гл.н.с. отделения программного обучения и лечения,
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Клинико-экономическое обоснование стоимости квоты на лечение пациентов с синдромом диабетической стопы

¹Галстян Г.Р., ¹Сергеева С.В., ²Игнатьева В.И., ²Аксентьева М.В., ¹Дедов И.И.

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(ректор — член-корр. РАМН П.В. Глыбочко), Москва

Одним из наиболее распространенных и затратных осложнений сахарного диабета (СД) является синдром диабетической стопы (СДС): по мнению ряда зарубежных экспертов, затраты на лечение СДС в развитых странах составляют от 15 до 25% всех расходов здравоохранения на СД. В настоящее время в России больные с СДС могут получать необходимое им лечение в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), однако отдельного норматива финансовых затрат для этих больных не существует, а норматив по профилю «эндокринология» не покрывает потребности. Проведен анализ затрат на оказание ВМП пациентам с СДС для обоснования рекомендаций по определению норматива финансирования. Исследование включало 2 этапа — анализ опубликованных данных о затратах на лечение больных с СДС и анализ данных реальной практики о затратах на оказание ВМП данной группе больных на примере учреждения здравоохранения федерального подчинения (ФГБУ Эндокринологический научный центр).

Ключевые слова: синдром диабетической стопы; стоимость лечения; высокотехнологичная медицинская помощь

Clinical and economical grounds of budgetary quotation for patients with diabetic foot syndrome

¹Galstyan G.R., ¹Sergeeva S.V., ²Ignat'eva V.I., ²Aksent'eva M.V., ¹Dedov I.I.

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Diabetic foot syndrome (DFS) is one of the most prevalent and financially demanding complications of diabetes mellitus (DM). According to a number of expert analyses, DFS counts for 15% to 25% of total diabetes spendings by the developed economies. The Advanced Medical Care Program in Russian Federation covers expenses for patients with DFS. However, DFS patient profile has no dedicated budgeting quotation as yet, and that of «general endocrinology» does not meet specific clinical requirements. An expenditure analysis was performed to facilitate the development of budgetary recommendations. The survey included two major steps: a systematic analysis of the data available from periodic literature, followed by an assessment of routine clinical practice in a federal healthcare institution (using the example of Moscow Endocrinology Research Centre).

Keywords: diabetic foot syndrome; cost of treatment; advanced medical care

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-820>

Сахарный диабет (СД) является важной проблемой здравоохранения во всем мире. По оценкам Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, IDF), в 2012 г. во всем мире насчитывалось более 371 млн человек, страдающих от СД, и только половина из них знала о своем диагнозе, а для 4,8 млн человек это заболевание стало причиной смерти. Так как распространенность СД продолжает расти, ожидается, что к 2030 г. число больных может превысить 550 млн человек [1].

По данным государственного статистического наблюдения, в Российской Федерации в 2011 г. было зарегистрировано 3 592 437 человек с диагнозом «сахарный диабет», из них у 318 929 человек диагноз был поставлен впервые в жизни [2]. Однако ряд клинико-эпидемиологических исследований, проводившихся в России, показал, что реальная распространенность СД может превышать

зарегистрированную в 2–3 раза [3] (следует также учитывать, что зарегистрированная заболеваемость определяется обращаемостью, которая, в свою очередь, определяется множеством факторов, включая доступность медицинской помощи [4]. Т.е. если даже у больного уже установлен диагноз, но он не обращался в текущем году в лечебное учреждение по этому поводу, он не будет учтен). Представители IDF считают, что в России проживает наибольшее число больных с СД в Европейском регионе — более 12,5 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет, 50% этих больных моложе 60 лет, а 4,5 млн человек не подозревают о своем диагнозе [1].

Синдром диабетической стопы (СДС) — это одно из часто развивающихся осложнений СД, при котором происходят патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного

русла, представляющие непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы [5].

Считается, что риск появления язвы в течение жизни у больных СД составляет 15% [6]. По данным различных эпидемиологических исследований, частота образования язвы стопы у больных СД («первичная заболеваемость») за год составляет от 1% до 4,1% [7], а распространенность этого осложнения колеблется от 4 до 10%, что позволяет предположить, что частота развития этого осложнения в течение жизни может составить до 25% [8]. Наиболее тяжелым и затратным исходом СДС является ампутация нижней конечности, которая у больных с СД проводится в 10–30 раз чаще по сравнению со всем населением в целом [9, 10]. Считается, что СД является причиной 8 из 10 случаев нетравматических ампутаций, из которых в 85% случаев ампутация явилась следствием язвы стопы [6, 11, 12]. Частота нетравматической ампутации нижней конечности у больных с СД с поправкой на возраст колеблется от 2,1 до 13,7 на 1000 человек [7]. Смертность в течение первого года после ампутации составляет от 13 до 40%, в течение трех лет – от 35 до 65%, в течение 5 лет – 39–80% [7]. В то же время, по мнению экспертов ВОЗ, до 80% всех ампутаций при СДС могли бы быть предотвращены [13].

Сам СД является также одним из наиболее ресурсоемких заболеваний [7], в основном из-за осложнений, требующих больших затрат на их лечение [15, 16]. Так, в Европейском регионе в 2011 г. в связи с СД было потрачено более 130 млрд долларов США, а общемировые затраты составили более 471 млрд долларов [17].

Средние затраты на 1 больного существенно отличаются в зависимости от страны, где проживает больной. В странах с высоким уровнем дохода этот показатель составляет в среднем около 5100 долларов США, в странах со средним и низким – около 300. При этом уровень смертности по причинам, связанным с СД, в странах со средним и низким уровнем дохода более чем в 2 раза выше по сравнению со странами с высоким уровнем дохода (1,22 и 0,51 на 1000 населения для возрастной группы 20–79 лет) [18]. По оценкам IDF, в Российской Федерации средние затраты на 1 больного с СД за год в 2011 г. составили 649 долларов США, для сравнения: затраты за год на 1 больного с СД в Польше составляют 1145 долларов США, в Германии – 5080 долларов США, США – 8478 долларов [1].

По мнению экспертов, в странах с высоким уровнем дохода затраты на лечение осложнений СДС составляют от 15 до 25% всех затрат ресурсов здравоохранения на СД.

В Российской Федерации исследований, которые позволили бы полностью оценить реальные затраты на лечение СДС, не проводилось. Такие данные необходимы, с одной стороны, для того чтобы адекватно возмещать затраты лечебно-профилактических учреждений на лечение этой группы больных, обеспечивая таким образом необходимый им уровень помощи, который позволит избежать ампутации конечности и последующих затрат государства, связанных с потребностью в социальной помощи. С другой стороны, принятие рациональных решений о финансировании новых подходов и методов лечения СДС возможно только на основании информации о затратах при существу-

ющей практике лечения этих больных.

Вышесказанное определяет актуальность настоящей работы.

Цель

Провести клинико-экономический анализ затрат на оказание высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) пациентам с СДС для последующего обоснования рекомендаций по определению норматива финансирования.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2 этапа – анализ опубликованных данных о затратах на лечение больных с СДС и анализ данных реальной практики о затратах на оказание ВМП данной группе больных на примере учреждения здравоохранения федерального подчинения.

Проводился поиск литературных данных о затратах на лечение больных с СДС как в РФ, так и в зарубежных странах. К сожалению, в силу разницы в организации медицинской помощи, систем финансирования, экономического развития различных стран и т.д. данные зарубежных исследований не могут быть напрямую использованы для клинико-экономического исследования, проводимого в Российской Федерации. Тем не менее, эти данные могут быть полезны для формирования гипотез и предположений, а выявленные в ходе этих исследований тенденции и зависимости могут служить основанием для обсуждения достоверности результатов, полученных в ходе настоящего исследования.

Методика проведения литературного поиска

Поиск российских публикаций, посвященных изучению затрат на лечение СДС, проводился с использованием следующих поисковых ресурсов: базы данных «Российская медицина» (<http://193.232.7.102/opacg/nog.htm>), Федеральная электронная медицинская библиотека (<http://193.232.7.109/feml>), Электронная библиотека РФФИ (<http://www.rfbr.ru/rffi/ru/>), сводный каталог библиотек России (<http://skbr2.nilc.ru>), Научная электронная библиотека (<http://elibrary.ru/defaultx.asp>), Google Академия (<http://scholar.google.ru>). Были использованы ключевые слова: «стоимость лечения», «затраты», «синдром диабетической стопы», «диабетическая стопа». В результате было получено 357 результатов, из которых в результате было выбрано 6 статей, содержащих информацию, релевантную теме настоящего исследования.

Поиск зарубежных исследований осуществлялся в базе данных PubMed с использованием следующего поискового запроса ("Health Care Costs"[Mesh] OR "healthcare cost"[tiab] OR "healthcare costs"[tiab] OR "health care cost"[tiab] OR "health cost"[tiab] OR "medical care cost"[tiab] OR "medical care costs"[tiab] OR "treatment cost"[tiab] OR "treatment costs"[tiab] OR "Hospital Costs"[Mesh] OR "hospital cost"[tiab] OR "hospital costs"[tiab] OR "direct cost"[tiab] OR "direct costs"[tiab]

OR "hospitalization cost"[tiab] OR "Cost of Illness"[Mesh] OR "cost of illness"[tiab] OR "cost of disease"[tiab] OR "costs of disease"[tiab] OR "costs of illness"[tiab] OR "cost of sickness"[tiab] OR "costs of sickness"[tiab] OR "sickness cost"[tiab] OR "burden of illness"[tiab]) AND ("Diabetic Foot"[Mesh] OR "Diabetic Foot"[tiab] OR "Diabetic Feet"[tiab]) AND English[lang]. Было найдено 123 статьи, из которых в результате изучения абстрактов было выбрано 30 статей для более подробного изучения, отбирались статьи, содержащие информацию о стоимости лечения больных с СДС, в частности о затратах на стационарную помощь, а также изучавшие факторы, определяющие затраты на лечение СДС.

Методика сбора данных о реальной практике

Были собраны сведения о затратах на госпитализацию пациентов с СДС в отделении терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ Эндокринологический научный центр в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи, финансируемой из федерального бюджета, в 2011 г. Для оценки затрат использованы расчеты себестоимости услуг, осуществленные экономистами данного учреждения.

Популяция больных была разделена на шесть групп в зависимости от формы СДС (нейропатическая или нейроишемическая), вида лечения и тяжести общего состояния:

1. нейропатическая форма СДС, консервативное лечение;
2. нейропатическая форма СДС, хирургическое лечение;
3. нейроишемическая форма СДС, ангиопластическая операция;
4. нейроишемическая форма СДС, ангиопластическая операция и хирургия стопы;
5. нейроишемическая форма СДС, консервативное лечение;
6. нейроишемическая форма СДС, только хирургия стопы.

Данная популяция также была разделена в зависимости от тяжести течения СДС в соответствии с классификацией язвенных дефектов по глубине поражения тканей по Вагнеру (выделяются следующие степени: 0 – кожные покровы интактны, могут быть костные деформации; 1 – поверхностная язва; 2 – глубокая язва, проникающая в сухожилия, кость или сустав; 3 – остеомиелит или глубокий абсцесс; 4 – локализованная гангрена; 5 – распространенная гангрена, требующая большой ампутации).

В базе данных были случаи повторных госпитализаций в течение года, в каждом из них лечащие врачи определяли, относились ли данные госпитализации к одному случаю лечения или связаны с разными проявлениями СДС. Если две госпитализации относились к одному случаю лечения, расходы по ним суммировались.

Методика анализа данных о реальной практике

Были изучены следующие показатели, характеризующие ресурсоемкость медицинской помощи:

- длительность лечения;
- итоговые затраты на случай лечения;
- удельный вес затрат на расходные материалы (под затратами на расходные материалы понимались затраты на все расходные материалы, использовавшиеся в процессе лечения, кроме расходных материалов для проведения обследований и анализов);
- затраты в расчете на 1 день лечения.

Удельный вес затрат на расходные материалы рассчитывался как отношение затрат на расходные материалы к итоговым затратам на случай лечения. Затраты в расчете на 1 день лечения рассчитывались как отношение итоговых затрат на случай лечения к длительности лечения.

Собранные данные были проанализированы с использованием методов описательной статистики. Для всей группы в целом и для выделенных подгрупп определялся вид распределения признака, значения средних, медиан, минимумов, максимумов и интерквартильный размах (интерквартильный размах – значения 25-го (нижнего) и 75-го (верхнего) процентиля, независимо от вида распределения включает 50% значений признака в выборке) с использованием пакета статистических программ STATISTICA версия 8.0.

Статистическая значимость различий между значениями показателей в группах (сравнение более двух групп) определялась с использованием метода Краскела-Уоллиса и медианного теста. При выявлении статистически значимых различий проводилось множественное попарное сравнение средних рангов для выявления пар групп, различия значений показателей для которых статистически значимы.

Статистическая значимость различий между двумя группами определялась с использованием метода Манна-Уитни.

Результаты

Опубликованные данные по оценке затрат на лечение больных с СДС

Затраты на лечение пациентов с СДС значительно превышают не только средние затраты на лечение для всего населения [19], но и средние затраты на лечение пациентов с СД. Так, в ретроспективном исследовании типа случай-контроль было показано, что средние затраты на лечение пациента с СДС в течение года превышают аналогичные затраты на лечение пациента с СД, не осложненным СДС, более чем в 5 раз (26 490 и 4927 долларов США соответственно, цены 1995–1996 гг.) [20].

Одним из факторов, определяющих более высокие затраты на лечение, является то, что у больных с СДС хуже общее состояние по сравнению со всей популяцией больных СД. Зачастую для них характерен плохой гликемический контроль, чаще встречаются сопутствующие сосудистые осложнения [21, 22], также у них часто выявляется неспособность лейкоцитов адекватно реагировать на инфекцию, что приводит к высокой частоте инфици-

рования язв и более тяжелому течению инфекционного процесса [23].

Стационарная помощь занимает основную долю в структуре затрат на лечение пациентов с СДС. В различных исследованиях ее удельный вес колебался от 61 до 77% [20, 24, 25].

Многочисленные исследования с различным дизайном показали многократное возрастание затрат на лечение пациентов с СДС, в том числе затрат на стационарное лечение, в зависимости от тяжести его состояния. Так, в ретроспективном исследовании, заключавшемся в анализе страховых требований, в которое вошли 3013 пациентов (3542 эпизода развития язвы), были проанализированы затраты в зависимости от тяжести заболевания. Расходы на стационарную помощь составили около 80% от всех расходов. Были выделены три группы в соответствии с классификацией язвенного дефекта по Вагнеру. Средняя стоимость госпитализации при наиболее легких случаях (Вагнер 1–2) составила 7778 долларов США, средней тяжести (Вагнер 3) – 11 126 долларов США, наиболее тяжелых случаев (Вагнер 4, 5) – 14 258 долларов США, во всех случаях разница между группами статистически достоверна (данные 1991–1992 гг.). Также наблюдалась сильная взаимосвязь между сосудистой недостаточностью и длительностью госпитализаций и величиной расходов – 19,4% пациентов с сосудистой недостаточностью (среди всей исследуемой популяции больных с СДС доля больных с сосудистой недостаточностью составила 19,8%) относились к группе с наиболее тяжелыми поражениями, в то время как среди пациентов без сосудистой недостаточности в данную группу было включено только 5,7% [31].

В другом ретроспективном исследовании (2004 г.) также наибольшая доля затрат была связана с оказанием помощи в стационаре. Средние затраты в связи с госпитализацией составили 10 227 долларов США, для группы с самым легким течением – 932 доллара США, с самым тяжелым (Вагнер 4–5) – 22 414 долларов США, все различия статистически достоверны. Также выявлялась взаимосвязь между тяжестью состояния и наличием у пациентов сосудистой недостаточности – доля больных с сосудистой недостаточностью составила 33% в группе с самым легким течением и 70% в группе с самым тяжелым течением (Вагнер 4–5) [24].

В исследовании, выполненном с использованием методики микроалькуляции затрат (2001–2002 гг.), также была показана разница в расходах на стационарное лечение больных с СДС в зависимости от формы. У пациентов с нейропатической формой СДС средние затраты составили 17 495 евро, с ишемической – 19 793 евро, смешанной формой – 31 583 евро (средняя длительность госпитализации составляла 42 дня), при этом в расчеты не были включены затраты на рутинные лабораторные исследования и антибиотикотерапию [35].

В проспективном исследовании Eurodiale, в котором приняли участие 14 европейских центров по лечению СДС, также были изучены затраты на лечение СДС в зависимости от тяжести течения, но в данном случае критериями было выбрано наличие или отсутствие пе-

риферической артериальной недостаточности и/или инфекции. Было показано, что в среднем прямые затраты на 1 больного с самым тяжелым вариантом течения СДС (сочетание инфекции и артериальной недостаточности) более чем в 4 раза выше, чем на 1 больного с самым легким течением заболевания – 16 414 и 3 771 евро соответственно (цены 2005 г.) [35]. В структуре затрат наибольшая доля приходится на госпитализацию (учтены только «гостиничные услуги», без обследования и лечения) и оперативные вмешательства – вместе они составляют более 50% затрат.

Исследования затрат на лечение пациентов с СДС, выполненные в странах с более низким уровнем доходов, встречаются редко. Однако в них также выявляется аналогичная тенденция – расходы в группе пациентов с более тяжелым вариантом течения заболевания превышают таковые в группе с наиболее легким течением более чем в 2 раза. Так, в исследовании, изучавшем затраты на стационарное лечение пациентов с СДС в зависимости от тяжести течения, определявшейся в соответствии с классификацией по Вагнеру, проводившемся в Алжире, средние затраты на 1 пациента самой легкой группы (Вагнер 1–2) составили 3326 долларов США, самой тяжелой (Вагнер 4–5) – 7399 долларов США. Следует отметить, что пациентам в этом исследовании не проводилось оперативных вмешательств, направленных на восстановление адекватного кровоснабжения конечности [38].

Многократное возрастание затрат на лечение пациентов с наиболее тяжелым течением СДС объясняется, во-первых, тем, что они находятся в критическом состоянии (тяжелый инфекционный процесс и/или критическая ишемия конечности), когда только агрессивная тактика лечения, включающая затратные оперативные вмешательства и оказание медицинской помощи в условиях стационара командой, включающей специалистов в различных областях медицины (диабетологи, сосудистые хирурги и т.п.), может предотвратить ампутацию. Многочисленные исследования доказали, что работа таких команд и использование агрессивных и эффективных процедур реваскуляризации позволяет снизить частоту ампутаций на 70–90% [33, 34].

Во-вторых, рост стоимости лечения может определяться тем, что популяция пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания также характеризуется старшим возрастом и более частым наличием других тяжелых сопутствующих патологий, как это, например, было продемонстрировано в исследовании Eurodiale [37].

В таблице 1 представлены сводные данные по некоторым зарубежным исследованиям, изучавшим затраты на оказание помощи больным с СДС.

К сожалению, не было найдено отечественных публикаций, в которых проводился бы подробный анализ затрат на оказание медицинской помощи больным с СДС. Однако в ряде публикаций, посвященных экономическим аспектам СД, приводится оценка общих затрат на лечение больных с различными формами СДС. Так, в публикации, посвященной возможности использования регистра больных СД для расчета экономических затрат (2003 г.) оценили, что лечение популяции с диабетической нейтро-

Таблица 1

Сводные данные о затратах на оказание медицинской помощи больным с СДС по зарубежным публикациям

Источник	Дизайн исследования	Период исследования, страна	Результаты	Доля затрат на стационарную помощь, %	Комментарии
Harrington et al., 7 [19]	Ретроспективный анализ счетов в системе Medicare	1995–1996 гг., США	Средние затраты за год на пациента с СДС – 15 309 долларов США	73,7	Средние затраты на 1 пациента в системе Medicare – 5266 долларов США
Ramsey et al., 1999 [20]	Ретроспективное исследование типа случай-контроль	1992–1995 гг., США	Средние затраты за год на пациента с СДС – 26 490 долларов США	–	Средние затраты на пациента с СД без СДС составили 5088 долларов США
Apelqvist et al., 1994 [25]	Проспективное исследование	1989–1990 гг., Швеция	Средние затраты на случай – от 6664 до 44 790 долларов США	61	Максимальные затраты при ампутации конечности
Holzer et al., 1998 [31]	Ретроспективный анализ счетов в системе частного страхования	1991–1992 гг., США	Средняя стоимость госпитализации – Вагнер 1–2 – 7778, 3 – 11 126, 4–5 – 14 258 долларов США	80	Показана сильная зависимость между затратами и наличием сосудистой недостаточности
Stockl et al., 11 2004	Ретроспективный анализ счетов	200–2001 гг., США	Средние затраты на стационарную помощь 1 больному – Вагнер 1 – 932, 2 – 2950, 3 – 8658, 4–5 – 22 414 долларов США	77	Также показана зависимость между затратами и наличием сосудистой недостаточности
Smith D et al., 2004 [35]	Микрокалькуляция затрат	2001–2002 гг., Ирландия	Средние затраты на стационарную помощь при нейропатической форме – 17 495 евро, ишемическая форма – 19 793 евро, смешанная – 31 583 евро	Неприменимо	Не учитывались затраты на обследование и антибиотикотерапию
Prompers L. et al., 2008 [36]	Проспективное исследование	2003–2004 гг., 14 стран Европы	Средние затраты на самую легкую группу (нет инфекции и артериальной недостаточности) – 3771 евро, при наличии инфекции – 8113 евро, есть артериальная недостаточность – 9622 евро, при наличии инфекции и артериальной недостаточности – 16 414 евро	Затраты на стационарную помощь и оперативные вмешательства составили более 50%	Как затраты на стационарную помощь учитывались только «гостиничные услуги»
Benotmane A. et al., 2001 [38]	Микрокалькуляция затрат	1989–1993 гг., Алжир	Средняя стоимость 1 случая оказания стационарной помощи составила Вагнер 1–2 – 3326, 3 – 5712, 4–5 – 7399 долларов США	Неприменимо	

ишемической инфицированной стопой в России за год требует 56,2 млн долларов США [19]. В другой публикации приведены данные о стоимости одного дня лечения больного с СДС в специализированном отделении диабетической стопы (данные 1999 г.): для нейропатической формы (без язвы) она составила 419 рублей, для нейропатической формы при наличии язвы – 630 рублей, нейроишемической формы – 890 рублей (для сравнения: норматив финансирования 1 койко-дня по территориальным программам обязательного медицинского страхования в 1999 г. составлял порядка 70–100 рублей [21, 22]) [27]. Хотя эти данные по стоимости лечения пациента с СДС на настоящий момент сильно устарели, тем не менее, так же как и в зарубежных исследованиях, четко прослеживается тенденция к возрастанию затрат в зависимости от формы СДС – самая

тяжелая форма, при которой риск ампутации наиболее высок, стоила на 112% выше, чем самая легкая.

В публикации 1998 г. приводится стоимость лечения одного больного с СДС (без указания методики проведения расчетов или условий оказания помощи), и также прослеживается удорожание в зависимости от формы: для нейропатической – 900–2000 долларов США, нейроишемической – 3–4,5 тысячи долларов США [30].

Таким образом, данные и зарубежных, и отечественных исследователей свидетельствуют о том, что лечение СДС требует значительно более высоких затрат, чем лечение больного с СД без данного осложнения, при этом прямые медицинские затраты на больного с более тяжелым течением СДС многократно превышают затраты на больного с более легким течением (табл. 1).

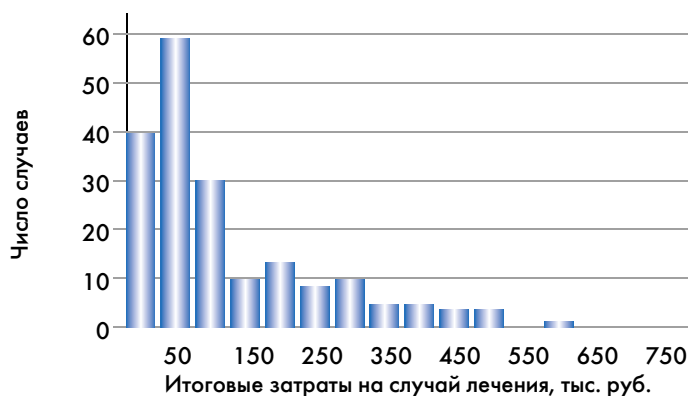


Рис. 1. Распределение случаев лечения по итоговым затратам.

Результаты оценки затрат на оказание ВМП больным с СДС в условиях реальной практики

Анализ показателей ресурсоемкости для группы в целом

В рамках проведения оценки затрат в реальной практике было проанализировано 156 случаев оказания высокотехнологичной медицинской помощи, финансируемой по установленному финансовому нормативу из федерального бюджета.

В 34 (21,79 %) случаях у больных был СД 1 типа (СД1), в 122 – СД 2 типа (СД2). Все пациенты, вошедшие в изучаемую группу, имели многочисленные осложнения СД помимо СДС.

Были проанализированы следующие показатели: итоговые затраты на случай лечения, длительность лечения, затраты в расчете на 1 день лечения, удельный вес затрат на расходные материалы. Распределение значений всех этих показателей было отлично от нормального.

Итоговые затраты на случай лечения колебались от 29,97 до 643,28 тыс. руб. (рис. 1). Среднее значение составило 147,38 тыс. руб. (стандартное отклонение – 130,5 тыс. руб.), медиана – 90,79 тыс. руб., интерквартильный размах – от 53,0 до 212,8 тыс. руб.

Средняя длительность лечения составила 22 дня, медиана – 16 дней, интерквартильный размах – от 13 до 26 дней (рис. 2).

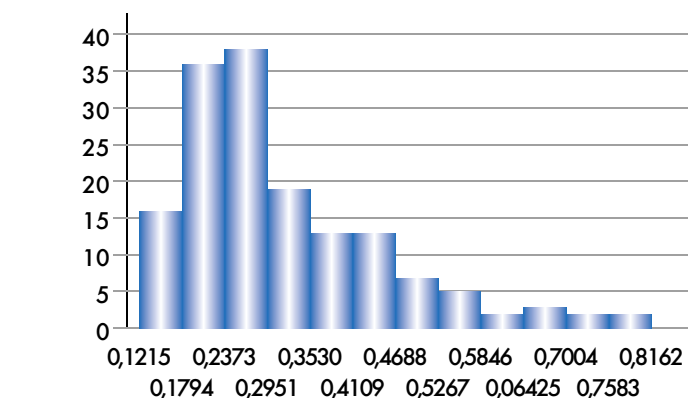


Рис. 3. Распределение случаев лечения по удельному весу затрат на расходные материалы.



Рис. 2. Распределение случаев лечения по длительности пребывания в стационаре.

Удельный вес затрат на расходные материалы колебался от 0,12 до 0,82 (рис. 3). Медиана этого показателя составила 0,28, интерквартильный размах – 0,22–0,40.

Медиана затрат на 1 день лечения составила 4,43 тыс. руб., интерквартильный размах – 3,98–5,82 тыс. руб. (рис. 4).

Центральные тенденции и рассеяние значений показателей затрат представлены в таблице 2.

Таким образом, лечение больных с СДС в 90% случаев обошлось дороже установленного норматива финансовых затрат для профиля ВМП «Эндокринология» (в 2011 г. – 43,3 тыс. руб.).

Анализ показателей ресурсоемкости в зависимости от глубины распространения язвенных дефектов (классификация по Вагнеру)

Было выявлено, что итоговые затраты на случай лечения возрастали пропорционально глубине поражения тканей (степени по Вагнеру) (рис. 5).

Центральные тенденции и рассеяние значений показателя показаны в таблице 3.

Затраты на лечение больных с язвенными дефектами 4-й степени были статистически значимо выше, чем затраты на лечение больных с язвенными дефектами 0–2-й степени. Также статистической значимости достигли различия в затратах на лечение больных с остеомиелитом или глубоким абсцессом (3-я степень) и больных с интактными кожными покровами (степень 0).

Как видно из рис. 6, если анализировать затраты на лечение больных со степенью 0, 1 и 2, то они воз-

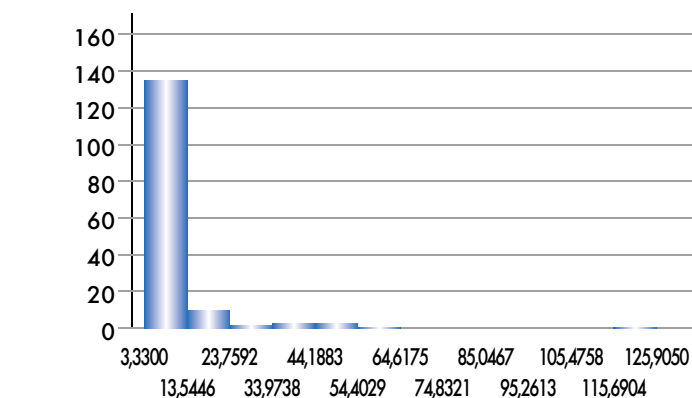


Рис. 4. Распределение случаев лечения по затратам в расчете на 1 день пребывания в стационаре.

Таблица 2

Центральные тенденции и рассеяние значений показателей ресурсоемкости для всей популяции больных, которым была оказана ВМП в связи с СДС

Показатель	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Длительность лечения, дни	21,33	16,00	4,00	88,00	13,00	26,00
Итоговые затраты на случай лечения, тыс. руб.	147,38	90,79	29,97	643,28	53,02	212,80
Удельный вес затрат на расходные материалы	0,32	0,28	0,12	0,82	0,22	0,40
Затраты на 1 день лечения, тыс. руб.	8,48	4,43	3,33	125,91	3,98	5,82

Таблица 3

Центральные тенденции и рассеяние итоговых затрат на случай лечения в зависимости от степени по Вагнеру, тыс. руб.

Степень по Вагнеру	Число человек в группе, (%)	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
0	47 (30)	107,73	56,84	29,97	514,32	45,80	109,82
1	16 (10)	104,98	66,11	35,82	527,07	47,62	120,93
2	46 (30)	112,85	76,40	35,82	467,44	55,50	130,55
3	23 (15)	170,68	152,49	42,10	435,67	99,66	228,67
4	24 (15)	297,17	307,03	79,20	643,28	179,36	399,88

Примечание: различия между группами статистически значимы при использовании метода Краскела–Уоллиса ($p=0,0000$), при множественном сравнении средних рангов статистически значимы различия между группами со степенью 4 и степенями 0–2 и группой со степенью 3 и 0

растают по мере увеличения глубины поражения, но не так стремительно, как при сравнении затрат у больных со степенью 2 и 3 или 3 и 4. Так, возрастание медианы итоговых затрат между группами со степенью 0 и 2 составило чуть более 25%, в то время как медиана затрат у больных с 3-й стадией по сравнению с медианой затрат у больных со 2-й стадией возросла практически вдвое. То же самое имело место при сравнении итоговых затрат для групп со степенью 3 и 4: лечение язвенного дефекта 4-й степени обходится в два раза дороже лечения язвенного дефекта 3-й степени.

Учитывая полученные результаты, случаи с глубиной поражения тканей степени 0, 1 и 2 были объединены в одну группу, и проведен анализ итоговых затрат на случай лечения для больных с язвенными дефектами степени 0–2, степени 3 и степени 4 (рис. 7).

Результаты анализа представлены в таблице 4. Если лечение больных с язвенными дефектами степени 0–2 обходится в среднем в 63,6 тыс. руб., то утяжеление до степени

3 приводит к возрастанию расходов до 152,5 тыс. руб., а лечение больного со степенью 4 уже обходится в 307 тыс. руб. Различия между группами со степенью язвенного дефекта 0–2 и 3 и 0–2 и 4 статистически значимы.

Длительность лечения также возрастала пропорционально глубине поражения тканей и была статистически значимо выше у больных с язвенными дефектами степени 3–4 по сравнению с больными с язвенными дефектами степени 0–2 (табл. 5).

Аналогичные результаты были получены для затрат на 1 день лечения и удельного веса медикаментов – медианы значений возрастали пропорционально глубине поражения тканей (табл. 6, 7), значения показателей были статистически значимо выше для группы больных с 4-й степенью язвенного дефекта по сравнению с группами со степенью 0–2.

Анализ показателей ресурсоемкости в зависимости от типа СД

Распределение случаев лечения в зависимости от значений показателей ресурсоемкости лечения для групп больных СД1 и СД2 было отлично от нормального.

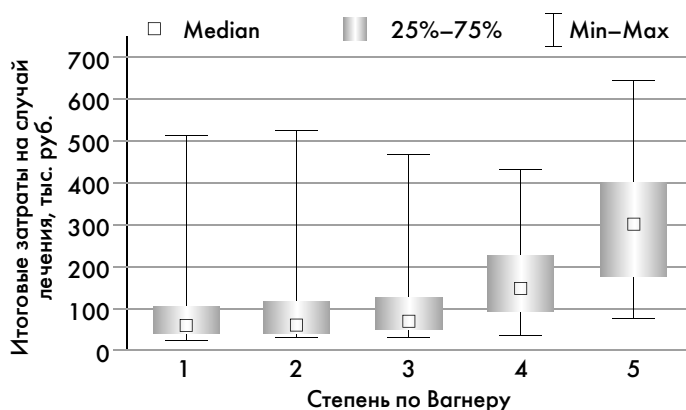


Рис. 5. Распределение случаев лечения по удельному весу затрат на расходные материалы.

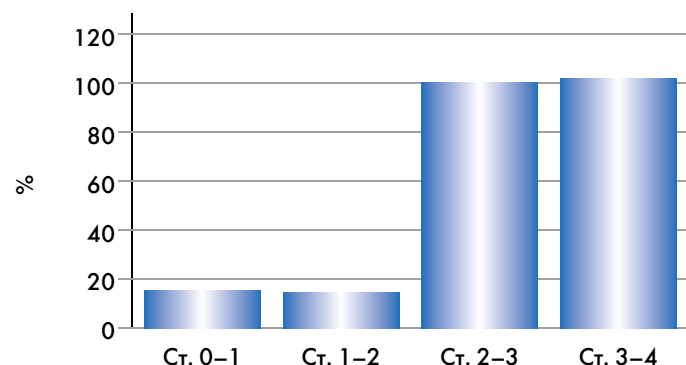


Рис. 6. Распределение случаев лечения по затратам в расчете на 1 день пребывания в стационаре.

Таблица 4

Центральные тенденции и рассеяние итоговых затрат на случай лечения в зависимости от глубины поражения тканей (степени по Вагнеру) при группировке больных с язвенными дефектами степени 0–2, тыс. руб.							
Степень по Вагнеру	Число человек в группе	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
0–2	109	109,49	63,58	29,97	527,07	47,71	114,24
3	23	170,68	152,49	42,10	435,67	99,66	228,67
4	24	297,17	307,03	79,20	643,28	179,36	399,88

Таблица 5

Центральные тенденции и рассеяние длительности лечения в зависимости от глубины поражения тканей (степени по Вагнеру), дни							
Степень по Вагнеру	Число человек в группе	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
0	47	13,72	13,00	4,00	48,00	10,00	16,00
1	16	15,25	14,00	9,00	27,00	11,00	18,00
2	46	17,89	16,00	8,00	46,00	13,00	21,00
3	23	30,22	30,00	10,00	57,00	18,00	40,00
4	24	38,33	39,00	9,00	88,00	23,00	45,50

Примечание: различия между группами статистически значимы (метод Краскела-Уоллиса, $p=0,0000$). При множественном сравнении средних рангов статистически значимы различия между группами со степенью 3 и 0–2, 4 и 0–2, различия между группами со степенью 3 и 4 статистически незначимы

Медиана итоговых затрат на случай лечения была несколько выше для больных с СД2 – 97,3 тыс. руб. по сравнению с 72,7 тыс. руб. для СД1 (рис. 8).

Медианы длительности лечения для этих двух групп были примерно равны.

Среднее значение затрат на 1 день лечения было незначительно выше для группы с СД2 – 4,5 и 4,3 тыс. руб.

Удельный вес затрат на расходные материалы также был выше для группы больных СД2.

Ни для одного показателя различия не были статистически значимы (сравнение проводилось с использованием статистического критерия Манна-Уитни, во всех случаях значение p превысило уровень 0,05 – табл. 8).

Анализ показателей ресурсоемкости в зависимости от формы СДС и вида медицинских вмешательств

Был выявлен рост медианы итоговых затрат на случай лечения от 1-й группы (нейропатическая форма СДС, без хирургического лечения) к 4-й (нейроишемическая форма СДС, ангиопластические операции и хирургия

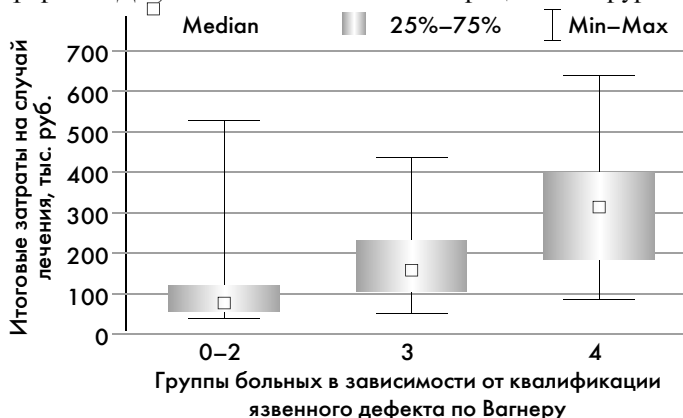


Рис. 7. Центральные тенденции и рассеяние значений итоговых затрат на случай лечения в зависимости от глубины поражения тканей (степени по Вагнеру) при группировке больных с язвенными дефектами степени 0–2.

стопы), при этом разница между последовательными группами составляет около 100 тыс. руб. Затраты на лечение в 5-й и 6-й группах (нейроишемическая форма СДС, консервативное лечение, и нейроишемическая форма СДС, только хирургия стопы) примерно соответствуют таковым в 1-й и 2-й группах (соответственно, консервативное лечение и хирургия стопы при нейропатической форме СДС) (рис. 9). Максимальны затраты на лечение больных с СДС нейро-ишемической формы, которым была выполнена и ангиопластическая операция, и операция на стопе. Затраты на группы, где использовалось только консервативное лечение, были статистически значимо ниже затрат на группы, где использовалось хирургическое лечение.

Центральные тенденции и рассеяние значений итоговых затрат на случай лечения в зависимости от формы СДС и вида лечения представлены в таблице 9.

Учитывая результаты анализа, была проведена перегруппировка больных по ресурсоемкости лечения. Группы 1 и 5 были объединены в одну группу – объединенная группа 1, характеризующаяся проведением только консервативного

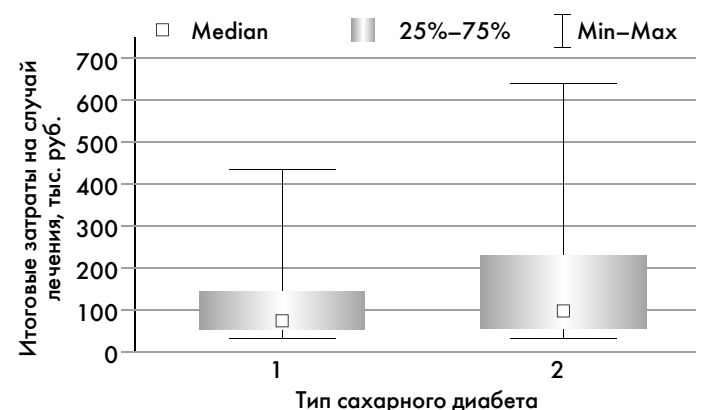


Рис. 8. Центральные тенденции (медианы) и рассеяние значений итоговых затрат на случай лечения для групп больных СД1 и СД2.

Таблица 6

Центральные тенденции и рассеяние значений затрат на 1 день лечения в зависимости от глубины поражения тканей (степени по Вагнеру), тыс. руб.

Степень по Вагнеру	Число человек в группе	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
0	47	10,82	4,06	3,33	125,91	3,98	4,99
1	16	7,69	4,21	3,44	47,92	3,87	5,04
2	46	7,25	4,26	3,39	46,74	3,98	5,18
3	23	5,50	5,07	3,67	11,47	4,44	5,59
4	24	9,62	6,90	3,96	41,57	4,94	9,92

Примечание: различия между группами статистически значимы (метод Краскела-Уоллиса, $p=0,002$). При множественном сравнении средних рангов статистически значимы различия между группой со степенью 4 и степенями 0, 1 и 2.

Таблица 7

Центральные тенденции и рассеяние удельного веса затрат на расходные материалы в зависимости от глубины поражения тканей (степени по Вагнеру)

Степень по Вагнеру	Число человек в группе	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
0	47	0,30	0,24	0,12	0,82	0,19	0,33
1	16	0,27	0,24	0,16	0,76	0,21	0,27
2	46	0,30	0,27	0,15	0,74	0,21	0,40
3	23	0,32	0,30	0,21	0,52	0,25	0,39
4	24	0,42	0,41	0,21	0,66	0,33	0,51

Примечание: различия между группами статистически значимы (метод Краскела-Уоллиса, $p=0,001$). При множественном сравнении средних рангов статистически значимы различия между группой с 4-й степенью и группами со степенью 0, 1 и 2.

лечения, 2 и 6 – в объединенную группу 2, где хирургические операции были ограничены только стопой. Группы 3 и 4 остались неизменными. Таким образом, ключевым фактором, определяющим распределение по группам, стал вид лечения. Полученное распределение затрат показано на рисунке 10 и в таблице 10. Затраты на группу, где проводилось консервативное лечение, были статистически значимо ниже затрат на группы, где осуществлялось хирургическое лечение, различия в затратах в зависимости от вида хирургического лечения не были статистически значимы.

Центральные тенденции и рассеяние значений для длительности лечения, затрат на 1 день лечения и удельного веса расходных материалов представлены в таблицах 11, 12, 13. Медианы удельного веса затрат на расходные материалы и затрат на 1 день лечения наиболее высоки для 3-й группы, длительность лечения выше в группе 4.

Таким образом, ключевыми факторами, влияющими на ресурсоемкость лечения, являются глубина поражения тканей и вид используемого лечения.

Таблица 8

Центральные тенденции показателей ресурсоемкости лечения для группы больных с СДС в зависимости от типа СД

Показатель	Среднее значение		Медиана		P*
	СД1	СД2	СД1	СД2	
Койко-дни	22,03	21,13	16,50	16,00	0,32
Итоговые затраты на случай лечения	124,82	153,67	72,72	97,27	0,34
Удельный вес затрат на расходные материалы	0,28	0,33	0,26	0,28	0,12
Затраты на 1 день лечения	5,08	9,42	4,26	4,51	0,11

*Сравнение проводилось с использованием статистического критерия Манна-Уитни.

Обсуждение

Полученные в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют, что СДС является высокзатратным осложнением СД, при этом затраты на ведение случаев с более тяжелым вариантом течения многократно превышают средние затраты на все случаи лечения или на случаи с более легким течением. Подобные тенденции были показаны как в зарубежных исследованиях, так и в проведенном в ходе настоящего исследования анализе затрат в реальной

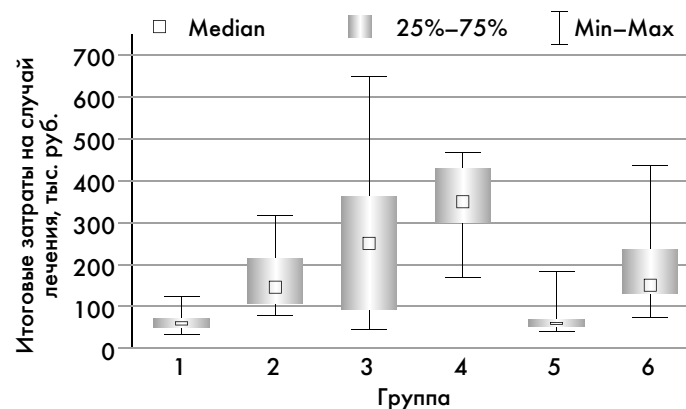


Рис. 9. Центральные тенденции и рассеяние итоговых затрат на случай лечения в зависимости от формы СДС и вида медицинских вмешательств, тыс. руб.

Примечание. Группа 1 – нейропатическая форма СДС, консервативное лечение; группа 2 – нейропатическая форма СДС, хирургическое лечение; группа 3 – нейроишемическая форма СДС, ангиопластическая операция, нет хирургии стопы; группа 4 – нейроишемическая форма СДС, ангиопластическая операция и хирургия стопы; группа 5 – нейроишемическая форма СДС, консервативное лечение; группа 6 – нейроишемическая форма СДС, только хирургия стопы.

Таблица 9

Центральные тенденции и рассеяние значений итоговых затрат на случай лечения в зависимости от формы СДС и вида медицинских вмешательств, тыс. руб.

№ группы	Число человек в группе, n (%)	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
1 – нейропатическая форма СДС, консервативное лечение	54 (35)	59,35	54,30	29,97	114,24	45,60	68,64
2 – нейропатическая форма СДС, хирургическое лечение	30 (19)	155,58	146,29	73,53	311,19	103,91	209,73
3 – нейроишемическая форма СДС, ангиопластическая операция	35 (22)	249,27	247,44	42,10	643,28	87,36	360,30
4 – нейроишемическая форма СДС, ангиопластическая операция и хирургия стопы	12 (8)	341,96	344,89	162,65	460,39	295,64	430,65
5 – нейроишемическая форма СДС, консервативное лечение	19 (12)	61,17	51,74	35,82	177,97	45,80	64,00
6 – нейроишемическая форма СДС, только хирургия стопы	6 (4)	188,17	139,34	64,00	429,93	124,11	232,31

Примечание: различия между группами статистически значимы (метод Краскела-Уоллиса, $p=0,0000$). При множественном сравнении средних рангов статистически значимы были только различия между 1-й и 5-й и остальными группами, между 1-й и 5-й группой статистически значимого различия выявлено не было.

Таблица 10

Центральные тенденции и рассеяние значений итоговых затрат на один случай лечения в зависимости от вида медицинских вмешательств, тыс. руб.

№ группы	Число человек в группе, n (%)	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
1 – консервативное лечение СДС	73	59,83	54,30	29,97	177,97	45,60	68,64
2 – только хирургия стопы	36	161,01	146,29	64,00	429,93	106,87	212,80
3 – только ангиопластические операции	35	249,27	247,44	42,10	643,28	87,36	360,30
4 – ангиопластические операции и хирургия стопы	12	341,96	344,89	162,65	460,39	295,64	430,65

Примечание: различия между группами статистически значимы (метод Краскела-Уоллиса, $p=0,000$), при множественном сравнении средних рангов статистически значимо только отличие группы 1 (консервативное лечение) от остальных групп.

практике. Следует отметить, что даже средние затраты на всю популяцию больных с СДС более чем в 2 раза превышали норматив финансирования из федерального бюджета по профилю «Эндокринология», составивший в 2011 г. 43,3 тыс. руб. Аналогичные тенденции недооценки потребностей данных больных в ресурсоемких технологиях и, соответственно, недостаточное финансирование их лечения были отмечены и в зарубежных исследованиях [32].

Относительно небольшой размер выборки, а также ретроспективный дизайн настоящего исследования лимитируют возможности анализа статистической значимости различий.

Кроме того, обобщаемость результатов исследования (перенос на всю популяцию больных с СДС) ограничена тем, что анализ реальных затрат проводился только на основании данных одного учреждения – высокоспециализированной клиники федерального подчинения, оказывающей высокотехнологичную медицинскую помощь, с определенным распределением случаев лечения по тяжести или по форме СДС.

Альтернативой дорогому лечению для большинства больных является ампутация. В многочисленных зарубежных исследованиях было показано, что ампутация является самым дорогостоящим для системы здравоохранения исходом, при этом учитывались только прямые медицинские затраты [25, 39, 40]. В российской практике детальных исследований расходов, обусловленных ампутацией, не про-

водилось, рассчитывались только затраты на стационарное лечение [45]. Тем не менее, даже при отсутствии полноценных экономических данных необходимо учитывать, что помимо значительного ухудшения качества жизни и инвалидизации больных (по данным одного из исследований только у 70% пациентов после транстибиальной ампутации было проведено протезирование, из них только 52% регулярно пользовались протезом [41]), наличие ампутации

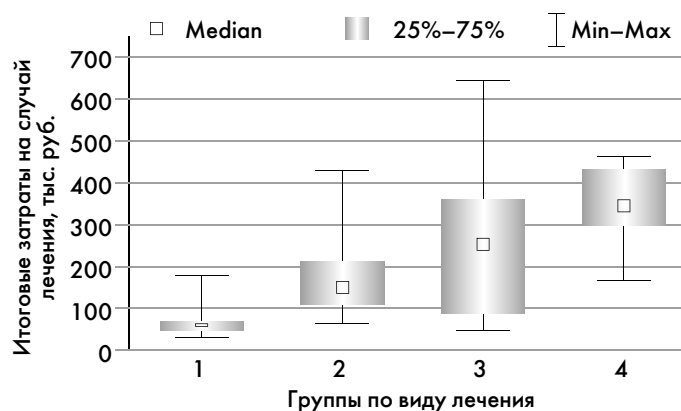


Рис. 10. Центральные тенденции и рассеяние итоговых затрат в зависимости от вида медицинских вмешательств.

Примечание. Группа 1 – консервативное лечение; группа 2 – только хирургия стопы; группа 3 – ангиопластическая операция; группа 4 – ангиопластическая операция и хирургия стопы.

Таблица 11

Центральные тенденции и рассеяние длительности лечения в зависимости от формы СДС и вида медицинских вмешательств, дни

№ группы	Число человек в группе	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
1	54	14,61	14,50	8,00	32,00	11,00	17,00
2	30	29,67	28,00	13,00	49,00	22,00	38,00
3	35	16,51	14,00	4,00	46,00	11,00	19,00
4	12	52,00	51,50	26,00	88,00	40,00	61,50
5	19	14,05	13,00	9,00	35,00	10,00	16,00
6	6	29,83	29,00	16,00	45,00	18,00	42,00

Таблица 12

Центральные тенденции и рассеяние затрат на 1 день лечения в зависимости от формы СДС и вида медицинских вмешательств, тыс. руб.

№ группы	Число человек в группе	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
1	54	4,06	3,99	3,33	6,06	3,76	4,28
2	30	5,35	5,00	3,87	9,47	4,58	5,32
3	35	21,03	14,71	3,67	125,91	4,29	25,25
4	12	7,43	5,32	4,10	17,71	4,94	9,92
5	19	4,29	4,21	3,67	5,78	3,98	4,58
6	6	5,94	5,49	4,00	9,55	4,21	6,90

Таблица 13

Центральные тенденции и рассеяние удельного веса затрат на расходные материалы в зависимости от формы СДС и вида медицинских вмешательств

№ группы	Число человек в группе	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
1	54	0,23	0,22	0,12	0,49	0,19	0,28
2	30	0,32	0,30	0,21	0,52	0,26	0,39
3	35	0,44	0,46	0,18	0,82	0,24	0,61
4	12	0,37	0,37	0,21	0,58	0,29	0,41
5	19	0,27	0,24	0,16	0,45	0,21	0,33
6	6	0,39	0,42	0,22	0,53	0,27	0,49

значительно повышает для данных больных риск повторной ампутации и смерти. Так, частота повторной ампутации в течение года после первой операции по данным разных исследователей колеблется от 14 до 26% [41, 44]. Риск смерти для больных, перенесших ампутацию в связи с СДС, может достигать 70% в течение 5 лет после ампутации — выше, чем для многих онкологических заболеваний [43].

Настоящее исследование не предполагало оценку затратной эффективности медицинской помощи, оказываемой в рамках ВМП. Подобное исследование, очевидно, могло бы стать логичным продолжением настоящего исследования, в рамках которого была проведена только оценка затрат. Но имеющиеся данные зарубежных исследований, доказавших эффективность оказания помощи больным с СДС мультидисциплинарными командами, включая проведение хирургических вмешательств, направленных на восстановление артериального кровоснабжения, позволяют предположить оправданность столь высоких затрат на лечение больных с СДС в рамках ВМП.

Одним из возможных объяснений «сверхбыстрого» возрастания затрат в зависимости от тяжести течения СДС может быть исходно худшее состояние здоровья у больных с более тяжелым течением СДС. В рамках настоящего исследования данный вопрос подробно не изучался, но все

больные, вошедшие в анализируемую группу, имели многочисленные осложнения СД, помимо СДС.

Необходимо отметить, что целью настоящего исследования не являлось определение всех затрат на оказание медицинской помощи больным с СДС, были изучены только затраты для случаев лечения в рамках ВМП, однако даже такие «ограниченные» результаты позволяют предположить, насколько масштабным экономическим бременем является СДС. Несомненно перспективным направлением клинико-экономических исследований по данной теме в России будет оценка мероприятий, направленных на предотвращение развития тяжелых случаев СДС, которые, с одной стороны, требуют высоких затрат на их лечение, а, с другой стороны, значительно увеличивают риск инвалидизации и смерти больного с СДС.

Выводы

1. По литературным данным, затраты на оказание медицинской помощи больным с СДС в среднем в несколько раз выше, чем затраты на лечение больных СД, у которых нет данного осложнения.
2. По данным реальной практики, среднее значение затрат на лечение в рамках оказания ВМП в 2011 г. составило более 147 тыс. руб., медиана —

более 90 тыс. руб. (интерквартильный размах — 53–213 тыс. руб.), что значительно превышает норматив финансирования из федерального бюджета по профилю «Эндокринология» (43,3 тыс. руб.).

3. Вне зависимости от выбора критериев, используемых для определения тяжести течения СДС, затраты на лечение больных с более тяжелым вариантом течения данного синдрома многократно превышают затраты на лечение больных с легким течением или средние затраты на 1 больного с СДС без учета тяжести заболевания: средние затраты на больных с язвенным дефектом степени 0–2 по Вагнеру в 2,4 раза ниже средних затрат на больных с язвенным дефектом 3-й степени (152,5 тыс. руб.) и в 4,8 раз ниже таковых для больных с 4-й степенью

по Вагнеру (307 тыс. руб.), различия статистически значимы.

4. Медиана затрат на случай лечения была выше для больных с СД2 по сравнению с больными с СД1 (153,7 и 124,8 тыс. руб. и 97,3 и 72,7 тыс. руб. соответственно), однако статистической значимости эти различия не достигли.
5. Величина итоговых затрат зависела от вида используемого лечения. Наблюдалось возрастание медианы затрат от группы больных, получавших консервативную терапию (54,3 тыс. руб.), до группы больных, у которых были проведены и операции, направленные на восстановление артериального кровотока, и операции на стопе (344,9 тыс. руб.).

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов в связи с данной статьёй.

Список литературы

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th edn. Brussels, Belgium. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Overall incidence of the total population of Russia in 2011. Statistical materials. Part 2. Moscow, 2012. Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/46>
3. Suntsov Yu.I., Bolotskaya L.L., Maslova O.V., Kazakov I.V. Epidemiology of diabetes mellitus and prognosis of its prevalence in the Russian Federation. Diabetes Mellitus. 2011;(1):15–18.
4. Guide to the analysis of health care institutions at the municipal level – Moscow: Public Health Institute, 2008. 97p.
5. Dedov II, Shestakova MV, et al. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 5th ed. Diabetes mellitus. 2011;(3 suppl.1):4–72.
6. Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems. Diabetic Medicine. 1996; 13 Suppl 1:S6–11.
7. Reiber GE. Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In: Bowker JH, Pfeifer MA, eds. The Diabetic Foot. St Louis, Mo: Mosby; 2001:13–32.
8. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005;293(2):217–228. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.2.217>
9. Siitonen OI, Niskanen LK, Laakso M, Siitonen JT, Pyörälä K. Lower-Extremity Amputations in Diabetic and Nondiabetic Patients: A population-based study in eastern Finland. Diabetes Care. 1993;16(1):16–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.16.1.16>
10. Trautner C, Haastert B, Giani G, Berger M. Incidence of Lower Limb Amputations and Diabetes. Diabetes Care. 1996;19(9):1006–1009. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.19.9.1006>
11. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJM. Diabetic Foot Syndrome: Evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. Diabetes Care. 2003;26(5):1435–1438. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.5.1435>
12. Armstrong DG, Lavery LA, Quebedeaux TL, Walker SC. Surgical Morbidity and the Risk of Amputation Due to Infected Puncture Wounds in Diabetic Versus Nondiabetic Adults. Southern Medical Journal. 1997;90(4):384–389.
13. World Health Organization WHO. World Diabetes Day: too many people are losing lower limbs unnecessarily to diabetes. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr61/en/index.html>
14. Druss BG, Marcus SC, Olfson M, Pincus HA. The Most Expensive Medical Conditions In America. Health Affairs. 2002;21(4):105–111. DOI: <http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.21.4.105>
15. Brandle M, Zhou H, Smith BRK, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, et al. The Direct Medical Cost of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2003;26(8):2300–2304. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.8.2300>
16. Currie CJ, Morgan CL, Dixon S, McEwan P, Marchant N, Bearne A, et al. The financial costs of hospital care for people with diabetes who have single and multiple macrovascular complications. Diabetes Research and Clinical Practice. 2005;67(2):144–151.
17. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th edn. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/europe>
18. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th edn. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/diabetes-in-low-middle-and-high-income-countries>
19. Harrington C, Zagari MJ, Corea J, Klitenic J. A cost analysis of diabetic lower-extremity ulcers. Diabetes Care. 2000;23(9):1333–1338. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.23.9.1333>
20. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes Care. 1999;22(3):382–387. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.22.3.382>
21. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. Diabetes Care. 1999;22(1):157–162. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.22.1.157>
22. Macfarlane RM, Jeffcoate WJ. Factors contributing to the presentation of diabetic foot ulcers. Diabetic Medicine. 1997;14(10):867–870. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199710\)14:10<867::AID-DIA475>3.0.CO;2-L](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199710)14:10<867::AID-DIA475>3.0.CO;2-L)
23. Delamare M, Mougendre D, Moreno M, Le Goff MC, Al-lannic H, Genetet B. Impaired Leucocyte Functions in Diabetic Patients. Diabetic Medicine. 1997;14(1):29–34. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199701\)14:1<29::AID-DIA300>3.0.CO;2-V](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199701)14:1<29::AID-DIA300>3.0.CO;2-V)

24. Stockl K, Vanderplas A, Tafesse E, Chang E. Costs of Lower-Extremity Ulcers Among Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2129–2134. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.9.2129>
25. Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G, Larsson J, Persson U. Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting An economic analysis of primary healing and healing with amputation. *Journal of Internal Medicine*. 1994;235(5):463–471. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb01104.x>
26. Suntsov Y.I., Dedov I.I. Gosudarstvennyy registr bol'nykh sakharnym diabetom – osnovnaya informatsionnaya sistema dlya rascheta ekonomicheskikh zatrat gosudarstva na sakharnyy diabet i ikh prognozirovaniye. *Diabetes mellitus*. 2005;(2):2–5.
27. Antsiferov MB, Galstyan GR, Tokmakova AYU, Dedov II. Sindrom diabeticheskoy stopy. *Diabetes mellitus*. 2001;(2):2–8.
28. Resolution of the Government of the Leningrad Region number 39 of 13 May 1999 "On the territorial program of compulsory health insurance in Leningrad region in 1999. Access from: <http://docs.cntd.ru/document/839202326>
29. Resolution of the Krasnoyarsk Krai of 06.08.1999 N 496-P "On approval of the program of state guarantees of the population of the Krasnoyarsk Krai free medical care for the year 1999". Available from: <http://law7.ru/base35/part1/d35ru1916.htm>
30. Dedov II. Sakharnyy diabet v Rossiyskoy Federatsii: problemy i puti resheniya. *Diabetes mellitus*. 1998;(1):7–18.
31. Sedory Holzer SE, Camerota A, Martens L, Cuerdo T, Crystal-Peters J, Zagari M. Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clinical Therapeutics*. 1998;20(1):169–181.
32. Gibbons GW, Marcaccio JR, Burgess AM, et al: Improved quality of diabetic foot care, 1984 vs 1990: reduced length of stay and costs, insufficient reimbursement. *Archives Surgery*. 1993;128(5):576–581. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1993.01420170112017>
33. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *Journal of Internal Medicine*. 2002;252(3):225–232. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.01015.x>
34. Larsson J, Stenström A, Apelqvist J, Agardh CD. Decreasing Incidence of Major Amputation in Diabetic Patients: a Consequence of a Multidisciplinary Foot Care Team Approach? *Diabetic Medicine*. 1995;12(9):770–776. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.1995.tb02078.x>
35. Smith D, Cullen MJ, Nolan JJ. The cost of managing diabetic foot ulceration in an Irish hospital. *Irish Journal of Medical Science*. 2004;173(2):89–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02914564>
36. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008;51(10):1826–1834. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-1089-6>
37. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious co-morbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-006-0491-1>
38. Benotmane A, Mohammedi F, Ayad F, Kadi K, Medjbeur S, Azouz A. Management of diabetic foot lesions in hospital: costs and benefits. *Diabetes and Metabolism*. 2001;27(6):688–694.
39. Tennvall GR, Apelqvist J, Eneroth M. Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics*. 2000;18(3):225–238.
40. Gordo A, Scuffham P, Shearer A, Oglesby A, Tobian JA. The Health Care Costs of Diabetic Peripheral Neuropathy in the U.S. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1790–1795. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.6.1790>
41. Larsson J, Agardh CD, Apelqvist J, Stenström A. Long-term prognosis after healed amputation in patients with diabetes. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1998;(350):149–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00003086-199805000-00021>
42. Tentolouris N, Al-Sabbagh S, Walker MG, Boulton AJM, Jude EB. Mortality in Diabetic and Nondiabetic Patients After Amputations Performed From 1990 to 1995: A 5-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1598–1604. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.7.1598>
43. Faglia E, Favale F, Morabito A. New Ulceration, New Major Amputation, and Survival Rates in Diabetic Subjects Hospitalized for Foot Ulceration From 1990 to 1993: A 6.5-year follow-up. *Diabetes Care*. 2001;24(1):78–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.1.78>
44. Izumi Y, Satterfield K, Lee S, Harkless LB. Risk of Re-amputation in Diabetic Patients Stratified by Limb and Level of Amputation: A 10-year observation. *Diabetes Care*. 2006;29(3):566–570. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1992>
45. Vorob'ev PA, Derkach EV, Avksent'eva MV, Gerasimov VB. Ekonomicheskaya otsenka effektivnosti primeneniya vazaproshtana pri kriticheskoy ishemii nizhnikh konechnostey. *Terapevicheskii arkhiv*. 2001;73(8):59–63.]

Галстян Гагик Радикович

д.м.н., проф., зав. отделением диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: foot@endocrincentr.ru

Сергеева Светлана Викторовна

врач отделения диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Аксентьева Мария Владимировна

д.м.н., проф. кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Игнатъева Виктория Игоревна

сотрудник кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Дедов Иван Иванович

академик РАН и РАМН, директор ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Факторы риска развития диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа

^{1,2}Шайдуллина М.Р., ¹Валеева Ф.В., ¹Якупов Э.З.

¹ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань
(ректор — проф. А.С. Созинов)

²ГАОУЗ Детская республиканская клиническая больница, Казань
(гл. врач — Р.Ф. Шавалиев)

Цель. Установить факторы риска развития диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии (ДАКН), оптимизировать диагностику данного осложнения у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Материалы и методы. 101 пациент с СД1 5–17 лет были обследованы с проведением оценки параметров вариабельности ритма сердца (ВРС), с проведением 4 кардиоваскулярных тестов.

Результаты. Факторами риска развития ДАКН у детей и подростков с СД1 являются высокая вариабельность гликемии (более 9 ммоль/л в сутки), систематические гипогликемические состояния и наличие поздних осложнений диабета.

Заключение. Алгоритм диагностики ДАКН у детей и подростков с СД1, основанный на исследовании факторов риска развития данного осложнения и оценке прироста частоты сердечных сокращений в ортостатической пробе, обладает высокой чувствительностью и эффективностью.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца; диабетическая автономная кардиоваскулярная нейропатия; вариабельность гликемии; гипогликемические состояния

Risk factors for diabetic autonomic cardiovascular neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

^{1,2}Shaidullina M.R., ¹Valeeva F.V., ¹Yakupov E.Z.

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

²Republican Children Hospital, Kazan, Russian Federation

Aim. To determine risk factors for diabetic autonomic cardiovascular neuropathy (DACN) and to optimize diagnostic procedures for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.

Materials and methods. Heart rate variability (HRV) was assessed in 101 subjects with type 1 diabetes mellitus aged 5–17 y.o. in 4 functional tests. Subjects with 3 positive tests out of 4 were considered positive for DACN.

Results. Increased glycemic variability (9+ mmol/l per day), regular hypoglycemic events and late diabetes complications were found to be DACN risk factors in children and adolescents.

Conclusions. A diagnostic algorithm for DACN in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus based on orthostatic HRV variability assessment shows high sensitivity and efficiency.

Keywords: heart rate variability; diabetic autonomic cardiovascular neuropathy; glycemic variability; hypoglycemic events

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-821>

Диабетическая автономная кардиоваскулярная нейропатия (ДАКН) при появлении клинической симптоматики не только резко снижает качество жизни, приводя к инвалидизации, но в ряде случаев является непосредственной причиной летальных исходов. Выявление признаков автономной дисфункции на доклинической стадии позволяет замедлить дальнейшее прогрессирование вегетативных нарушений. Выделение группы риска развития этой патологии даст возможность предотвратить ее формирование путем воздействия на модифицируемые факторы риска.

Цель нашего исследования — установить факторы риска развития ДАКН, оптимизировать диагностику данного осложнения у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Материалы и методы

На базе отделения эндокринологии ДРКБ МЗ РТ проведено обследование 101 ребенка с СД1. Все пациенты находились на базисно-болюсной инсулинотерапии в режиме многократных инъекций или постоянной

инфузии с использованием аналогов инсулина ультракороткого (новорапид, хумалог) и/или пролонгированного (лантус, левемир) действия.

Оценка степени компенсации СД и отсроченные осложнения диабета диагностировались согласно правилам, изложенным в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом (2013) [1]. Всеми пациентами или их родителями подписано информированное согласие.

В рамках исследования осуществлен анализ variability ритма сердца (ВРС) с использованием аппарата «ВНС-спектр» корпорации «Нейрософт» в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологии и Североамериканского электрофизиологического общества (1996) [2]. Вычисление показателей спектрального и временного анализа ВРС осуществлялось на базе пятиминутной фоновой записи с последующим проведением функциональных кардиоваскулярных тестов. Оценивались следующие параметры ВРС: 1) показатели спектрального анализа – VLF (спектр очень низких частот – характеризует влияние на сердечный ритм гуморально-метаболических и высших надсегментарных центров); LF (спектр низких частот – отражает активность симпатических центров регуляции); HF (высокочастотный спектр – свидетельствует о вкладе в формирование ритма сердца парасимпатической нервной системы); 2) результаты проб – с глубоким дыханием, 30/15, Вальсальвы и ортостатической.

В качестве критериев постановки диагноза ДАКН применены стандарты, предложенные A.I. Vinik и D. Ziegler, заключающиеся в оценке 7 параметров ВРС: показателей спектрального анализа – VLF, LF, HF и результатов проб – с глубоким дыханием, 30/15, Вальсальвы, ортостатической [3]. Диагноз не вызывал сомнений при наличии отклонений от нормы в 3 из 7 изучаемых параметров, о пограничном состоянии или начинающемся поражении ВНС говорили 2 аномальных теста из 7.

Сравнение оцениваемых параметров ВРС детей и подростков с СД1 проводилось с нормами, предложенными А.Р. Галеевым и соавт. на основании обследования 5400 здоровых детей 6–16 лет [4]. Патологическими признавались следующие коэффициенты кардиоваскулярных тестов: пробы с глубоким дыханием, 30/15 < 1,2,

проба Вальсальвы < 1,3, падение систолического артериального давления (АД) более чем на 25 мм рт.ст. в ортостатической пробе [5].

Статистическая обработка данных проводилась на ПК с применением статистических программ Microsoft Excel, SPSS 13.0. Средние величины представлены в формате медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Достоверность различий определялась с помощью вычисления критериев Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни и критерия соответствия χ^2 . Достоверными считались различия при $p < 0,05$ [6, 7].

Результаты и их обсуждение

В исследовании принял участие 101 ребенок (49 девочек, 52 мальчика). Средний возраст пациентов – 12,5 (10,8; 15) лет. СД1 был диагностирован менее 5 лет назад у 46 (45,6%) детей, от 5 до 9 лет наблюдались 39 (38,6%) человек, 10 лет и более – 16 (15,8%) пациентов. Средняя длительность заболевания составила 5 (2; 8) лет. Возраст дебюта СД1 у пациентов в среднем соответствовал 8 (4; 11) годам. Средний уровень HbA_{1c} составил 9,67% (7,61; 11,61). Группа больных с декомпенсацией нарушений углеводного обмена составила 55,45% – 56 больных. В состоянии компенсации находились 23 (22,77%) человека, субкомпенсации – 22 (21,78%) пациента. 44 (43,56%) пациента, участвующих в исследовании, имели те или иные хронические осложнения диабета.

На основании предложенных диагностических критериев выделено 3 группы пациентов: группа 1 – дети и подростки с СД1, не имеющие признаков нарушения вегетативной регуляции ритма сердца – 44 человека (43,6%); группа 2 – пациенты «группы риска», наличие диабетического поражения ВНС у которых вероятно – имеющие отклонение от нормы 2 из 7 параметров ВРС – 25 человек (24,8%); группа 3 – дети, у которых диагностирована ДАКН при отклонении от нормы 3 и более параметров ВРС – 32 человека (31,7%).

У пациентов, принявших участие в исследовании, ДКАН явилась самым частым из хронических осложнений СД (рис. 1). Распространенность ДАКН сравнима с распространенностью диабетической дистальной сим-

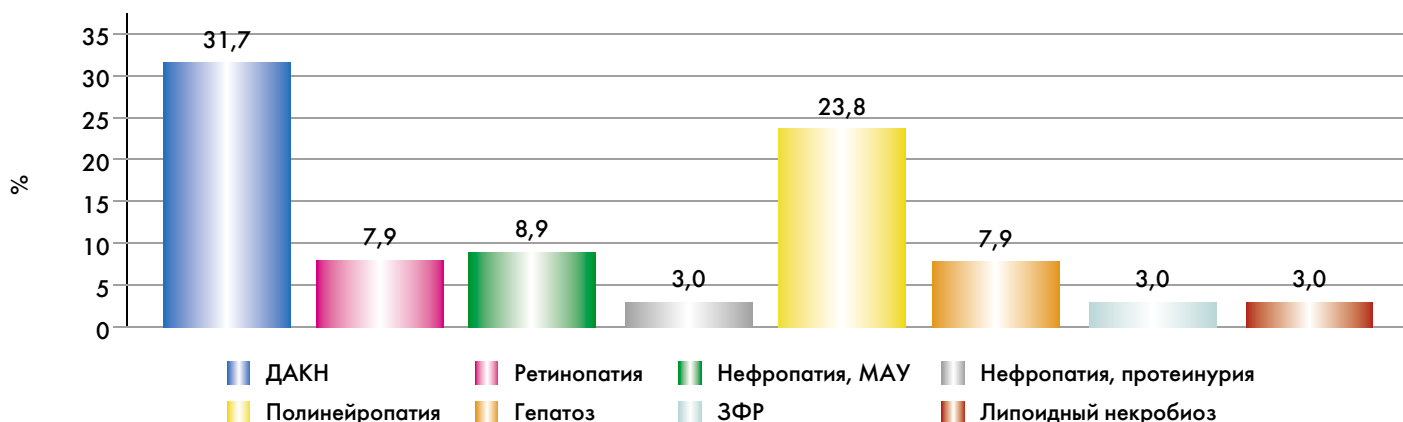


Рис. 1. Распространенность поздних осложнений СД в группе исследования (задержка физического развития).

Таблица 1

Распределение пациентов групп, сформированных на основании анализа протоколов исследования ВРС, в зависимости от продолжительности заболевания					
	Средняя длительность заболевания, лет	Длительность заболевания, годы			Возраст дебюта СД1, лет
		Не более 5	5–9	10 и более	
Группа 1 (n=44)	5,0 (1,9; 6,5)	20	18	6	8,25 (5,38; 10,63)
Группа 2 (n=25)	3,5 (1,5; 8)	14	8	3	8 (4; 9,5)
Группа 3 (n=32)	5,5 (2,8; 9,1)	12	13	7	6,5 (4,38; 8,15)
p	p _{1,2,3} =0,213	>0,5 ($\chi^2=3,13$)			p _{1,2,3} =0,342

p_{1,2,3} сравнение групп 1, 2 и 3, Критерий Крускала-Уоллиса.

метричной сенсомоторной полинейропатии. Это, вероятно, объясняется тем, что большинству пациентов (29 из 32 (90,6%) в случае ДАКН и 20 из 23 (86,9%) – в случае диабетической дистальной полинейропатии), принявших участие в исследовании, эти патологические состояния были диагностированы на субклинической стадии.

Достоверных различий в составе групп, выделенных на основании анализа протоколов ВРС, по возрасту и полу выявлено не было (p_{пол}=0,342; p_{возраст}=0,213).

Оценка распределения детей с различной продолжительностью диабета в изучаемых группах наметила тенденцию к снижению возраста дебюта патологии с нарастанием риска развития ДКАН, однако не выявила статистически значимых различий (табл. 1).

Отрицание связи длительности СД и поражения вегетативной нервной системы вследствие нарушения углеводного обмена не представлялось нам возможным. Поэтому была предпринята попытка анализа групп, сформированных на основании этого показателя, на предмет значимых отличий параметров компенсации заболевания. Выявлено достоверное повышение вариабельности гликемии у пациентов с длительностью СД от 5 до 9 лет по сравнению с группами детей и подростков, наблюдающихся менее 5 лет и 10 и более лет (p=0,013). Таким образом, особенности выборки пациентов в нашем исследовании не позволяют сделать вывод о наличии или отсутствии связи формирования ДАКН и длительности СД. Однако эти результаты позволяют выдвинуть гипотезу о преимущественном значении для формирования этой патологии именно параметров ком-

пенсации заболевания (главным образом, вариабельности гликемии) по сравнению с его длительностью.

Несмотря на то, что уровень HbA_{1c} имел тенденцию к повышению от группы 1 к группе 3 – средний уровень для каждой группы составил соответственно 9,3% (7,5; 11,3); 9,44% (7,1; 12,8) и 10,19% (8,5; 11,6), эти изменения не были статистически достоверными (p=0,199).

Однако уровень гликемии не может не быть значимым для развития поздних осложнений СД. Поэтому были оценены вариабельность гликемии на протяжении суток, наличие систематических гипогликемических состояний (частые эпизоды снижения уровня сахара крови ниже 3,3 ммоль/л, сопровождающиеся клинической симптоматикой). Эти характеристики компенсации нарушений углеводного обмена имели существенные отличия у пациентов различных групп, сформированных на основании исследования ВРС. Дети и подростки без признаков ДАКН имели значимо более низкую вариабельность гликемии на протяжении суток (p=0,003), и среди них достоверно реже отмечалась склонность к гипогликемическим состояниям (p=0,001) (рис. 2).

По нашим данным, пациенты, склонные к гипогликемическим состояниям, имеют значимо менее выраженную ВРС, что подтверждается снижением как общей мощности спектра (TP), так и каждого из его компонентов (VLF, LF, HF). Достоверных различий коэффициентов кардиоваскулярных тестов у детей и подростков вышеупомянутых групп зарегистрировано не было (табл. 2).

Пациенты, принявшие участие в исследовании, были разделены на 2 группы в зависимости от амплитуды ко-

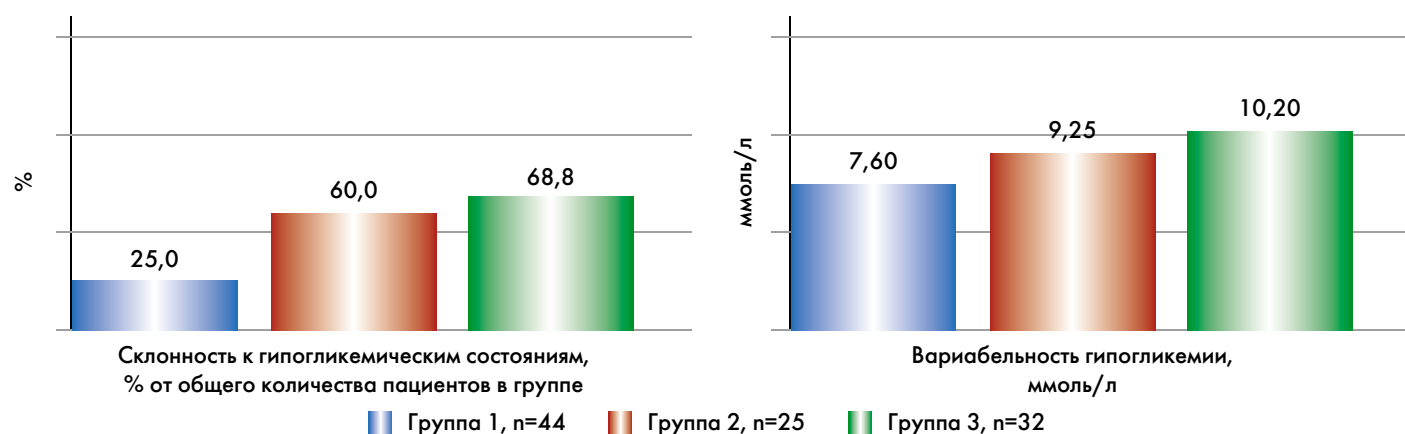


Рис. 2. Склонность к гипогликемическим состояниям и вариабельность гликемии на протяжении суток у пациентов различных групп, сформированных на основании анализа ВРС.

Таблица 2

Параметры ВРС в зависимости от наличия систематических гипогликемических состояний

	Пациенты без систематических гипогликемий	Пациенты с систематическими гипогликемиями	p
TP, мс ²	3838 (1588,5; 6258,25)	1995 (968; 3867,5)	0,006
VLF, мс ²	721,5 (442,25; 1260)	481 (311,5; 741)	0,002
LF, мс ²	688 (396,25; 1333)	430 (257; 714)	0,004
HF, мс ²	1469 (656,5; 4086,25)	808 (235; 2243)	0,009
ИН, у.е.	72,1 (45,1; 151)	112 (65; 357,5)	0,005
BP, с	0,325 (0,215; 0,385)	0,25 (0,1525; 0,315)	0,007
Проба с глубоким дыханием	1,33 (1,225; 1,445)	1,28 (1,18; 1,385)	0,546
Проба 30/15	1,35 (1,24; 1,62)	1,46 (1,1850; 1,55)	0,81
Проба Вальсальвы	1,58 (1,31; 1,85)	1,46 (1,2925; 1,6775)	0,327
Ортостатическая проба, мм рт.ст.	- 5 (-9; -2)	-2 (-6; 1)	0,112
Повышение ЧСС в ортостатической пробе, %	31 (20,075; 40)	19,1 (10,32; 31,1)	0,001

Таблица 3

Параметры ВРС в зависимости от вариабельности гликемии на протяжении суток

Параметры ВРС	Вариабельность гликемии на протяжении суток менее 9 ммоль/л	Вариабельность гликемии на протяжении суток более 9 ммоль/л	p
TP, мс ²	4089 (1932,5; 6229,5)	1969 (1147; 4239,5)	0,002
VLF, мс ²	698 (457; 1236,5)	528,5 (291,75; 851,25)	0,045
LF, мс ²	755 (370,5; 1293)	523,5 (324,25; 724,25)	0,018
HF, мс ²	2205 (787; 3916)	753,5 (305; 1839,75)	0,001
ИН, у.е.	63,95 (50,6; 125,75)	133,5 (70; 247,5)	0,002
BP, с	0,3325 (0,2363; 0,3863)	0,25 (0,1675; 0,3313)	0,001
Проба с глубоким дыханием	1,35 (1,28; 1,4350)	1,23 (1,17; 1,4)	0,005
Проба 30/15	1,4050 (1,2650; 1,5825)	1,39 (1,1525; 1,6175)	0,694
Проба Вальсальвы	1,63 (1,34; 1,91)	1,4050 (1,24; 1,7525)	0,017
Ортостатическая проба, мм рт.ст.	- 4,5 (-7; -1)	-3,5 (-6; -0,25)	0,310
Повышение ЧСС в ортостатической пробе %	31,7 (20,7; 40,4)	20,1 (12,025; 30,625)	0,002

лебаний гликемии на протяжении суток – критическим уровнем было выбрано значение 9 ммоль/л. Больные, вариабельность гликемии которых на протяжении суток превышала 9 ммоль/л, продемонстрировали достоверные отличия по следующим параметрам ВРС: TP, VLF, LF, HF, проба с глубоким дыханием, проба Вальсальвы. Это свидетельствует об ослаблении как симпатических, так парасимпатических регуляторных влияний на сердечно-сосудистую систему (табл. 3).

Все вышеизложенное позволяет предположить, что для формирования сердечной дисавтономии на фоне

СД у детей и подростков значимы не столько средний уровень гликемии, отражающийся в значении гликированного гемоглобина, сколько амплитуда колебаний глюкозы крови на протяжении суток и наличие у пациентов гипогликемических состояний.

Следующим этапом нашего исследования стала оценка связи ДАКН и наличия других поздних осложнений СД. Число детей, продемонстрировавших наличие тех или иных хронических осложнений, из имеющих признаки ДАКН, значительно превышало этот показатель в других группах – $p=0,000$ (рис. 3).

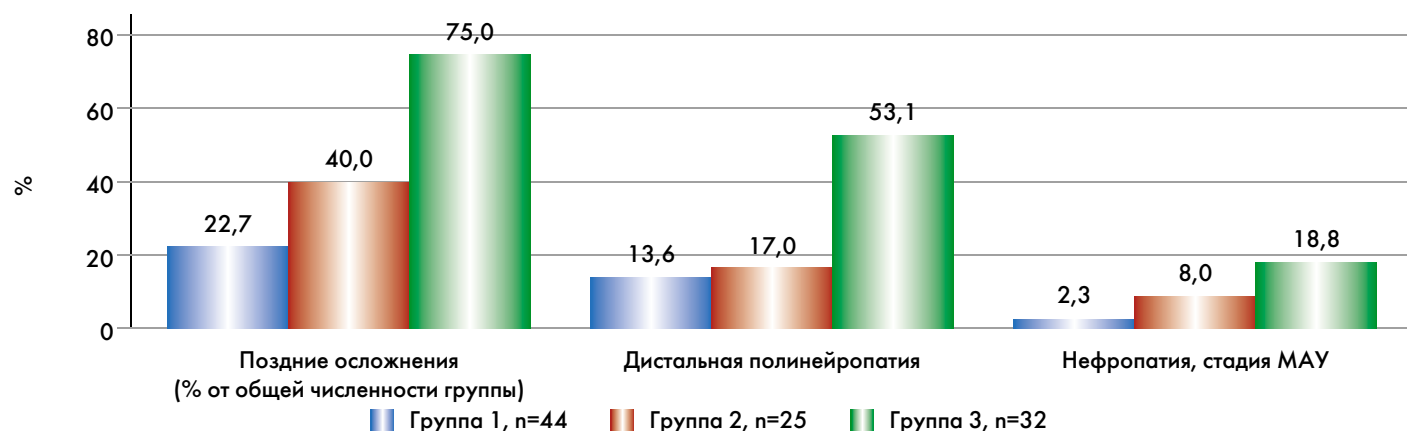


Рис. 3. Распространенность поздних осложнений у пациентов различных групп, сформированных на основании анализа ВРС.

Таблица 4

Параметры ВРС в зависимости от наличия поздних осложнений			
	Поздние осложнения не диагностированы	Поздние осложнения диагностированы	p
TP, мс ²	1801 (841; 3960)	3838 (1906; 6200,75)	0,001
VLF, мс ²	441 (265; 793)	711,5(472,25; 1154,75)	0,01
LF, мс ²	409 (204; 641)	732 (416,75; 1280,5)	0,000
HF, мс ²	751 (221; 1820)	1966,5 (696,25; 4400,75)	0,001
ИН, у.е.	166 (70,3; 354)	69,9 (47,35; 134)	0,001
BP, с	0,21 (0,145; 0,305)	0,335 (1,2575; 1,4225)	0,000
Проба с глубоким дыханием	1,25 (1,17; 1,38)	1,355 (1,2575; 1,4225)	0,01
Проба 30/15	1,34 (1,16; 1,5)	1,44 (1,2675; 1,67)	0,066
Проба Вальсальвы	1,58 (1,24; 1,78)	1,545 (1,34; 1,805)	0,56
Ортостатическая проба, мм рт.ст.	-4 (-7; 1)	-6 (-10; -3)	0,291
Повышение ЧСС в ортостатической пробе, %	20,3 (12; 32,2)	30,8 (19,625; 40,65)	0,013

Таблица 5

Отношение шансов развития ДАКН под воздействием предполагаемых факторов риска						
Предполагаемые факторы риска	Группа 1 (n=44), чел.	Группа 3 (n=32), чел.	Отношение шансов	95% доверительный интервал	Относительный риск	Атрибутивный риск, %
Склонность к гипогликемическим состояниям, n=42	9	18	5	1,8–13,8	2,75	63,6
Вариабельность гликемии >9 ммоль/л, n=48	11	22	6,8	2,5–18,7	2,75	63,6
Поздние осложнения СД, n=44, в т.ч.	10	24	10,2	3,5–29,6	3,3	69,7
Полинейропатия, n=23	6	17	7,2	2,4–21,8	3,9	74,3
ДН, стадия МАУ, n=9	1	6	9,9	1,1–86,9	8,25	87,9

Дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия ($p=0,000$), повышенная экскреция с мочой альбумина ($p=0,046$) имели наиболее значимые отличия распространенности в различных группах, сформированных на основании анализа ВРС (рис. 3).

Пациенты, у которых были диагностированы те или иные хронические осложнения СД, имели достоверно более низкие значения общей мощности спектра и всех его компонентов, вариационного размаха и реакции на пробу с глубоким дыханием на фоне значимого повышения Индекса напряжения (табл. 4).

При вычислении отношения шансов, относительного и атрибутивного рисков были определены параметры, оказывающие наибольшее негативное влияние на ВРС и наиболее часто ассоциирующиеся с наличием ДАКН у детей и подростков с СД1 (факторы риска): склонность к гипогликемическим состояниям, вариабельность гликемии на протяжении суток более 9 ммоль/л и наличие других поздних специфических осложнений диабета. Анализ распространенности ДАКН под воздействием этих условий и в отсутствие такового с вычислением от-

ношения шансов, относительного и атрибутивного рисков позволяет отнести эти обстоятельства к факторам риска формирования ДАКН (табл. 5).

При вариабельности гликемии более 9 ммоль/л (как и при наличии склонности к гипогликемическим состояниям) риск развития ДАКН был в 2,75 раза выше, чем у пациентов, амплитуда колебаний уровня глюкозы крови которых на протяжении суток была менее 9 ммоль/л. Среди детей и подростков с высокой вариабельностью гликемии (>9 ммоль/л) в 63,6% случаев ДАКН развивается именно под воздействием этого фактора. Согласно вычисленным параметрам, наибольшую связь с формированием ДАКН у детей и подростков с СД1 имело наличие диабетической нефропатии в стадии микроальбуминурии (ДН, стадия МАУ).

При анализе протоколов исследования ВРС мы обратили внимание на показатель прироста ЧСС (%) в ортостатической пробе, вычисляющегося путем определения разницы между средним значением ЧСС в течение 5 минут после изменения положения тела (вставания) и средним ЧСС в горизонтальном положении в про-

Таблица 6

Прирост ЧСС в ортостатической пробе у пациентов различных групп, сформированных на основании анализа ВРС									
	Группа 1 (n=44)		Группа 2 (n=25)		Группа 3 (n=32)		Группа 2+3 (n=57)		p
Прирост ЧСС, %	37,8 (27,9; 44,0)		18,6 (11,7; 29,4)		18,7 (11,1; 27,5)		18,6 (11,7; 28,3)		0,000
Прирост ЧСС >30%, n=55, чел.	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%	Чел.	%	0,000 ($\chi^2=32,9$)
	33	75	5	20	7	21,9	12	21,1	
Прирост ЧСС<30%, n=56, чел.	11	25	20	80	25	78,1	45	78,9	

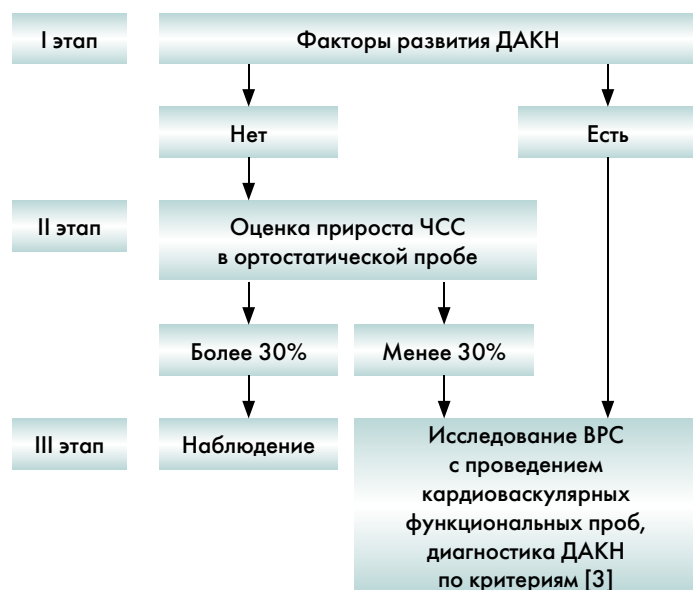


Рис. 4. Алгоритм диагностики ДАКН у детей и подростков с СД1.

центах по отношению к среднему значению ЧСС в положении лежа. Значение этого показателя достоверно отличалось у пациентов трех групп (табл. 6).

На основании вышеизложенного, с учетом простоты воспроизведения теста нами предложено использовать в качестве скринингового теста для выявления группы пациентов, требующих подробного исследования ВРС, определение % прироста ЧСС при изменении положения тела, принимая за патологическое значение показатель менее 30%.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о следующих характеристиках этой методики: чувствительность – 78,9%, специфичность – 75%.

Таким образом, можно предложить алгоритм выявления ДАКН у детей и подростков с СД1. На первом этапе формируется группа пациентов, имеющих факторы риска развития ДАКН (вариабельность гликемии на протяжении суток >9 ммоль/л, склонность к гипогликемическим

состояниям). Больным, не продемонстрировавшим указанные факторы риска развития ДАКН, проводится исследование ЭКГ в режиме ортостатической пробы с оценкой прироста ЧСС (в %). Детям и подросткам с СД1, имеющим факторы риска формирования ДАКН или прирост ЧСС в ортостатической пробе менее 30%, выполняется подробное исследование ВРС с проведением функциональных кардиоваскулярных проб (тесты с глубоким дыханием, 30/15, Вальсальвы, ортостатическая) (рис. 4).

Нельзя не отметить, что все 32 ребенка, отнесенных согласно критериям A.I. Vinik и D. Ziegler к группе 3 (присутствия ДАКН), продемонстрировали при обследовании или наличие факторов риска развития осложнения, или прирост ЧСС в ортостатической пробе менее 30% [3], т.е. имели показания для подробного исследования ВРС, что обязательно привело бы к диагностике осложнения. Таким образом, можно предположить, что при выявлении группы присутствия ДАКН у детей и подростков с СД1 данный алгоритм имеет чувствительность 100%.

Выводы

1. Вариабельность гликемии на протяжении суток более 9 ммоль/л, склонность к гипогликемическим состояниям, наличие поздних осложнений СД значимо снижают ВРС. Вышеперечисленные условия значительно увеличивают вероятность развития ДАКН, являясь факторами риска формирования данной патологии.
2. Разработанный алгоритм диагностики ДАКН у детей и подростков с СД1, основанный на исследовании факторов риска развития данного осложнения и оценке прироста частоты сердечных сокращений в ортостатической пробе, обладает высокой чувствительностью и эффективностью.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при написании данной рукописи.

Список литературы

1. Dedov II, Shestakova MV. Algorithms for specialized medical care to diabetes mellitus patients. 6th ed. Moscow; 2013. 120 p.
2. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 1996;93(5):1043–1065. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
3. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. Circulation. 2007 Jan 23;115(3):387–397. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949>
4. Galeev AR, Igisheva LN, Kazin EM. Variabel'nost' serdechnogo ritma u zdorovykh detey v vozraste 6–16 let. Human Physiology. 2002;28(4): 54–58
5. Mikhaylov VM. Variabel'nost' ritma serdtsa. Opyt prakticheskogo primeneniya metoda. Ivanovo; 2000. 200 p.
6. Babich PN, Chubenko AV, Lapach SN. Application of modern statistical methods in clinical trials. Part 3. Odds Ratio: concept, computation and interpretation. Ukrainii Medichnii Casopys. 2005; 46 (2): 113–119.
7. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Translation. Moscow; Praktika, 1998. 459 p.

Шайдуллина Мария Рустемовна

заочный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, врач отделения эндокринологии, ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, Казань
E-mail: zizi97@mail.ru

Валеева Фарида Вадутовна

д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань

Якупов Эдуард Закирзянович

д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань

Кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и сахарным диабетом

¹Кутырина И.М., ¹Руденко Т.Е., ²Савельева С.А., ¹Швецов М.Ю., ²Шестакова М.В.

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор — член-корр. РАМН П.В. Глыбочко)

²ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Сочетанное поражение сердечно-сосудистой системы и почек в настоящее время рассматривается в рамках кардиоренального синдрома (КРС). В этой связи целью нашего исследования было изучение распространенности и факторов риска, ассоциированных с развитием гипертрофии левого желудочка сердца (ГЛЖ) у больных на додиализной стадии хронической болезни почек (ХБП) различной этиологии.

Материалы и методы. В наше исследование были включены 172 больных с ХБП. Первую группу составили 83 больных 2–4 ст. ХБП недиабетической этиологии. Средний возраст 46 ± 15 лет, 51% мужчин и 49% женщин. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла 37,2 мл/мин (95% доверительный интервал 33,9–41,4), уровень креатинина сыворотки крови — 2,9 мг/дл (2,6–3,2). Во вторую группу вошли 89 больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и 1–2 стадиями ХБП (40% мужчин и 60% женщин) и альбуминурией, средний возраст $57,3 \pm 7,1$ лет. Длительность СД2 в среднем составила $10,4 \pm 7,1$ лет. Всем больным проводили общеклиническое обследование и эхо-кардиографию сердца. Оценивали воздействие общепопуляционных и связанных с почечной недостаточностью факторов риска на развитие ГЛЖ.

Результаты. У больных ХБП 2–4 стадий недиабетической этиологии ГЛЖ диагностирована в 37,3% случаев. Наряду с традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений (возраст, женский пол, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, гиперхолестеринемия) имели значение факторы, связанные с нарушением почечных функций (анемия, СКФ, креатинин, нарушения фосфорно-кальциевого обмена). По мере прогрессирования ХБП частота развития концентрической и эксцентрической моделей ГЛЖ возрастала.

У больных СД2 ГЛЖ была диагностирована в 36% случаев. Повышение индекса массы миокарда коррелировало с уровнем мочевой кислоты, гликированного гемоглобина, ожирением, а также с наличием альбуминурии. Установлена взаимосвязь диабетической нефропатии с процессами ремоделирования миокарда левого желудочка и наличием сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе.

Заключение. Развитие КРС отмечается уже на додиализных стадиях у больных ХБП и СД и связано как с традиционными, так и с «почечными» факторами риска.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром; хроническая болезнь почек; сахарный диабет; гипертрофия левого желудочка сердца

Cardiorenal syndrome in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus

¹Kutyryna I.M., ¹Rudenko T.E., ²Savel'eva S.A., ¹Shvetsov M.Yu., ²Shestakova M.V.

¹First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aim. Combination of cardiovascular and renal disease is currently viewed as a unified cardiorenal syndrome (CRS). The aim of our study was to assess the CRS prevalence and risk factors associated with left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with pre-dialysis stages of chronic kidney disease (CKD) of various etiology.

Materials and Methods. We enrolled 172 patients with CKD to participate in this study. First group consisted of 83 patients with non-diabetic CKD at 2nd through 4th stage (mean age 46 ± 15 years, 51% male and 29% female). Mean glomerular filtration rate (GFR) was 37.2 ml/min (33.9–41.4 with 95% CI); creatinine plasma clearance was 2.9 mg/dl (2.6–3.2). Second group consisted of 89 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and CKD at 1st–2nd stage (40% male and 60% female) with albuminuria (mean age 57.3 ± 7.1 years). Duration of diabetes in this sampling was 10.4 ± 7.1 years. All patients underwent standard clinical examination, supplemented with echocardiography to evaluate the influence of general and CKD-related risk factors for LVH.

Results. LVH was diagnosed in 37.3% of non-diabetic patients with CKD at 2nd through 4th stage. Aside from classic cardiovascular risk factors (including age, gender, arterial hypertension, family history of cardiovascular diseases, hypercholesterolemia), we observed the impact of kidney-related factors (anemia, plasma creatinine, disturbance of calcium-phosphorus metabolism). CKD progression was associated with elevation in the incidence of concentric and eccentric LVH. Patients with T2DM were diagnosed with LVH in 36% of cases. Increased myocardial mass correlated with plasma levels of uric acid, HbA_{1c}, obesity and albuminuria. There was also a firm association between diabetic nephropathy, left ventricular myocardial remodelling and a history of cardiovascular events.

Conclusion: In patients with diabetes mellitus and CKD cardiorenal syndrome develops at pre-dialysis stages due to both classic and kidney-related cardiovascular risk factors.

Keywords: cardiovascular syndrome; chronic kidney disease; diabetes mellitus; left ventricular hypertrophy

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-822>

Высокая частота поражения сердечно-сосудистой системы, сопряженная с нарушением почечных функций, позволила к настоящему времени сформулировать концепцию «кардиоренального синдрома» (КРС) [1]. В зависимости от того, какой орган поражается первично, сердце или почки, выделяют 5 типов КРС [1].

Известно, что повышение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца приводит к развитию систолической и диастолической дисфункции, аритмии, внезапной смерти [2]. У больных с нарушением почечных функций эти осложнения возникают часто [3], однако механизмы, лежащие в основе сердечно-сосудистых нарушений у данного контингента, требуют уточнения, особенно на стадии, не требующей лечения диализом.

В этой связи целью нашего исследования было изучение распространенности и факторов риска развития КРС у больных с первичным хроническим поражением почек (КРС 4 типа) и у больных с сахарным диабетом 2 типа (СД2) (КРС 5 типа).

Материалы и методы

В наше исследование были включены 172 больных с поражением почек.

Всеми больными было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

В первую группу были включены 83 больных со 2–4 стадиями хронической болезни почек (ХБП) недиабетической этиологии, основной причиной снижения почечных функций был хронический гломерулонефрит. Средний возраст больных составлял 46,7 лет (доверительный интервал: 43,7–49,8 года); 51% мужчин и 49% женщин. Уровень креатинина сыворотки крови в группе был в среднем 2,9 мг/дл (2,6–3,2). У большинства больных скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле Cockcroft-Gault, была менее 60 мл/мин, составляя в среднем 37,7 мл/мин (33,9–41,4). Длительность почечной недостаточности – в среднем 2,7 лет (2,0–3,3). Артериальная гипертензия (АГ) отмечена у 91 больного (96%), ее длительность составляла 10,7 лет (8,4–12,9). В обследуемой группе 38 больных (40%) курили, 57 человек (60%) имели избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м²), гиперлипидемию – 63 (66%), отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) – 51 (54%). Анемия выявлена у 32 больных (34%), гиперфосфатемия – у 43 больных (45%).

Вторую группу составили 89 больных с СД2 в возрасте от 34 до 70 лет (в среднем 57,3±7,1 лет); мужчин 40% и женщин 60%. Диагноз СД2 ставился на основа-

нии критериев ВОЗ (Report of WHO Consultation, 1999). Длительность СД2 в среднем составила 10,4±7,1 лет. 2,5% больных были на диетотерапии, 38,2% получали различные пероральные сахароснижающие препараты, 31,2% пациентов находились на инсулинотерапии, 28% получали комбинированную терапию (инсулинотерапию + пероральные сахароснижающие препараты). АГ диагностирована у 95,5% больных СД. Средний ИМТ у больных составил 32,4±6,3 кг/м² (22,7–59,1 кг/м²). Гиперхолестеринемия присутствовала у 75,3% больных, гипертриглицеридемия – у 51,6%. Треть больных были курильщиками.

В зависимости от уровня альбуминурии выделяли нормальбуминурию (НАУ) – экскреция до 30 мг/с альбумина с мочой, микроальбуминурию (МАУ) – от 30 до 299 мг/с и протеинурию (ПУ) – ≥300 мг/с. Частота МАУ при длительности СД2 более 5 лет составила 31%, ПУ < 2 г/с была у 16,8% больных. Значение СКФ в среднем составляло 101,2±23,5 мл/мин. В соответствии с рекомендациями NKF-K/DOQI от 2007 г. по оценке стадий диабетической нефропатии (ДН), в исследование включались больные с 1–2-й стадией ХБП.

Всем больным проводили общеклиническое исследование с определением антропометрических показателей, оценивали уровни креатинина, мочевой кислоты, липидного спектра. У больных ХБП дополнительно определяли показатели фосфора и кальция сыворотки крови, а у больных СД2 – уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина (n=55)). В этой же группе в зависимости от наличия указаний в анамнезе на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) и эхокардиографических признаков постинфарктного кардиосклероза (зон гипо- и акинезий миокарда левого желудочка) выделяли группы больных без ИМ («ИМ-», n=124) и с ИМ («ИМ+», n=12) в анамнезе.

Всем больным проводили эхо-кардиографию, определяли наличие гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). В зависимости от величины индекса массы миокарда (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки ЛЖ определяли типы геометрии ЛЖ.

ИММЛЖ определяли по формуле: ИММЛЖ = масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) / площадь поверхности тела, в г/м².

ММЛЖ в группе больных ХБП рассчитывали по формуле Devereux и Reichek (1977):

ММЛЖ = 1,04 × [(ТМЖП + ТЗСЛЖ - КДР)³ - КДР³] - 13,6, в граммах, где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, КДР – конечно-диастолический размер.

ММЛЖ у больных СД2 рассчитывали по формуле, рекомендуемой Американским обществом эхокардиографии, модифицированной R.V. Devereux и соавторами:

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных с ХБП 2–4 ст. без ГЛЖ (ГЛЖ-) и с ГЛЖ (ГЛЖ+)

	n	ГЛЖ-	n	ГЛЖ+
		Среднее (доверит. интервалы)		Среднее (доверит. интервалы)
Пол, м/ж, %	52	62/48	31	32/68***
Возраст, лет	52	42,15 (38,42–45,88)	31	54,45 (50,23–58,68)****
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	52	52	31	75*
САД, мм рт. ст.	51	130,98 (127,61–134,36)	31	143,06 (138,63–147,50)***
ДАД, мм рт. ст.	51	84,51 (81,97–87,05)	31	89,03 (85,88–92,19)**
АД пульс., мм рт. ст.	51	46,08 (43,67–48,48)	31	53,70 (49,69–57,73)***
Общий ХС, мг/дл	35	223,51 (201,00–246,00)	27	268,85 (239,85–297,85)**
Нб, г/л	52	131,69 (126,73–136,65)	31	114,51 (106,59–122,44)***
СОЭ, мм/ч	52	19,30 (15,4–23,3)	31	27,8 (25,6–30,0)**
Альбумин, г%	52	4,36 (4,24–4,48)	31	4,11 (3,90–4,32)*
Креатинин, мг%	52	2,48 (2,22–2,75)	31	3,60 (2,90–4,31)***
СКФ, мл/мин/1,73м ²	52	43,15(38,65–47,64)	31	28,43 (25,95–33,91)****
Гиперфосфатемия, %	51	37	30	60**
Кальций, мг/дл	42	9,81 (9,62–10,00)	25	8,88 (8,34–9,42)***

*0,05≤p<0,1, **p<0,05, ***p<0,01, ****p<0,001

ММЛЖ (г)=0,8x[1,04x(ТМЖП+ТЗСЛЖ+КДР)³–(КДР)³]+0,6.

ГЛЖ в первой группе диагностировали при ИММЛЖ >134 г/м² у мужчин и >110 г/м² у женщин (Levy D., 1987; Abergell E., 1995). Во второй группе наличие ГЛЖ у мужчин выявлялось при ИММЛЖ >125 г/м².

Статистический анализ

При статистической обработке данных для протяженных переменных в зависимости от соответствия нормальному распределению рассчитывали среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (σ) или медиану, 25-й и 75-й процентиль – Ме [25%, 75%] и 95% доверительный интервал. Достоверность различий оценивали с помощью методов непараметрической статистики: U-теста Манна-Уитни – для 2 независимых выборок. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применялся непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена.

При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий χ² по Pearson. Достоверными считали различия при p<0,05; при 0,1≤p<0,05 расценивали как наличие недостоверной тенденции.

Результаты

В первой группе больных с нарушением функции почек недиабетической этиологии ГЛЖ была выявлена у 31 из 83 больных (37,3%). Прослеживалась зависимость между частотой выявления ГЛЖ и степенью снижения почечных функций. Так, при СКФ более 60 мл/мин частота ГЛЖ составляла 11%, при СКФ 30–59 мл/мин – 26%, при СКФ менее 30 мл/мин – 63%.

Значимыми для формирования ГЛЖ при ХБП оказались как «традиционные» (пол, возраст, АГ, отягощенная наследственность по ССЗ, дислипидемия), так и «почеч-

ные» факторы риска (анемия, СКФ, креатинин, фосфор, кальций) (табл. 1).

Нормальная геометрия сердца и его концентрическое ремоделирование у больных с 2–4 стадиями ХБП определялось в одинаковом проценте случаев (31,3%). Концентрическая и эксцентрическая модели ГЛЖ диагностированы у 16 больных (19,1%) и 15 больных (18,1%) больных соответственно.

По мере снижения СКФ увеличилось число больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ, тогда как число больных с нормальной геометрией миокарда и концентрическим его ремоделированием уменьшилось (табл. 2).

При проведении эхокардиографического исследования больным из второй группы, имеющим СД2, ГЛЖ диагностирована у 32 из 89 больных (36%).

Факторами, значимыми для ее возникновения, у наших больных оказались ожирение, показатели мочевой кислоты и НbA_{1c}. Влияние гормональной активности жировой ткани (уровней лептина и адипонектина) установить не удалось. Данные корреляционного анализа свидетельствуют о взаимосвязи гипертрофии миокарда с развитием ДН: установлена взаимосвязь ИММЛЖ с уровнем альбуминурии (табл. 3).

Оценивали взаимосвязь процессов ремоделирования миокарда ЛЖ с развитием поражения почек при СД2

Таблица 2

Геометрическая модель ГЛЖ в зависимости от уровня СКФ у больных ХБП 2–4 ст

	СКФ>60 мл/мин	СКФ 30–60 мл/мин	СКФ<30 мл/мин
Нормальная геометрия, %	44,4	31,0	28,1
Концентрическое ремоделирование, %	44,4	42,8	12,5
Концентрическая гипертрофия, %	11,2	16,7	25,0
Эксцентрическая гипертрофия, %	0,0	9,5	34,4

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи факторов риска и ИММЛЖ у больных СД2	
Показатели	ИММЛЖ
Возраст	н.д.
ИМТ, кг/м ²	r=0,304, p=0,023
ОТ, см	r=0,360, p=0,007
ОБ, см	r=0,293, p=0,030
ОТ/ОБ	r=0,261, p=0,054
Курение	н.д.
Длительность АГ, годы	н.д.
Альбуминурия, мг/с	r=0,455, p=0,009
Мочевая кислота, мкмоль/л	r=0,446, p=0,010
HbA _{1c} , %	r=0,274, p=0,045
Липидный спектр	н.д.
САД, мм рт.ст.	н.д.
ДАД, мм рт.ст.	н.д.
Лептин, нг/мл	н.д.
Адипонектин, нг/мл	н.д.

по мере нарастания тяжести ДН. Так, в группе больных с НАУ частота концентрического ремоделирования составляла 55%, концентрической гипертрофии – 37%, при появлении МАУ частота концентрического ремоделирования составляла 45%, концентрической гипертрофии – 44%, при появлении ПУ – частота концентрического ремоделирования – 33% и гипертрофии – 50% (рис. 1).

При сравнении групп больных, имеющих сердечно-сосудистые катастрофы (ИМ) в анамнезе, поражение почек было более выраженным. Так, в группе больных «ИМ+» распространенность МАУ составляла 33,3%, ПУ – 11,1%, тогда как в группе больных СД2 без ИМ в анамнезе распространенность МАУ составляла 12,1%, ПУ – 6,5% (p<0,05) (рис. 2).

Обсуждение

В нашем исследовании из 83 больных 1-й группы, имеющих ХБП 2–4 ст. недиабетической этиологии, развитие ГЛЖ сердца выявлено у 31 пациента (37,7%). По мере снижения СКФ ее частота нарастала с преимущественным развитием эксцентрической и концентрической моделей геометрии сердца. Наряду с традиционными факторами развития ГЛЖ (пол, возраст, АГ, нарушение липидного обмена), для ее возникновения на додиализной стадии ХБП оказывались значимыми почечные факторы риска (гиперкреатинемия, СКФ, фосфорно-кальциевый дисбаланс, анемия).

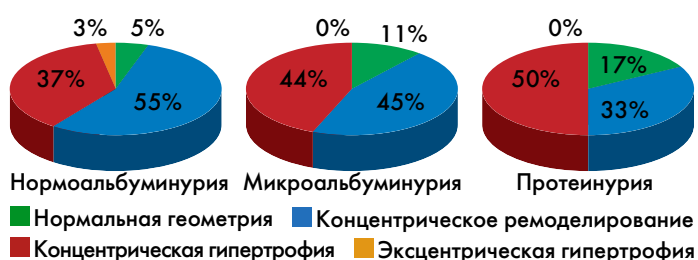


Рис. 1. Типы геометрии ЛЖ в зависимости от уровня альбуминурии у больных СД2.

При проведении эхокардиографии во 2-й группе больных с СД2, имеющих начальное поражение почек, ГЛЖ была диагностирована в 36% случаев. Среди вариантов геометрических моделей преобладало концентрическое ремоделирование (58%), несколько реже выявлялась концентрическая модель (35%) гипертрофии миокарда. Факторами, ассоциированными с развитием ГЛЖ в этой группе больных, были ИМТ, показатели висцерального ожирения, HbA_{1c} и уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Обращает на себя внимание наличие связи между развитием альбуминурии – маркером раннего почечного поражения при СД и ИММЛЖ. Взаимосвязь поражения почек и сердца при СД подтверждают наши данные. Так, усиление поражения сердца, проявляющееся увеличением частоты концентрической гипертрофии миокарда, развивалось параллельно с выраженностью почечного поражения от НАУ через МАУ до ПУ.

При сравнении групп больных СД, имеющих сердечно-сосудистые катастрофы в анамнезе, оказалось, что в группе больных, перенесших ИМ, имелись более выраженные признаки поражения почек, поскольку МАУ у них выявлялась почти в 3 раза, а ПУ – в 2 раза чаще по сравнению с больными без ИМ в анамнезе.

Результаты крупных популяционных исследований последних лет свидетельствуют о том, что нарушение почечных функций сопряжено с возникновением сердечно-сосудистых осложнений [4]. Исследователи отмечают, что этот риск возникает достаточно рано. По данным метаанализа 85 работ (n=550 000), при снижении СКФ ниже 75 мл/мин/1,73м², он нарастает по мере утраты функции почек, будучи максимально выраженным у больных с терминальной стадией ХБП [5].

Сложилось мнение, что классические факторы риска являются триггерами и доминируют на начальных этапах развития КРС при ХБП, тогда как по мере прогрессирования почечной недостаточности более значимым становится влияние факторов, ассоциированных с уреимией [6]. Среди последних в развитии КРС при ХБП обсуждают воздействие уремических токсинов, анемию, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, гипертоническую, хроническое системное воспаление, оксидативный

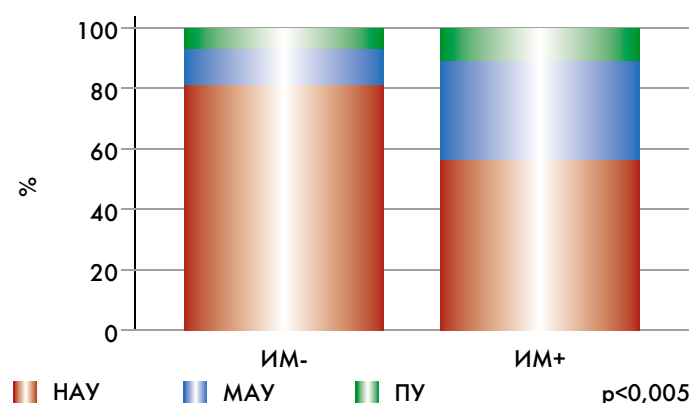


Рис. 2. Частота НАУ, МАУ и ПУ в исследуемых группах больных без ИМ (ИМ-) и с ИМ (ИМ+) в анамнезе.

стресс [1, 4, 7].

Наши данные согласуются с этим предположением, поскольку у больных на додиализной стадии ХБП уже отмечалось сочетанное влияние как традиционных, так и почечных факторов риска на развитие ГЛЖ, частота и выраженность которой коррелировали со степенью утраты почечных функций.

Патогенез развития сердечно-сосудистых осложнений, возникающих на ранних стадиях почечной дисфункции, в случае «классической» ХБП и СД — различен. Если при ХБП определяющим фактором является снижение массы действующих нефронов, сопровождающееся нарушением депурационных функций почек с накоплением продуктов метаболизма [8], то при СД ведущая роль принадлежит нарушению метаболизма, инициированного гипергликемией, приводящего к гиперфльтрации и внутривеночковой гипертензии, возникновению альбумин/протеинурии с постепенным падением СКФ и утратой почечных функций [9]. В то же время имеет место воздействие классических факторов риска КРС, таких как нарушения липидного и пуринового обмена, ожирения, с развитием дисбаланса вазоактивных гормонов, нарушениями системной и локальной гемодинамики органов-мишеней и структурно-функциональной перестройкой их базальных мембран [10, 11]. Это подтверждается в нашей работе наличием корреляций ИММЛЖ с показателями ИМТ, висцерального ожирения, HbA_{1c} и мочевой кислоты сыворотки крови.

Поражение почек вносит свой вклад в развитие КРС при СД, что подтверждается наличием связи между развитием альбуминурии — маркером раннего почечного поражения и повышением массы миокарда, развитием его ремоделирования и наличием сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе. Схожие данные получены в работе, включающей 880 больных СД2 (средний возраст 58 лет, клиренс креатинина 85 мл/мин), у которых индекс массы миокарда достоверно повышался по мере прогрессирования стадий ДН, при этом в данном исследовании был исключен фактор артериальной гипертензии [12]. В исследовании, проведенном в ФГБУ ЭНЦ, у молодых пациентов (25–30 лет) с СД 1 типа частота развития ишемической болезни сердца четко зависела от стадии ДН: на стадии МАУ она выявлялась у 13%, на стадии ПУ — у 33%, стадии хронической почечной недостаточности — у 53% пациентов [13, 14].

Механизм взаимосвязи альбуминурии и гипертрофии сердца точно не установлен. Обсуждается возможность общих схожих структурных изменений в базальной мембране клубочков и в стенке внепочечных сосудов [15]. По современным представлениям, наличие альбуминурии отражает генерализованную сосудистую дисфункцию [16]. Прохождение альбумина и других макромолекул плазмы, таких как липопротеиды низкой плотности, в сосудистую стенку может приводить к воспалительному ответу, что в свою очередь запускает атеросклеротический процесс. Кроме того, повышение микрососудистого давления и кровотока, наблюдаемые при СД и АГ, могут действовать как повреждающие сти-

мулы на эндотелий, приводя к нарушению вазодилатации, избыточному образованию матрикса, утолщению базальных мембран капилляров и склерозу [17]. В сердце это может способствовать нарушению коронарной гемодинамики, ассоциированной с адаптивным повышением массы ЛЖ. В дальнейшем развивается снижение коронарного резерва, нарушение ангиогенеза и ишемическое повреждение кардиомиоцитов [18]. Процессы общности патогенеза МАУ и ГЛЖ требуют дальнейшего изучения.

В последнее время благодаря достижениям молекулярной медицины уточнены некоторые механизмы развития кардиоренальных взаимоотношений. Более того, доказано, что они запускаются достаточно рано, еще при нормальных значениях СКФ, у больных с ранним клиническим проявлением нефропатии — альбуминурией [19].

Уже на ранних стадиях ДН наряду с развитием гломеруломегалии под воздействием метаболических факторов клетки проксимальных тубулярных канальцев (ПТК) также претерпевают структурную перестройку, следствием которой является нарушение процессов транспорта и реабсорбции в ПТК [20]. На апикальной мембране клеток канальцев локализованы два эндогенных рецептора: мегалин и кубилин, которым принадлежит ведущая роль в реабсорбции и метаболизме профильтровавшихся в клубочке веществ, в первую очередь, альбумина, а также других низкомолекулярных белков. В эксперименте и у больных уже на ранних стадиях ДН обнаружено снижение экспрессии мегалина, так же как и активности кубилина [21, 22]. В случае поражения почек при СД экспрессия мегалина снижалась достаточно рано под влиянием ангиотензина II и трансформирующего фактора роста β (TGF- β) вследствие активации внутрипочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [23].

Дисфункция рецепторов приводит к снижению реабсорбции веществ, которые являются их лигандами. Так, известно, что оба рецептора участвуют в захвате профильтровавшегося комплекса витамина D, связанного с белком, который в почках под воздействием фермента 1α -гидроксилазы превращается в биологически активную форму [24, 25]. Показано, что при ХБП дефицит витамина D развивается достаточно рано, особенно при ДН, и ассоциирован с развитием ССЗ или смертностью больных на додиализных стадиях, вызывая развитие сосудистой кальцификации и кардиомиопатии [26, 27].

Вследствие дисрегуляции рецепторов и/или ферментов, находящихся в ПТК, происходит ретенция натрия [28, 29] и фосфора [30, 31], повышается концентрация гомоцистеина [32], асимметричного диметиларгинина (ADMA) [33], конечных продуктов гликирования [34], т.е. веществ, оказывающих неблагоприятное влияние как на почки, так и на сердечно-сосудистую систему [19].

Таким образом, механизмы развития КРС многофакторны и требуют уточнения. КРС возникает уже на ранних стадиях почечной дисфункции, и наряду с общепопуляционными факторами риска, значимым

для его развития оказывалось влияние факторов, ассоциированных с поражением почек.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов в связи с данной рукописью.

Список литературы

1. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(19):1527–1539. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>
2. Okorokov AN. Diagnostika bolezney vnutrennikh organov. Tom 7. Diagnostika bolezney serdtsa i sosudov. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2003. p. 416
3. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease and ESRD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(Supplement 1):S79–S91. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.04860709>
4. Wright J, Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:713–722.
5. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(6):1048–1056. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfh813>
6. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective. *Kidney International*. 2006;70(1):26–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000417>
7. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation*. 2007;116(1):85–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.106.678342>
8. Nikolaev AY, Milovanov YuS. Lechenie pochechnoy nedostatochnosti. *Rukovodstvo dlya vrachev*. Moscow: MIA; 2011. p. 592.
9. Dedov II, Shestakova MV. *Diabeticheskaya nefropatiya*. Moscow: Universum Publishing; 2000. p. 239.
10. Mukhin NA, Moiseev VS. Cardiorenal ratio and the risk of cardiovascular diseases. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2003;(1):50–56.
11. Dedov II, Mel'nichenko GA. *Endocrinology. National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1064 p.
12. Nobakthaghghi N, Kamgar M, Bekheirnia MR, McFann K, Estacio R, Schrier RW. Relationship between Urinary Albumin Excretion and Left Ventricular Mass with Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(6):1187–1190. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.00750306>
13. Shestakova MV, Yarek-Martynova IR, Kukharenko SS, Aleksandrov An.A., Dedov II. Cardiorenal pathology in diabetes mellitus type 1: mechanisms of development and medical correction. *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;77(6):40–45.
14. Shestakova MV, Yarek-Martynova IR, Ivanishina NS, Aleksandrov An.A., Dedov II. Cardiorenal Syndrome in Type 1 Diabetes Mellitus: The Role of Endothelial Dysfunction. *Kardiologiya*. 2005;45(6):35–41.
15. Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-Talk between the Kidney and the Cardiovascular System. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(8):2112–2119. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2006030204>
16. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989;32(4):219–226.
17. Ruggenenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney International*. 2006;70(7):1214–1222. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001729>
18. Gavin JB, Maxwell L, Edgar SG. Microvascular Involvement in Cardiac Pathology. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1998;30(12):2531–2540. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/jmcc.1998.0824>
19. Saito A, Kaseda R, Hosojima M, Sato H. Proximal tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes. *Int J Nephrol*. 2010;2011:957164. DOI: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/957164>
20. Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2005;12(2):177–186.
21. Tojo A, Onozato M, Ha H, Kurihara H, Sakai T, Goto A, et al. Reduced albumin reabsorption in the proximal tubule of early-stage diabetic rats. *Histochemistry and Cell Biology*. 2001;116(3):269–276. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004180100317>
22. Kanauchi M, Akai Y, Hashimoto T. Transferrinuria in type 2 diabetic patients with early nephropathy and tubulointerstitial injury. *European Journal of Internal Medicine*. 2002;13(3):190–193.
23. Hosojima M, Sato H, Yamamoto K, Kaseda R, Soma T, Kobayashi A, et al. Regulation of Megalin Expression in Cultured Proximal Tubule Cells by Angiotensin II Type 1A Receptor- and Insulin-Mediated Signaling Cross Talk. *Endocrinology*. 2009;150(2):871–878. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2008-0886>
24. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, Melsen F, Christensen EI, Willnow TE. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D-3. *Cell*. 1999; 96(4):507–515.
25. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, Leheste J-R, Jacobsen C, Nielsen MS, et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D3. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(24):13895–13900. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.241516998>
26. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu YW, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney International*. 2009;76(9):977–983. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.288>
27. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Use of vitamin D in chronic kidney disease patients. *Kidney International*. 2010;78(2):146–151. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.113>
28. Bobulescu IA, Moe OW. Luminal Na(+)/H(+) exchange in the proximal tubule. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. 2009;458(1):5–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-008-0595-1>
29. Vallon V, Sharma K. Sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2010;19(5):425–431. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0b013e32833bec06>

30. Amatschek S, Haller M, Oberbauer R. Renal phosphate handling in human--what can we learn from hereditary hypophosphataemias? *European Journal of Clinical Investigation*. 2010;40(6):552–560. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02286.x>
31. Bachmann S, Schlichting U, Geist B, Mutig K, Petsch T, Bacic D, et al. Kidney-Specific Inactivation of the Megalin Gene Impairs Trafficking of Renal Inorganic Sodium Phosphate Cotransporter (NaPi-IIa). *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(4):892–900. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000120389.09938.21>
32. van Guldener C, Stehouwer CDA. Homocysteine metabolism in renal disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2003;41(11):1412–1417. DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2003.217>
33. Teerlink T, Luo Z, Palm F, Wilcox CS. Cellular ADMA: regulation and action. *Pharmacological Research*. 2009;60(6):448–460. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2009.08.002>
34. Rabbani N, Sebekova K, Sebekova K, Jr., Heidland A, Thornalley PJ. Accumulation of free adduct glycation, oxidation, and nitration products follows acute loss of renal function. *Kidney International*. 2007;72(9):1113–1121. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002513>

Кутырина Ирина Михайловна	д.м.н., проф., в.н.с. отдела нефрологии НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
Руденко Татьяна Евгеньевна	к.м.н., с.н.с. отдела нефрологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва E-mail: atatianaer@yandex.ru
Савельева Светлана Алексеевна	к.м.н., ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Швецов Михаил Юрьевич	к.м.н., в.н.с. отдела нефрологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
Шестакова Марина Владимировна	член-корр. РАМН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Особенности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек

Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Трубицына Н.П., Шестакова М.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Рост популяции больных сахарным диабетом (СД), прежде всего СД 2 типа (СД2), с хронической болезнью почек — одна из самых актуальных проблем современной медицины. Выживаемость и качество жизни больных диабетом, начиная с ранних стадий диабетической нефропатии и при ее прогрессировании до терминальной стадии, остаются низкими по сравнению с другими нозологическими группами, что свидетельствует о ключевой роли гипергликемии в ускоренном формировании системных метаболических нарушений, характерных для почечной недостаточности. Патология почек накладывает серьезные ограничения на выбор сахароснижающих препаратов и их дозировку при СД. Развитие почечной патологии у больных СД исключает использование ряда препаратов или требует осторожности при применении других с ужесточением гликемического контроля и учетом взаимодействия с препаратами антигипертензивной, гиполипидемической, антиагрегантной, эритропоэзстимулирующей направленности. Решение такой задачи возможно только при творческом, максимально персонифицированном подходе, нацеленном на метаболическую и кардиоваскулярную результативность.

Ключевые слова: сахарный диабет; хроническая болезнь почек; контроль гликемии

Glucose-lowering therapies in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease

Shamkhalova M.Sh., Yarek-Martynova I.R., Trubitsyna N.P., Shestakova M.V.
Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Expansion of diabetic population (predominantly due to type 2 diabetes mellitus) with chronic kidney disease (CKD) comorbidity constitutes one of the major challenges in modern medicine.

Throughout the course of diabetes nephropathy development, from its debut to the terminal stage, survival rate and quality of life are lower than those of other categories of patients. This indicates crucial role of hyperglycemia in accelerated metabolic degradation typical of CKD.

Renal disease severely narrows the spectrum of available glucose-lowering agents. Concurrent treatment for hypertension and dyslipidemia, as well as anti-platelet therapy and stimulation of erythropoiesis becomes a complex issue. A creative and patient-oriented approach with clear metabolic and cardiovascular goals should be instrumental in its solution.

Keywords: diabetes mellitus; chronic kidney disease; glycemic control

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-823>

Рост популяции больных сахарным диабетом (СД), прежде всего СД 2 типа (СД2), с хронической болезнью почек (ХБП) — одна из самых актуальных проблем современной медицины. Она определяет необходимость пересмотра структуры заместительной почечной терапии (ЗПТ), увеличивает бремя экономических расходов за счет ее дорогостоящих методов, влияя на общий бюджет здравоохранения развитых стран [1]. Согласно Объединенной Системе Данных о Донорских Почках США (USRDS), в 2010 г. больные СД в структуре терминальной почечной недостаточности (ТПН) в США составили 44,1%, Японии — 43,9%, Австралии — 35,3%, Португалии — 31,5%, Норвегии — 17,1%, Российской Федерации — 15,8% [2]. Выживаемость и качество жизни больных диабетом, начиная с ранних стадий диабетической нефропатии (ДН) и при ее прогрессировании

до ТПН (даже при условии своевременно начатой ЗПТ), остаются низкими по сравнению с другими нозологическими группами, что свидетельствует о ключевой роли гипергликемии в ускоренном формировании системных метаболических нарушений, характерных для почечной недостаточности.

Снижение почечной функции у больных СД повышает и без того высокий риск кардиоваскулярной патологии ввиду активизации нетрадиционных факторов риска: альбуминурия, системное воспаление, анемия, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D и др. Это позволяет очень ярко проявиться кардиоренальным взаимоотношениям именно при СД. Популяционное исследование в штате Альберта (Канада), включавшее 1,3 млн госпитализированных пациентов и в дальнейшем наблюдаемых в течение 48 месяцев, показало зна-

Таблица 1

Факторы, влияющие на уровень HbA _{1c} у пациентов на гемодиализе [12]	
Повышающие	Понижающие
Карбамилирование гемоглобина под влиянием продуктов распада мочевины	Укорочение периода полужизни эритроцитов
Ацидоз	Терапия эритропоэтином
Дефицит железа	Гемотрансфузия
Дефицит фолатов	Гемоглобинопатии
Повышенное гликирование	
Уремия	

чимось ХБП в сочетании с СД для развития инфаркта миокарда (ИМ), сопоставимую с предшествующим ИМ. Общая смертность, включая первые 30 дней после ИМ, оказалась наиболее высокой в группе пациентов, имевших СД и ХБП [3]. Популяционные данные свидетельствуют о высочайшем риске сердечно-сосудистой смертности у больных на гемодиализе, независимо от возраста, приравненном к риску сердечно-сосудистой смертности у больных в возрасте 80 лет и более [4]. До 50% этих пациентов имеют асимптоматическую ишемию миокарда [2]. Имеющееся обременение обосновывает необходимость агрессивного контроля основных факторов риска (гипергликемия, гипертензия, дислипидемия и т.д.). Последние рекомендации KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) рассматривают гликемический контроль как часть мультифакторной интервенционной стратегии, направленной на контроль АД и кардиоваскулярного риска [5].

Роль контроля гликемии для профилактики развития и прогрессирования ДН убедительно показана в крупнейших исследованиях: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [6], UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [7], ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) [8]. Необходимость контроля гликемии на всех стадиях ХБП очевидна. В исследовании, включавшем более 20 000 пациентов с СД и ХБП 3, 4 и 5 стадий, независимо от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), показатель гликированного гемоглобина значимо ассоциировал со смертностью (U-образная зависимость), что подчеркивает необходимость постоянного внимания к вопросам компенсации и большой осторожности при его интенсификации с учетом повышенного кардиоваскулярного риска [9].

Достижение компенсации углеводного обмена, играющей ключевую роль на ранних стадиях заболевания, становится проблематичным на выраженных стадиях ХБП. Это, прежде всего, риск гипогликемии — одна из ведущих причин неотложной госпитализации по причине побочных эффектов применяемых сахароснижающих медикаментов [10]. Развитие гипогликемии вследствие снижения ренального глюконеогенеза, кумуляции инсулина, а также других антигликемических агентов и их метаболитов, нарушения нутритивного статуса реально угрожает больным с ХБП и представляет большую опасность при наличии сердечно-сосудистой патологии.

Другая проблема — сомнения в возможности точно оценивать компенсацию углеводного обмена при развитии ХБП, особенно у лиц с ТПН, получающих ЗПТ, по уровню гликированного гемоглобина HbA_{1c} в условиях анемии, значительной вариабельности гликемии, применения средств, стимулирующих эритропоэз. В отличие от HbA_{1c} гликированный альбумин не ассоциирован с уровнем гемоглобина, проводимой эритропоэтинзаместительной терапией. Все чаще обсуждается предпочтительность его определения для оценки гликемического контроля у пациентов с диабетом, получающих диализ-

ную терапию [11]. Интерпретация результатов исследования HbA_{1c} затруднена многочисленными факторами, завышающими или занижающими этот показатель (табл. 1) [12].

Создается сложная клиническая ситуация, определяющая максимально индивидуальный подход для определения целевых показателей гликемического контроля и выбора сахароснижающих препаратов при СД с учетом имеющихся ограничений.

Патология почек накладывает серьезные ограничения на выбор сахароснижающих препаратов и их дозировку при СД. Инсулинотерапия, как наиболее эффективная, обеспечивает наибольшее снижение HbA_{1c}. На 4–5 стадиях ХБП потребность в инсулине может снижаться в силу замедления его деградации, снижения уровня катехоламинов, ренального глюконеогенеза, изменения нутритивного статуса с гипопротеинемией, что требует соответствующей редукции дозы. Важно отметить частоту автономной нейропатии у пациентов с ХБП, проявляющуюся, в том числе, нераспознаванием «гипо». Следует отметить предпочтительность аналогов инсулина для этой группы пациентов с учетом их преимуществ по минимизации риска гипогликемий и необходимость мониторингирования гликемии. Недостаточно внимания уделяется вопросам возможности развития инсулинорезистентности с соответствующим повышением потребности в инсулине на выраженных стадиях ХБП под влиянием уремических токсинов, гиперпаратиреоза, дефицита витамина D, ожирения, содержания глюкозы в диализных растворах (рис. 1) [12].

Совместный Консенсус ADA (American Diabetes Association) и EASD (European Association for the Study of Diabetes) по лечению больных СД2 от 2006 и 2009 гг. и новая версия этого документа от апреля 2012 г. предлагают использовать метформин как препарат первой линии при лечении СД2, поскольку его применение ассоциировано со снижением риска кардиоваскулярной патологии, общей смертности, инсулинорезистентности, низким риском гипогликемий и прибавки массы тела [13, 14, 15]. До недавнего времени применение препарата было ограничено при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в связи с риском лактатацидоза. Однако, как показали последние исследования, риск развития этого осложнения завышен и в основном связан с гипоксическими состояниями [16]. Авторы, проводившие анализ 347 исследований с участием больных СД2, не обнаружили



Рис. 6. Факторы, влияющие на метаболизм глюкозы у больных на гемодиализе [12].

свидетельств повышения риска развития лактацидоза при приеме метформина в сравнении с другими гипогликемическими препаратами [17]. Неоправданная и преждевременная отмена метформина может ухудшить контроль гликемии и привести к необходимости назначения других сахароснижающих агентов, имеющих свои проблемы безопасности. Руководящие принципы для использования метформина в США начали обновляться в 2011 г. и были согласованы с таковыми Национального Института Здоровья Великобритании, Канадской Диабетической Ассоциации и Австралийского Общества Диабета [18]. Поэтому современные рекомендации расширили возможности применения метформина, включая лиц с ХБП 3 стадии с учетом других ограничений (ане-

мия, сердечная, легочная недостаточность, дисфункция печени, дегидратация, контрастные процедуры) и соответствующей редукцией дозы (табл. 2).

Историю с применением метформина у лиц с почечной патологией сравнивают с историей гадкого утенка, незаслуженно изгнанного и обиженного, но вернувшегося в арсенал лечебных средств в виде прекрасного белого лебедя [16].

Препараты сульфонилмочевины имеют такую же длительную историю применения, как и метформин — более 50 лет. Это группа с выраженным гипогликемическим эффектом, усиливающимся на фоне снижения СКФ из-за аккумуляции активных метаболитов. Другие факторы могут вносить свой вклад в повышение риска гипогликемий — высокие дозы, пропуск приема углеводов, недостаток питания, сниженный аппетит, чрезмерный прием алкоголя, печеночная дисфункция, сердечная недостаточность, пожилой возраст, взаимодействие с другими препаратами (аспирин, сульфонамиды, гемифиброзил, варфарин и др.), которые способны вытеснять сульфонилмочевинные препараты в плазме из их связи с белками. При развитии почечной патологии (включая ХБП 4 ст.) возможно применение гликлазида, глимепирида, гликвидона в редуцированной дозе при условии адекватного контроля гликемии.

Представитель группы глинидов, обладающих стимулирующим влиянием на секрецию инсулина (менее выраженную, чем сульфонилмочевинные препараты и, соответственно, меньшим риском гипогликемий) — репаглинид, — метаболизируется в основном в печени.

Таблица 2

Рекомендации по применению метформина у пациентов с поражением почек [18]	
СКФ (мл/мин/1,73м ²)	РЕКОМЕНДАЦИИ
≥60	Нет ренальных противопоказаний к применению Контроль почечной функции ежегодно
45–60	Продолжить прием Мониторинг почечной функции каждые 3–6 месяцев
30–44	Продолжить прием с осторожностью Использование редуцированной дозы Мониторинг почечной функции каждые 3 месяца Не инициировать терапию метформином
<30	Применение противопоказано

Применение этого препарата не противопоказано у лиц с ХБП, включая диализных [19].

Глитазоны обладают не только сахароснижающим эффектом, благодаря повышению чувствительности к инсулину, но и прямым подоцитопротективным влиянием, независимым от гликемии, подтвержденным в экспериментальных и клинических исследованиях при недиабетических почечных повреждениях, что делает их весьма привлекательными для больных с СД и ХБП [20]. Но установленные ассоциации при применении этих препаратов с задержкой жидкости, прибавкой массы тела, ухудшением сердечной недостаточности (часто сочетающейся с почечной патологией в рамках нефрокардиального синдрома), остеопорозом, особенно у женщин в менопаузе, раком мочевого пузыря, сужают показания по их применению [21]. Несмотря на низкий риск гипогликемий и особенности фармакокинетики, не требующей альтерации дозы, глитазоны требуют очень большой осторожности при применении у лиц с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Ингибиторы альфа-глюкозидазы имеют ограниченный гипогликемический эффект при побочных явлениях (газообразование, диарея), затрудняющих их применение. Эти препараты не рекомендуются при снижении почечной функции.

В ряду новых препаратов, активно разрабатываемых фармацевтическими компаниями, — селективные ингибиторы канальцевой реабсорбции глюкозы (глифлозины). Применение этих препаратов позиционируется с усилением натрийуреза с последующим умеренным снижением артериального давления посредством влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (вероятно, повышая эффективность блокады этой системы) и снижением массы тела при усилении глюкозурии. Наряду с выраженным сахароснижающим действием, по результатам исследований они демонстрируют ряд побочных эффектов, осложняющих их применение, прежде всего увеличение частоты мочевого и генитальной инфекции, крайне нежелательных у лиц с диабетом и поражением почек [22].

Поиск средств контроля углеводного обмена, соответствующих современным требованиям эффективности и безопасности у лиц с ХБП, определяет повышенный интерес к возможностям инновационных препаратов инкретинового ряда. Они дополняют терапевтический арсенал клинициста благодаря улучшению функции β-клеток, усилению глюкозозависимой секреции инсулина с низким риском гипогликемии, подавлению повышенной секреции глюкагона, благоприятным сердечно-сосудистым эффектам, способности контролировать массу тела. Это перспективные и многообещающие средства метаболического контроля в комплексной терапии сложнейшей группы пациентов с СД2 и ХБП. Особого внимания при применении агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (αГПП-1) у пациентов с ХБП заслуживают гастроинтестинальные проблемы (гастропарез, энтеропатия и др., чаще развивающиеся при применении эксенатида),

снижающие качество жизни, осложняющие контроль гликемии, влияющие на нутритивный статус. Применение αГПП-1 может усугубить эти проблемы ввиду потенциальной способности снижать моторику желудка и всасывания не только глюкозы, но и препаратов, требующих точного контроля концентрации (иммуносупрессантов у лиц с трансплантированной почкой). Комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков — необходимая нефропротективная терапия при ХБП у больных СД2 — требует особой бдительности при назначении эксенатида ввиду возможного усугубления почечной дисфункции при развитии побочных эффектов. У пациентов с СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м² требуется осторожное назначение препарата под контролем функции почек. Лицам с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² эксенатид противопоказан [23]. Другой препарат группы αГПП-1 — лираглутид, обладающий 97% гомологичностью с человеческим ГПП-1, демонстрирует близкие с эксенатидом эффекты при меньшей выраженности побочных эффектов и большим периодом полувыведения, позволяющим вводить препарат 1 раз в день. Применение лираглутида у лиц с ХБП и ТПН (на перитонеальном диализе) не продемонстрировало значимого повышения его экспозиции и риска развития побочных эффектов. Требуют особого внимания пациенты с гипоальбуминемией, поскольку 98% препарата связывается с белками крови [24]. Опыт применения лираглутида у пациентов с умеренной почечной недостаточностью пока ограничен. В настоящее время применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, в том числе с ТПН, противопоказано.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) заняли достойное место в международных и отечественных рекомендациях по лечению больных СД2. Определена эффективность и безопасность этих средств для лиц с нормальной функцией почек. В сравнении с другими гипогликемизирующими средствами ИДПП-4 демонстрируют при монотерапии меньший риск гипогликемий и возможных побочных гастроинтестинальных эффектов, что делает их весьма привлекательными для контроля гликемии в условиях развивающейся почечной патологии. Применение этих препаратов при нарушении функции почек зависит от стадии ХБП. Следует особо отметить, что субстратами ДПП-4, помимо инкретинов, является ряд пептидов с известными кардиоваскулярными эффектами — BNP, NPY, PYY, SDF-1 альфа, что открывает новые перспективы, помимо влияния на гликемический контроль, связанные с кардио- и нефропротективными свойствами [25].

Опубликованные результаты исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применяемых сегодня ИДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин) при монотерапии и присоединении к текущей сахароснижающей терапии у лиц со сниженной СКФ (включая лиц на диализе), сопоставимой с плацебо частотой нежелательных явлений, имеющих потенциальное отношение к самим препаратам,

Таблица 3

Применение ИДПП-4 в зависимости от стадии ХБП

ПРЕПАРАТ	СКФ $\geq$ 50 (мл/мин/1,73м ²)	30 $\leq$ СКФ<50 (мл/мин/1,73м ²)	СКФ<30 (мл/мин/1,73м ²)
Ситаглиптин	Полная доза	1/2 дозы	1/4 дозы
Вилдаглиптин	Полная доза	1/2 дозы	1/2 дозы
Саксаглиптин	Полная доза	1/2 дозы	1/2 дозы
Линаглиптин	Полная доза	Полная доза	Полная доза

а также к функции почек, сердечно-сосудистой системы и частоте гипогликемий [26, 27, 28, 29].

Рекомендации по коррекции доз препаратов группы ИДД-4 в зависимости от стадии ХБП представлены в таблице 3.

Таким образом, развитие почечной патологии у больных СД исключает использование ряда сахароснижающих препаратов или требует осторожности при применении других с ужесточением гликемиче-

ского контроля и учетом взаимодействия с препаратами антигипертензивной, гиполипидемической, антиагрегантной, эритропоэзстимулирующей направленности. Решение такой задачи возможно только при творческом, максимально персонифицированном подходе, нацеленном на метаболическую и кардиоваскулярную результативность.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов при написании данной рукописи.

Список литературы

1. Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus and chronic kidney disease. Moscow: MIA: 2009. 482 p.
2. United States Renal Data System, USRDS 2012 Annual Data Report. Available from: <http://www.usrds.org/adr.aspx>
3. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. The Lancet. 380(9844):807–814. DOI: [http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60572-8](http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60572-8)
4. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: A new paradigm. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 2000;35(4):S117–S131. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70239-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70239-3)
5. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Intern. Suppl. 2013; 32(1). Available from: http://kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_CKD_GL_Suppl_Table_Jan_2013.pdf
6. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. New England Journal of Medicine. 1993;329(14):977–986. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
7. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet. 1998;352(9131):837–853. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
8. Advance Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2008;358(24):2560–2572. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa0802987>
9. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: A population-based cohort study. Archives of Internal Medicine. 2011;171(21):1920–1927. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.537>
10. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. New England Journal of Medicine. 2011;365(21):2002–2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa1103053>
11. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. Kidney International. 2008;73(9):1062–1068. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.25>
12. "Hemodialysis", book edited by Suzuki H. Chapter 8, 2013.
13. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2006;29(8):1963–1972. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-9912>
14. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(1):193–203. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-9025>
15. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012;35(6):1364–1379. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0413>
16. Heaf JG, van Biesen W. Metformin and Chronic Renal Impairment: A Story of Choices and Ugly Ducklings. Clinical Diabetes. 2011;29(3):97–101. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diaclin.29.3.97>
17. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010(4):CD002967. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002967.pub4>

18. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1431–1437. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-2361>
19. Scherthner G, Ritz E, Scherthner GH. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2010;25(7):2044–2047. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq199>
20. Kanjanabuch T, Ma LJ, Chen J, Pozzi A, Guan Y, Mundel P, et al. PPAR-gamma agonist protects podocytes from injury. *Kidney International*. 2007;71(12):1232–1239. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002248>
21. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(24):2457–2471. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa072761>
22. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Annals of Medicine*. 2012;44(4):375–393. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2011.560181>
23. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, Mace K, Reddy S, Mitchell M, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;64(3):317–327. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02890.x>
24. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;68(6):898–905. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03536.x>
25. Hoher B, Reichetzeder C, Alter ML. Renal and cardiac effects of DPP4 inhibitors-from preclinical development to clinical research. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2012;36(1):65–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000339028>
26. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2008;10(7):545–555. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00914.x>
27. Kothny W, Shao Q, Groop PH, Lukashevich V. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(11):1032–1039. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01634.x>
28. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren ML, Suchow L, Gause-Nilsson I, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011;13(6):523–532. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01382.x>
29. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eyndt M, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(2):237–244. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0706>

Шамхалова Минара Шамхаловна

д.м.н., зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа,
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: shamkhalova@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАМН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр,
Москва

Ярек-Мартынова Илона Яновна

к.м.н., в.н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа,
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Трубицына Наталья Петровна

к.м.н., н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГБУ Эндокринологический
научный центр, Москва

Менопаузальный синдром у женщин с сахарным диабетом

Григорян О.Р.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

У женщин с нарушениями углеводного обмена выявляется иная структура проявлений климактерического синдрома, имеющая уникальные особенности. У пациенток с сахарным диабетом 1 типа менопауза наступает раньше — в 46–48 лет. Сахарный диабет не является противопоказанием для назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Выбор режима ЗГТ должен определяться индивидуально в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: сахарный диабет; заместительная гормональная терапия; перименопауза; постменопауза

Climacteric syndrome in women with diabetes mellitus

Grigoryan O.R.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Climacteric syndrome in women with glycemic disorders is known to have several unique features, including earlier onset in women with type 1 diabetes mellitus (usually at the age of 46–48 years). However, diabetes mellitus is not a contraindication for hormone replacement therapy (HRT), though the appropriate age for its introduction should be determined on a case-by-case basis.

Keywords: diabetes mellitus; hormone replacement therapy; perimenopause; post menopause

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-824>

Currently, the number of patients with diabetes mellitus (DM) in the world is more than 371 million people, 50% of which do not know about their disease [1]. In Russia, as in all countries high growing rates of diabetes remain, mainly due to patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). According to the State register of patients with DM in the last 10 years the number of patients with T2DM increased in 2 times and reached more than 3 million people (January 2009). The results of epidemiological studies, conducted in Endocrinology Research Center from 2002 to 2009, showed that about 6 million russians still have type 2 diabetes but do not know it and therefore do not receive treatment [2]. It is noted that women over 45 years old suffer from DM 2 times more often than men [3]. Thus, the DM can be called an epidemic of 21st century.

The prevalence of overweight and obesity in the world is steadily increasing, according to the World Health Organization (WHO) in 2008 more than 1,4 billion adults aged twenty years and older are overweight, of which more than 200 million are men and about 300 million are obese. The WHO's experts predict that by 2025 the number of obese will increase almost 2-times and high growth rates and the prevalence of the disease allow to call it a new "non-infectious epidemic" [4]. According to the survey of a national sample of adults in Russia prevalence of overweight and obesity ranges from 45 to 56% in men and from 56 to 62% in women [5].

Menopause — is a natural biological process of transition from the reproductive period of a woman's life to

old age, which is characterized by a gradual ovarian failure, decreased estrogen levels, termination of menstrual and reproductive function. The average age of menopause for women in Europe and Russia is 50–51 years old. Thus estrogen deficiency in women exists within one third of their lives [6]. Menopausal syndrome (MS) develops in estrogen deficiency, accompanied by a complex of pathological symptoms that occur depending on phase and duration of this period. The earliest symptoms of MS in patients without endocrinopathy are autonomic disturbances (hot flashes, sweating, instable blood pressure, palpitation, tachycardia, extrasystole, dizziness) and psychological disorders (mood instability, depression, irritability, fatigue, sleep disturbance), in 25–30% of patients these complaints remain more than 5 years [7].

According to the retrospective analysis, menopause in women with type 1 diabetes mellitus (T1DM) occurs earlier compared to women from the general population. Thus, J. S. Dorman et al. found that menopause in women with T1DM occurred at an earlier age than in women without T1DM (41.6 and 48.0 years, respectively) [8]. In a study conducted in Finland a decade later, age of menopause in women with T1DM did not significantly differ from that in the general population. Significant factors independently associated with an earlier onset of menopause were microvascular complications of underlying disease, such as terminal stage of diabetic nephropathy and proliferative retinopathy [9]. N. Soto et al. found that Anti-Mullerian hormone level,

accurately reflecting the follicular reserve, begins to decline at age 33 in healthy women and in patients with diabetes, but in diabetic women after the age 33 its level is significantly lower compared to women the same age without carbohydrate metabolism disorders [10]. It is expected that due to the development of premature ovarian failure in women with T1DM great value is given to the direct toxic effect of persistent hyperglycemia on the viability of the oocyte and autoimmune reactions (formation of autoantibodies to the ovaries and adrenal glands). After unilateral adnexectomy in women with T1DM the risk of early menopause increases 10 times compared to women with saved ovaries [8, 10]. As for T2DM, it was shown that menopause occurs earlier in women suffering from this disease in comparison with healthy (46 and 48 years old, respectively) [11]. The same time, in another study T2DM was not associated with a change in the age of menopause [12]. Menopausal vasomotor symptoms in women with diabetes are mild and tend to overlap psychological disorders [13]. It should be noted that 90% of women with diabetes have urogenital complaints – dryness, itching and burning in the vagina, dyspareunia, urinary incontinence. This is due to the fact that the decrease in estrogen level after menopause leads to the progressive atrophic processes in the mucosa of urethra, vagina, bladder, pelvic ligaments and the periurethral muscles. In addition, a long glycosuria and development of neuropathy with lesion of the bladder play an important role in the development of urinary tract infection in women with DM on the background of estrogen deficiency [14].

Breakthrough on a problem of increasing the age of woman's life and improve the quality of life was the use of hormone replacement therapy (HRT) [15]. In the period of 1980-1990's, with the rising interest in use of HRT in healthy women, a group of diabetic patients remained in the shadows, which was associated with the presence of potential contraindications to the use of HRT. In the period of 1990 – 2000's improved compensation of DM and prevention of cardiovascular events in these patients could be obtained through HRT on the basis of experimental data.

Results of researches PEPI, HERS, WHI, MWS and others, published in 1999 – 2002, have led to the refinement of indications and basic principles of hormone replacement therapy (estrogen only therapy in women with uterus removed, minimum effective dose, individualization of type and duration of therapy and assessment benefit/risk ratio). The modern concept of HRT does not mean a continuous therapy in all postmenopausal women and is appointed by indications. HRT is not assigned only for the prevention of cardiovascular disease or dementia in the absence of post-menopausal symptoms. Optimal terms of HRT are premenopausal and early postmenopausal period (within the first 5 years after the last menstrual period), when the frequency and severity of complaints are maximal and it is possible to get the preventive effects of

HRT. "The beginning of hormonal therapy in premenopausal women provides for prevention of complications such as fractures and heart disease," so-called "window of opportunities" [6].

In 2012, on the initiative of the International Menopause Society with the participation of leading national societies for menopause international consensus on menopausal hormone therapy has been developed. This document was published in 2013, it contains the key points on which consensus was reached:

1. Menopausal hormone therapy (MHT) is the most effective treatment for vasomotor symptoms associated with menopause at any age, but benefits are more likely to outweigh risks for symptomatic women before the age of 60 years or within 10 years after menopause.
2. MHT is effective and appropriate for the prevention of osteoporosis-related fractures in at-risk women before age 60 years or within 10 years after menopause.
3. Randomized clinical trials and observational data as well as meta-analyses provide evidence that standard-dose estrogen-alone MHT may decrease coronary heart disease and all-cause mortality in women younger than 60 years of age and within 10 years of menopause. Data on estrogen plus progestogen MHT in this population show a similar trend for mortality but in most randomized clinical trials no significant increase or decrease in coronary heart disease has been found.
4. Local low-dose estrogen therapy is preferred for women whose symptoms are limited to vaginal dryness or associated discomfort with intercourse.
5. Estrogen as a single systemic agent is appropriate in women after hysterectomy but additional progestogen is required in the presence of a uterus.
6. The option of MHT is an individual decision in terms of quality of life and health priorities as well as personal risk factors such as age, time since menopause and the risk of venous thromboembolism, stroke, ischemic heart disease and breast cancer.
7. The risk of venous thromboembolism and ischemic stroke increases with oral MHT but the absolute risk is rare below age 60 years. Observational studies point to a lower risk with transdermal therapy.
8. The risk of breast cancer in women over 50 years associated with MHT is a complex issue. The increased risk of breast cancer is primarily associated with the addition of a progestogen to estrogen therapy and related to the duration of use. The risk of breast cancer attributable to MHT is small and the risk decreases after treatment is stopped.
9. The dose and duration of MHT should be consistent with treatment goals and safety issues and should be individualized.
10. In women with premature ovarian insufficiency, systemic MHT is recommended at least until the average age of the natural menopause.

11. The use of custom-compounded bioidentical hormone therapy is not recommended.
12. Current safety data do not support the use of MHT in breast cancer survivors.

In a large meta-analysis of 107 randomized controlled trials (RCTs) S.R. Salpeter et al. have shown that HRT reduces the risk of DM by 30% compared with placebo or no treatment. In addition, women with DM and no HRT were observed less expressed abdominal obesity and waist circumference, as well as a more favorable lipid profile [17].

According to a meta-analysis of S. R. Salpeter et al. in women with DM treated with HRT lower concentration of glucose and fasting insulin were observed, and insulin resistance was less expressed in comparison with patients receiving placebo or without treatment [17]. Nevertheless, the authors of systematic Cochrane review published in 2013, concluded that currently the amount of data on the use of HRT in women with T1DM is not enough. These authors reviewed the results of only one RCT, which included women with T1DM and T2DM. In this study lipid profile, glycemia, blood pressure and BMI were not significantly different in groups of women taking HRT and placebo [18]. According to Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California women with T2DM taking HRT have lower levels of glycated hemoglobin than women of similar age group without carbohydrate disorders (regardless of age, ethnicity, body weight, duration of DM) [19]. The beneficial effect of estrogen at reducing level of glycated hemoglobin is probably due to the improvement in insulin sensitivity and suppression of gluconeogenesis in the liver [20].

At present, experimental and clinical data show renoprotective effect of estradiol. In the culture of mesangial cells estradiol inhibits apoptosis, increases the expression of metalloproteinases and reduces collagen type I and IV. B. Szekacs et al. have shown that taking a combination of estradiol and norgestrel led to a decrease of proteinuria and improvement of creatinine clearance in women with DM and hypertension [21].

Currently, DM is not a contraindication to the use of HRT, and general guidelines on the use of hormone replacement therapy in this group of women do not differ from those of their healthy peers. Particular attention is given to patients with an increased risk of coronary heart disease, which is the main cause of mortality in postmenopausal women. In women with DM the risk of coronary heart disease is increased and associated with dyslipidemia, obesity, hypertension and increased inflammation. B.V. Howard, et al. found that HRT in women with impaired glucose tolerance leads to the progression of atherosclerosis, which is accompanied by an increase in the level of C-reactive protein [22]. According to Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California use of estrogen-progestogen HRT resulted in an increased risk of heart attack in women recently survived this

disease and reduced risk in patients who did not have it in the recent past [19]. Several studies have shown that HRT in women with DM does not provide a protective effect on the cardiovascular system [23]. S. Lamon-Fava et al. have shown that coronary artery disease with HRT progresses significantly greater in women with DM compared to patients without carbohydrate disorders [24].

Components of the "diabetic" (metabolic) dyslipidemia, evolving under the influence of insulin resistance are the increase in triglycerides (TG), a decrease in HDL cholesterol and overproduction of LDL cholesterol. In a study K.E. Friday et al. had a significant decrease in postprandial triglyceride levels in women with DM on HRT compared with placebo [25]. S. Lamon-Fava found no significant increase in triglycerides with HRT in patients with DM, which, however, did not differ significantly from that in women without carbohydrate disorders. In addition these authors have shown that in women with DM increased concentration of HDL subpopulations with HRT was significantly less expressed in comparison with healthy peers [24].

DM is accompanied by adverse disorders in the hemostasis. This is shown in increase of adhesion and aggregation of platelets, increase of fibrinogen, factor V, VII and VIII and plasminogen activator inhibitor-1, in the imbalance of thrombin-antithrombin complex, which contributes to thrombogenesis. However, the currently available limited data on the effect of HRT on coagulation in women with T2DM showed an improvement in fibrinolysis indicators on the background of its use [26].

Selection of components for HRT in women with DM should be individualized, with a view to leveling the adverse biological effects of sex steroids on the blood lipid profile, coagulation system / fibrinolysis and achieving positive results. Metabolically neutral progestogen should be used with parenteral route of administration.

Bioavailable estrogen has a cardioprotective effect (in carbohydrate and lipid metabolism, hemostatic system). The effect performed by reducing the risk factors for cardiovascular disease, and improving the vascular endothelial function (by activation of nitric oxide synthesis and prostacyclin, helping to reduce vascular resistance). Thus physiological HRT is possible only with parenteral forms [27].

Ability to absorb sex steroids varies at every patient and depends on the distribution of estrogen receptors and their affinity for exogenous estradiol involving the vascular endothelium. According to current data, estrogens may have a direct effect on the accumulation of glycogen in the liver, decrease glucagon secretion and increase the sensitivity of muscles to absorb glucose, leveling manifestations of insulin resistance. Adverse changes in carbohydrate metabolism does not occur, and also there is no increase in body weight when estrogen is used with transdermal route of administration

(in the absence of first-pass liver) [23]. Also in contrast to oral route of administration, transdermal therapeutic dose of estrogen does not lead to increased levels of estrone, triglycerides, angiotensin and reduced levels of antithrombin III [28].

It is important that effect of HRT on carbohydrate and lipid metabolism depends not only on the dose of estrogen and chemical formula and the route of administration, but also on the presence or absence of progestogen component.

Currently, in the presence of a uterus administration of progestogen for 10–14 days is compulsory in order to prevent the development of endometrial hyperplasia in peri- and postmenopausal women. The optimal regime of HRT for postmenopausal women is a continuous administration of progestogens, which leads to atrophy of the endometrium and the absence of withdrawal bleeding. In this case, duration of administration of progestogens is more important for reducing the frequency of endometrial hyperplasia than their daily dose. Low-dose and progestogen cyclic reception can reduce their negative impact on lipid levels [29].

It is now considered that progesterone binds to cytolytic receptors of β -cells in the pancreas. Progesterone and progestins may promote the development of insulin resistance in peripheral tissues by reducing glucose uptake in skeletal muscle and lipids [30]. Micronized natural progesterone does not interact with estrogen and can be used orally or parenterally. In postmenopausal women micronized progesterone in optimal doses does not reduce the level of HDL-cholesterol, it has no effect on the metabolism of glucose and does not eliminate the beneficial effects of estrogen on the endothelium. It has many positive effects: its anti-aldosterone effect, antiandrogenic effect by blocking 5- α -reductase and interaction with receptors of testosterone in the endometrium, a neuroprotective effect, beneficial effects on mood and sleep [13, 30].

Medroxyprogesterone acetate (MPA) and levonorgestrel in oral form have a negative effect on carbohydrate metabolism - they lead to the poor glucose tolerance [31]. Norethisterone acetate has a neutral effect on carbohydrate metabolism. Biological effects of these progestogens are significantly different from micronized progesterone. This is especially important when comparing MPA and micronized progesterone. MPA reduces the beneficial effect of HRT on blood lipid profile and impairs peripheral insulin function [29]. In 2005 Sites C. K. showed a reversible appearance of insulin resistance for 2-years period of HRT in 26 women treated with conjugated estrogen and MPA [32].

Dydrogesterone (retroprogesterone) in chemical structure and pharmacological action is analogous to

natural progesterone, but unlike it has a predictable bio-availability after oral administration. Dydrogesterone has only progestogen activity and is deprived of anabolic or androgenic effects, as well as glucocorticoid effects. Consequently, dydrogesterone does not eliminate the protective effect of estrogens on the cardiovascular system, which has particular advantages in the administration of this drug in women with DM and obesity without hypertriglyceridemia. Dydrogesterone, designated in cyclic mode 20 mg daily did not affect the sensitivity to insulin, and 10 mg daily may reduce the concentration of insulin [33, 34].

Fourth generation of progestogens is drospirenone, a special progestin with progesterone, anti-aldosterone and antiandrogenic effect, a positive effect on blood lipid profile, it improves blood pressure and has no effect on carbohydrate metabolism [35, 36]. Several studies have shown that 2 mg of drospirenone daily is minimally effective dose in reducing blood pressure [37]. It should be emphasized that drospirenone is not a drug for treatment of hypertension, and in women with this pathology it should be administered with caution in combination with antihypertensive drugs. O.R. Grigoryan et al. also showed that drospirenone is an optimal drug providing additional therapeutic benefit in post-menopausal women with hypertension and DM [38].

Thus, it is preferable to use the following progestins in medication for HRT in women with DM: micronized progesterone, retroprogesterone-dydrogesterone and drospirenone and follow the provisions:

1. The lowest dose of estrogen is needed to be balanced by proportional dose of progestogen.
2. It is necessary to consider all aspects in preserving woman's health, choosing the dose of estrogen.
3. Choice of progestogen is very important for women with obesity and / or impaired glucose metabolism. Preference is given to neutral progestogens.
4. The only way to achieve these aims in women with hypertriglyceridemia is administration of 17 β -estradiol in the form of a gel and micronized progesterone (in the presence of a uterus).
5. Levels of estradiol and follicle-stimulating hormone should be regularly assessed to control the acceptability and variability of absorption and binding of sex steroids.

These guidelines apply especially to patients with obesity / or hypertriglyceridemia. The duration of treatment and the dose of estrogen and progestogen components should be selected individually. HRT is not conducted in patients with a BMI greater than 40 kg/m² as long as the body weight will be reduced by 10% from the initial. Selection of HRT should be determined individually in each case.

Список литературы

1. IDF "Diabetes atlas", 5th ed. Update, 2012.
2. Diabetes mellitus: acute and chronic complications. Ed. by. Dedov II, Shestakova MV. Moscow: MIA; 2011. 480 p. Russian.
3. Hogan P, Dall T, Nikolov P; American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):917-32.
4. WHO Obesity and overweight. Fact sheet № 311, updated 2013. Geneva: WHO. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
5. Shalnova SA, Deev AD Body mass in men and women (results of a survey of the Russian national representative sample of the population). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7;6: 60-64.
6. Smetnik VP, editor. Medical menopause. Moscow: Litera; 2006. p.847.
7. Loutfly I, Abdel Aziz F, Dabbous NI, Hassan MHA. Women's perception and experience of menopause: a community-based study in Alexandria, Egypt. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2006; 12 Suppl 2: S93-106.
8. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, Strotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, Kwoh CK Familial Autoimmune and Diabetes (FAD) Study. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? *Diabetes*. 2001 Aug;50(8):1857-62.
9. Sjöberg L, Pitkaniemi J, Haapala L, Kaaja R, Tuomilehto J. Menopause in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013 Jan;56(1):78-81.
10. Soto N, Iñiguez G, López P, Larenas G, Mujica V, Rey RA, Codner E. AntiMullerianhormone and inhibinB levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus. *Hum Reprod*. 2009 Nov;24(11):2838-44.
11. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TP Jr, Berga SL, Dornam JS. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1016-21.
12. Malacara JM, Huerta R, Rivera B, et al. Menopause in normal and uncomplicated NIDDM women: physical and emotional symptoms and hormone profile. *Maturitas* 1997; 28(1): 35-45.
13. Lopez-Lopez R, Huerta R, Malacara JM. Age at menopause in women with type 2 diabetes mellitus. *Menopause* 1999; 6(2): 174-178.
14. Grigoryan OR, Antsiferov MB. Hormone replacement therapy in women with diabetes during the peri- and postmenopause. A guideline for doctors. Moscow; 2001. p. 15-16.
15. Grigoryan OR. Hormone replacement therapy and contraception in women with diabetes mellitus type I and II in the perimenopausal period: synopsis of a thesis. PhD. Science. Moscow; 2004. p. 18.
16. Stefanick M.L. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimen approved by the US Food and Drug Administration. *Am J Med*. 2005 Dec 19; 118 Suppl 12B: S 64-73.
17. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, Rees M. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2013 Apr;74(4):391-2.
18. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-54.
19. Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selby JV. ; Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2001 Jul;24(7):1144-150.
20. Matute ML, Kalkhoff RK. Sex steroid influence on hepatic gluconeogenesis and glucogen formation. *Endocrinology* 1973;92:762-768.
21. Szekacs B, Vajo Z, Varbiro S, Kakucs R, Vaslaki L, Acs N, Mucsi I, Brinton EA. Postmenopausal hormone replacement improves proteinuria and impaired creatinine clearance in type 2 diabetes mellitus and hypertension. *BJOG*. 2000 Aug;107(8):1017-21.
22. Howard BV, Hsia J, Ouyang P, Van Voorhees L, Lindsay J, Silverman A, et al. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. *Circulation* 2004;110:201-6.
23. Khoo CL, Perera M. Diabetes and the menopause. *J Br Menopause Soc*. 2005 Mar;11(1):6-11.
24. Lamon-Fava S, Herrington DM, Horvath KV, Schaefer EJ, Asztalos BF. Effect of hormone replacement therapy on plasma lipoprotein levels and coronary atherosclerosis progression in postmenopausal women according to type 2 diabetes mellitus status. *Metabolism*. 2010 Dec;59(12):1794-800.
25. Friday KE, Dong C, Fontenot RU. Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in post-menopausal women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86:48-52.
26. Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Froelich M, Kluff C, Krans HM. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia*. 1997 Jul; 40(7):843-9.
27. dAbraira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Pacold I, Lee HS. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. // *Arch. Intern. Med*. 1997; 157; p.181-188.
28. Masding MG, Stears AJ, Burdge GC, Wootton SA, Sandeman DD. The benefits of oestrogens on postprandial lipid metabolism are lost in post-menopausal women with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2006 Jul; 23(7):768-74.
29. Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, Kelly RP, Campbell LV. Effects of post-menopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care* 1999;22:1401-1407.
30. Grigoryan OR, Andreeva EN. Menopausal metabolic syndrome (clinical features, diagnosis, treatment). Scientific and practical guidance. Moscow; 2007. p. 61.
31. Kim C, Seidel KW, Begier EA, Kwok YS. Diabetes and depot medroxyprogesterone contraception in Navajo women. *Arch Intern Med*. 2001;161:1766-1771.
32. Sites CK, L'Hommedieu GD, Toth MJ, Brochu M, Cooper BC, Fairhurst PA. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol & Metab*. 2005 May; 90(5):2701-2707.
33. De Cleyen K, Buytaert P, Coppens M. Carbohydrate metabolism during hormonal substitution therapy. *Maturitas* 1989;11:235-42.

34. Crook D, Godsland I, Hull J, Stevenson JC. Hormone replacement therapy with dydrogesterone and 17 β oestradiol: effects on serum lipoproteins and glucose tolerance during 24 months follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:298-304.
35. Archer D, Thorneycroft I, Foegh M, Hanes V, Glant MD, Bitterman P, Kempson RL. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005 Nov-Dec; 12(6):716-727.
36. Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003; 68:891-905.
37. Carranza-Lira S. Safety, efficacy and patient acceptability of drospirenone and estradiol in the treatment of menopausal vasomotor symptoms: a review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:59-62.
38. Grigoryan OR, Andreeva EN. The use of the drug "Angelique" in women with diabetes mellitus type 2 and hypertension in postmenopause. *Problems of reproduction*. 2007;13(3):52-55.

Григорян Ольга Рафаэлевна

д.м.н., гл.н.с. отделения эндокринной гинекологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: iceberg1995@mail.ru

Оптимизация настроек инсулиновых помп у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа с учетом возрастных особенностей

Лаптев Д.Н., Филиппов Ю.И., Емельянов А.О., Кураева Т.Л.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Цель. Выявить особенности суточных колебаний потребности в инсулине и чувствительности к инсулину у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1), получающих интенсифицированную инсулинотерапию путем постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ), а также закономерностей их изменения в различные возрастные периоды для оптимизации настроек инсулиновой помпы.

Материалы и методы. В исследование вошли 138 детей и подростков с СД1 в возрасте 1–18 лет, получающих интенсифицированную инсулинотерапию путем ППИИ. Все пациенты были разделены на 3 возрастные группы: дошкольники младше 6 лет ($n=23$), дети до пубертата от 6 до 12 лет ($n=39$), подростки от 12 до 18 лет ($n=76$). В каждой группе проанализированы схемы проводимой инсулинотерапии, в том числе среднесуточная доза инсулина (СДИ), соотношение суточной дозы инсулина, вводимого в базальном и болюсном режиме, профили введения инсулина в базальном режиме за сутки, углеводные коэффициенты (УК), факторы чувствительности к инсулину (ФЧИ).

Результаты. В ходе исследования обнаружены возрастные особенности изменения потребности в инсулине, вводимом в базальном режиме и болюсно в течение суток. Маленьким детям требуется более высокая скорость инфузии инсулина в базальном режиме в вечерние часы и в первую половину ночи, а минимальная — днем. Детям старшего возраста и подросткам для достижения индивидуальных целевых показателей гликемии требуется более высокая скорость инфузии инсулина в базальном режиме в ранние утренние часы. Также во всех возрастных группах обнаружена зависимость значений УК и ФЧИ от времени суток.

Заключение. СДИ, соотношение дозы вводимого в базальном режиме и болюсно инсулина, а также циркадный профиль изменения потребности в инсулине и чувствительности к инсулину существенно зависят от возраста. Полученные в ходе исследования коэффициенты для расчета доз болюсов инсулина значимо отличаются от значений, получаемых с помощью наиболее известных формул. Для индивидуальной настройки инсулиновой помпы с учетом возрастных особенностей используемые формулы для расчета показателей следует модифицировать путем введения в них поправочных коэффициентов.

Ключевые слова: сахарный диабет; помповая инсулинотерапия; постоянная подкожная инфузия инсулина; калькулятор болюсов; углеводный коэффициент; фактор чувствительности к инсулину, базальный режим

Age-adjustment of insulin pump settings in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Laptev D.N., Philippov Yu.I., Emel'yanov A.O., Kuraeva T.L.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aim. This study was aimed at investigation of daily glycemic variations in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in order to define in greater detail the correlation of said parameters with periods of age to the end of improving current recommendations for pump settings adjustment.

Materials and Methods. 138 children and adolescents aged 1–18 years on CSII therapy took part in this study. Patients were subdivided into three groups according to their age: preschool children ($n=23$), prepubertal children aged <12 years ($n=39$) and teenagers up to 18 years old ($n=76$). CSII regimens were analyzed in every group, including average daily insulin dose, basal-to-bolus ratio, daily basal profiles, carbohydrate ratio (CR) and insulin sensitivity factor (ISF).

Results. Daily requirement for both basal and bolus insulin does differ between ages. Youngest children require higher basal infusion rate during evening hours and first half of the nighttime while demonstrating least requirement at daytime. Instead, prepubertal children and adolescents require higher basal infusion rate during early morning hours. We also show CR and ISF to be dependent of daytime in all studied age grades.

Conclusion. Basal-to-bolus ratio along with circadian variability in requirement for insulin are clearly governed by patient's age. Importantly, the ratios for bolus calculations, developed from our data, significantly differ from those provided by popular formulas, suggesting the latter be modified into taking regard of the age grade for proper individual adjustment of pump settings.

Keywords: diabetes mellitus; insulin pump therapy; CSII; bolus wizard; carbohydrate ratio; insulin sensitivity factor; basal profile

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-98>

Помповую инсулинотерапию для лечения сахарного диабета 1 типа (СД1), особенно у детей и подростков, в последние годы стали значительно шире использовать во всех странах, включая Россию [1–3]. Результаты многих исследований показывают, что постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) в педиатрической популяции является безопасным и эффективным методом лечения СД1 [2, 4, 5], обеспечивая лучший гликемический контроль по сравнению с режимом множественных инъекций инсулина (МИИ) и значительное снижение частоты гипогликемий [2, 6–8]. Преимущества помповой инсулинотерапии показаны и при оценке качества жизни детей и подростков с СД1 [9]. В целом, ППИИ – эффективный и безопасный способ лечения СД1 у детей и подростков, от которого самостоятельно отказывается лишь незначительная часть пациентов (продолжают инсулинотерапию в режиме МИИ после 6–12 месяцев ППИИ) [10].

В то же время, применение ППИИ связано со значительной информационной нагрузкой на пациента (его семью) и требует определенного опыта и практических навыков от лечащего врача-эндокринолога. В связи с этим, для успешного применения ППИИ в широкой клинической практике [11] необходимы эффективные алгоритмы ведения пациентов с СД1 на помповой инсулинотерапии, включающие все возможные этапы работы, начиная с момента отбора пациентов и заканчивая показаниями к отказу от использования ППИИ.

Подобные алгоритмы должны включать, в том числе, рекомендации по индивидуализированному подбору настроек инсулиновой помпы. Так, в различные возрастные периоды потребность в инсулине и чувствительность к инсулину могут существенно различаться: не только в целом за сутки, но и в различное время в течение суток [12, 13]. Таким образом, рекомендации по подбору начальных настроек инсулиновой помпы при переводе пациентов с СД1 на ППИИ, а также во время коррекции настроек инсулиновой помпы у уже использующих ППИИ пациентов должны быть индивидуализированы с учетом возраста.

В используемых в международной клинической практике рекомендациях по подбору начальных настроек инсулиновой помпы и их дальнейшей коррекции возраст пациента практически не учитывается. В наиболее часто используемых формулах подбора профиля введения инсулина в базальном режиме, а также для определения углеводных коэффициентов (УК) и факторов чувствительности к инсулину (ФЧИ) возраст пациента учитывается лишь косвенно – через массу тела.

Введение инсулина в базальном режиме

Предложено несколько способов определения скорости введения инсулина в базальном режиме при переводе пациентов с МИИ на ППИИ [14]. Однако результатом использования рекомендуемых формул является лишь среднесуточная скорость введения инсулина в базальном режиме (ЕД/ч). Таким образом, в большинстве случаев, после перевода на ППИИ в течение первых нескольких

дней (до начала коррекции начальных настроек) пациент получает инсулин в базальном режиме с одинаковой скоростью в разное время суток. Лишь в малой доле случаев при переводе на ППИИ устанавливается индивидуальный «плавающий» профиль введения инсулина в базальном режиме с разной скоростью инфузии в разное время суток. Чаще всего такой «индивидуальный» профиль программируют на основе выявленных закономерностей изменения гликемии на фоне режима МИИ, что не вполне корректно, учитывая отличия ППИИ от МИИ [15].

Довольно редко на этапе перевода на ППИИ программируют индивидуальный «плавающий» профиль введения инсулина в базальном режиме с учетом возраста, массы тела и суточной потребности в инсулине. Для этого используют алгоритм, описанный Renner R. и соавт. в 80-х гг. XX века [16, 17] и подтвержденный в ходе больших клинических исследований 2004–2011 гг. [18].

Для многих пациентов нет необходимости в точном подборе индивидуального «плавающего» профиля введения инсулина в базальном режиме в момент перевода на инсулиновую помпу, так как через 1–3 дня начальные настройки меняют в соответствии с результатами проведенных проверочных «проб с голоданием» [12, 19]. Однако проведение полноценной «проверки базального профиля» в педиатрической популяции представляет определенные сложности; особенно у маленьких детей (проверка включает запрет на употребление углеводов, экстраординарную физическую активность, введение болюсов инсулина, а также проведение ежечасного контроля гликемии на протяжении 6–10 ч в сутки в разное время в течение нескольких дней). Для таких пациентов особенно важен алгоритм индивидуализированной настройки инсулиновой помпы, позволяющий на основе совокупности внешних параметров (возраст, масса тела, среднесуточная доза инсулина, показатели гликемического контроля и др.) точно подобрать профиль введения инсулина в базальном режиме с момента инициации ППИИ.

Введение болюсов инсулина

Большинство современных инсулиновых помп снабжено калькуляторами доз инсулина, использование которых позволяет получить лучшие результаты гликемического контроля по сравнению с подсчетами «в уме» [20]. В тех случаях, когда инсулиновая помпа не снабжена калькулятором болюсов (КБ), пациент может использовать аналогичную программу на телефоне, смартфоне или глюкометре. Коэффициенты для программирования КБ на этапе перевода пациентов на ППИИ рассчитывают либо по стандартным формулам («Правило 2000», «Правило 2,8» и др. [21–24]), либо исходя из среднесуточной дозы инсулина (СДИ), либо используют коэффициенты, применявшиеся на этапе МИИ.

СДИ является незаменимым показателем, на основании которого могут быть рассчитаны индивидуальные настройки помпы для введения инсулина как в базальном режиме, так и болюсно. Предложены различные формулы для определения индивидуальных настроек КБ

(УК и ФЧИ) исходя из СДИ. Первая формула для расчета ФЧИ была предложена в середине 80-х годов XX в. Формула была названа «Правило 1500» и основана на результатах использования рекомбинантного человеческого инсулина короткого действия.

«Правило 1500»:

$$\text{ФЧИ [мг/дл/ЕД]} = 1500 / \text{СДИ.}$$

В 1994 г. Walsh и Roberts представили схожую формулу расчета УК для ППИИ и МИИ [24]. Формула «Правило 450» была получена на основе клинического наблюдения пациентов, использовавших рекомбинантный человеческий инсулин короткого действия.

«Правило 450»:

$$\text{УК [г/ЕД]} = 450 / \text{СДИ.}$$

Спустя годы эти формулы были модифицированы на основании клинического опыта использования генно-инженерных аналогов инсулина ультракороткого действия: «Правило 1800» и «Правило 2000» (у детей) для расчета ФЧИ; «Правило 500» и «Правило 300» (у детей) для расчета УК. Davidson с соавт. были одними из первых, кто в 2003 г. опубликовал клиническое исследование по оценке настроек инсулиновых помп у 167 компенсированных пациентов с СД [22, 23]. Средняя суточная доза инсулина, вводимого в базальном режиме, в этой работе составила 48% от СДИ, также были получены новые формулы для расчета УК и ФЧИ.

«Правило 2,8»:

$$\text{УК [г/ЕД]} = (2,8 \times \text{масса тела}_{(\text{фунт})}) / \text{СДИ.}$$

«Правило 1700»:

$$\text{ФЧИ [мг/дл/ЕД]} = 1717 / \text{СДИ.}$$

Принимая во внимание потенциальные ограничения при получении этих формул (коэффициенты получены без учета соблюдения рекомендаций по дозировке, СДИ получена за 7 дней до визита, на котором показатель HbA_{1c} был менее 7%, все пациенты проживали в одном географическом регионе, константы в формулах были получены на данных, имеющих не нормальное распределение), Walsh с соавт. на основании анонимного анализа установок 1020 инсулиновых помп из различных частей США получили новые формулы [21].

«Правило 2,6»:

$$\begin{aligned} \text{УК [г/ЕД]} &= (2,6 \times \text{масса тела}_{(\text{фунт})}) / \text{СДИ} \\ &= (5,7 \times \text{масса тела}_{(\text{кг})}) / \text{СДИ} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{УК [ЕД/ХЕ]} &= (a \times \text{СДИ}) / (5,7 \times \text{масса тела}_{(\text{кг})}) \\ &= (1,75 \times \text{СДИ}) / \text{масса тела}_{(\text{кг})} \end{aligned}$$

*если a (количество углеводов в 1 ХЕ) = 10 г.

«Правило 2000»:

$$\text{ФЧИ [мг/дл/ЕД]} = 2000 / \text{СДИ}$$

$$\begin{aligned} \text{ФЧИ [ммоль/л/ЕД]} &= 2000 / (18 \times \text{СДИ}) \\ &= 111,1 \times \text{СДИ.} \end{aligned}$$

Эффективность этих формул в настоящее время является наиболее доказанной, так как они получены

на большом объеме материала с соблюдением необходимых методологических критериев и статистических методов. Однако возрастные особенности при проведении работы не учитывались, и полученные формулы их также не отражают. Корректировку же полученных коэффициентов в разное время суток проводят по результатам самоконтроля гликемии.

Целью настоящего исследования было выявление особенностей суточных колебаний потребности в инсулине (определяемое по инсулину, вводимому в базальном режиме и болюсно) у детей и подростков с СД1, получающих интенсифицированную инсулинотерапию путем ППИИ, а также закономерностей их изменения в различные возрастные периоды для оптимизации настроек инсулиновой помпы.

Материалы и методы

В исследование вошли 138 детей и подростков с СД1, получающих интенсифицированную базисно-болюсную инсулинотерапию путем ППИИ и проходивших лечение в ФГБУ ЭНЦ. Все пациенты были разделены на 3 возрастные группы:

- группа 1 — дошкольники младше 6 лет ($n=23$);
- группа 2 — дети до пубертата от 6 до 12 лет ($n=39$);
- группа 3 — подростки от 12 до 18 лет ($n=76$).

Все участники исследования получали инсулинотерапию генно-инженерными аналогами инсулина и использовали помпы различных моделей (MedtronicParadigm MMT-712, MMT-722, MMT-754, Accu-ChekSpirit, SpiritCombo). Основная характеристика оцениваемых групп представлена в табл. 1.

В ходе исследования были проанализированы настройки инсулиновых дозаторов в момент выписки из стационара на фоне достижения индивидуальных целевых показателей гликемии: СДИ, соотношение дозы инсулина, вводимой за сутки в базальном режиме и болюсно, профили введения инсулина в базальном режиме, УК и ФЧИ.

Таблица 1

Характеристика групп пациентов в исследовании (М±SD)			
Параметры	Группа 1 (0–6 лет)	Группа 2 (6–12 лет)	Группа 3 (12–18 лет)
Число участников	23	39	76
Возраст на момент обследования, годы	3,8±1,5	9,6±1,5	15,4±1,6
Длительность СД1, годы	1,5±0,9	3,9±2,5	5,9±3,5
HbA_{1c} %	8,3±1,2	9,3±1,6	9,4±1,7
Рост, см	103,8±9,1	138,0±10,3	166,5±8,7
Масса тела, кг	16,5±4,1	32,3±7,2	57,4±10,1
СДИ, ЕД/сут	10,63±0,64	23,8±9,5	47,0±13,8
СДИ/кг, ЕД/кг/сут	0,64±0,13	0,74±0,18	0,82±0,25
Суточная доза инсулина, вводимого в базальном режиме, ЕД/сут	3,2±1,4	9,5±5,5	20,7±5,2
Соотношение суточной потребности в инсулине, вводимом в базальном режиме и болюсно, %/%	29/71	40/60	44/56

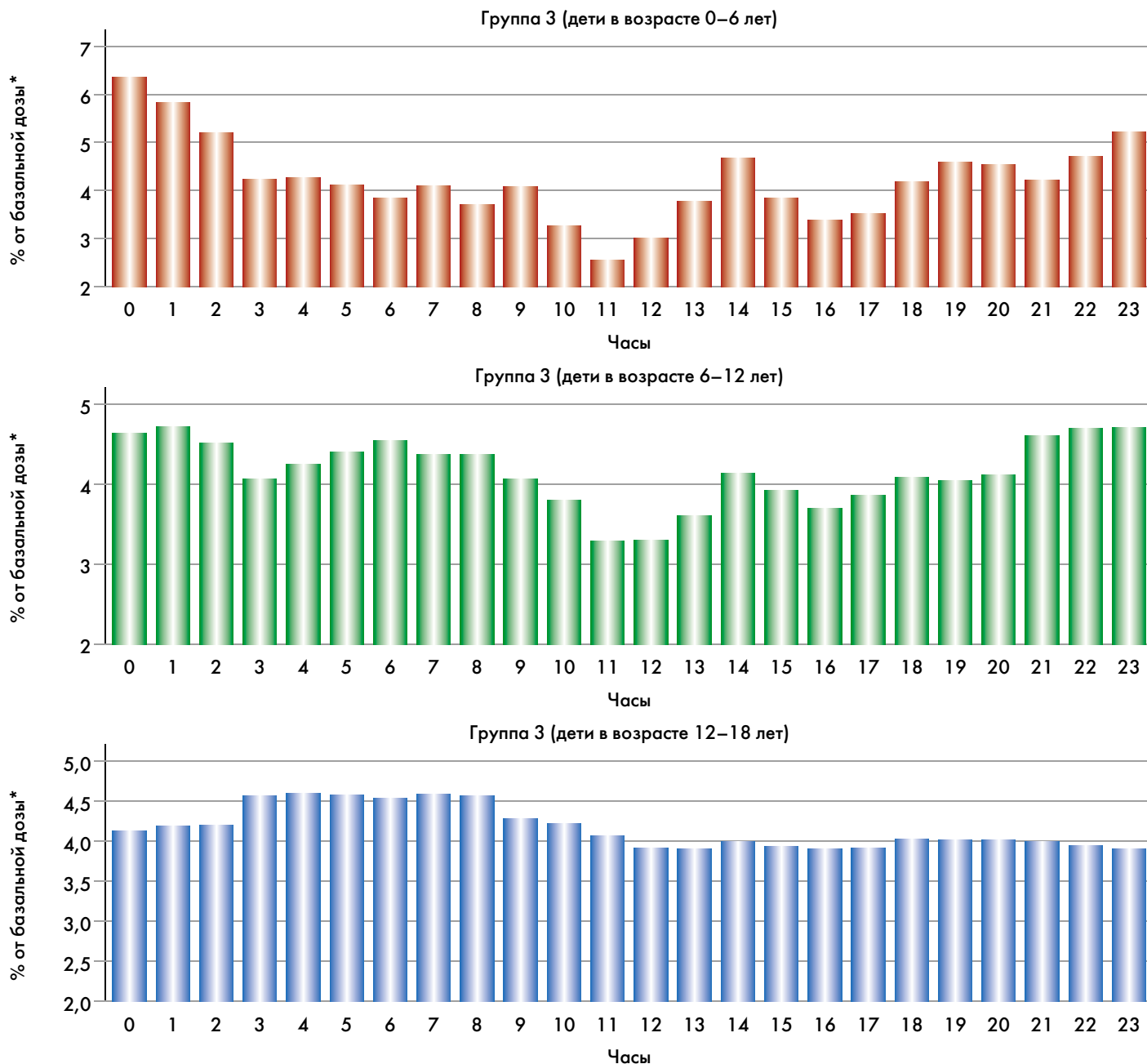


Рис. 1. Профили введения инсулина в базальном режиме в обследованных группах пациентов. Представлены средние показатели по каждой из групп (Ме).

*Базальная доза – среднесуточная доза инсулина, вводимая помпой в базальном режиме.

Для сравнения с фактическими (т.е. используемыми пациентами), УК и ФЧИ были вычислены по формулам (далее «расчетные») [21]:

- «Правило 2,6» – $УК [ЕД/ХЕ] = (1,75 \times СДИ) / \text{масса тела(кг)}$;
- «Правило 2000» – $ФЧИ [ммоль/л/ЕД] = 2000 / (18 \times СДИ)$.

Также были вычислены действительные константы для этих формул по средним за сутки УК и ФЧИ.

Результаты

HbA_{1c} был достоверно выше во второй и третьей возрастных группах, по сравнению с первой ($p < 0,05$).

СДИ, суточная потребность в инсулине в пересчете на массу тела пациента (СДИ/кг), так же как и доза инсулина, вводимого в базальном режиме, возрастала по мере увеличения возраста пациентов. По мере увеличения возраста пациентов увеличивалась и доля вводимого в базальном режиме инсулина в СДИ (см. табл. 1).

Циркадный профиль изменения потребности во вводимом в базальном режиме инсулине значительно различался у пациентов разных возрастных групп (рис. 1).

- Пациентам первой возрастной группы наиболее высокая скорость введения инсулина в базальном режиме требовалась в первой половине ночи с 21:00 до 03:00 (в среднем на 22% больше чем среднечасо-

Таблица 2

Фактические и расчетные значения углеводного коэффициента и фактора чувствительности к инсулину ($M \pm SD$)

Показатель	Время суток	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Фактический УК	8.00–13.00	0,9±0,4*	1,2±0,5*	1,8±0,6*
	13.00–17.00	0,8±0,5*	1,0±0,3*	1,6±0,7*
	17.00–21.00	0,7±0,3*	0,9±0,3*	1,5±0,6*
УК расчетный («Правило 2,6»)		1,14±0,34	1,28±0,32	1,43±0,43
Эмпирическая константа для расчета УК		1,26±0,71	1,39±0,37	1,99±0,67
Фактический ФЧИ	6.00–13.00	12,4±9,0*	8,2±3,5*	3,8±1,6*
	13.00–17.00	12,7±7,6*	8,5±3,5*	4,0±1,6*
	17.00–21.00	13,4±7,6*	8,5±3,7*	4,0±1,8*
ФЧИ расчетный («Правило 2000»)		11,7±3,9	5,2±1,6	2,6±0,9
Эмпирическая константа для расчета ФЧИ		126±82	182±66	184±102,8

Примечание: * разница между фактическим и расчетным показателем статистически достоверна, $p < 0,05$

вая скорость), при этом наименьшая скорость подачи инсулина отмечена в дневное время с 10:00 до 13:00 (в среднем на 33% меньше, чем среднечасовая скорость).

- Для детей во второй возрастной группе был характерен бифазный профиль инфузии инсулина в базальном режиме в ночное время с относительно равномерной и более высокой скоростью в первой половине ночи с 21:00 до 03:00 (в среднем на 10% больше, чем среднечасовая скорость) и в ранние утренние часы с 03:00 до 09:00 (в среднем на 26,2% больше, чем среднечасовая скорость). В дневное время также отмечено снижение скорости инфузии инсулина в базальном режиме в период с 11:00 до 13:00, однако это снижение было менее выражено, чем у пациентов младшей возрастной группы (в среднем на 19% меньше, чем среднечасовая скорость).
- В старшей возрастной группе максимальная скорость инфузии в базальном режиме отмечена во второй половине ночи и в ранние утренние часы с 03:00 до 09:00 (в среднем на 27,5% больше, чем среднечасовая скорость), в остальное время суток скорость инфузии оставалась примерно одинаковой.

Таким образом, профиль инфузии инсулина в базальном режиме во второй возрастной группе представляет собой переходный между младшей и старшей группами, сохраняя, хоть и не так выраженно, особенности обеих групп.

Во всех возрастных группах обнаружена зависимость значений УК и ФЧИ от времени суток. Так, самый высокий УК отмечен в утренние часы во всех группах, а самый низкий — в вечернее время (табл. 2). Обратная зависимость наблюдалась в отношении ФЧИ, что также отражает большую потребность во вводимом болюсно инсулине (на коррекцию гипергликемии) в утренние часы. Кроме того, по мере взросления отмечалось достоверное повышение УК и снижение ФЧИ. Ни в одной возрастной группе фактические значения КЧ и ФЧИ не соответствовали расчетным показателям, и статистически достоверно и клинически значимо отличались от них ($p < 0,05$).

Выводы

Представленные результаты позволяют сделать вывод о том, что СДИ, соотношение долей СДИ, вводимого в базальном режиме и болюсно, а также циркадный профиль потребности в инсулине и чувствительности к инсулину в значительной степени зависят от возраста. Полученные в ходе исследования коэффициенты для расчета доз болюсов инсулина значимо отличаются от значений, получаемых с помощью наиболее известных формул.

Таким образом, при переводе пациентов на интенсифицированную базисно-болюсную инсулинотерапию в режиме ППИИ для индивидуальной настройки инсулиновой помпы с учетом возрастных особенностей используемые формулы для расчета показателей следует модифицировать.

УК целесообразно рассчитывать по формуле:

- для детей в возрасте от 0 до 6 лет — $УК [ЕД/ХЕ] = (1,25 \times СДИ) / \text{масса тела(кг)}$;
- для детей в возрасте от 6 до 12 лет — $УК [ЕД/ХЕ] = (1,4 \times СДИ) / \text{масса тела(кг)}$;
- для детей в возрасте от 12 до 18 лет — $УК [ЕД/ХЕ] = (2,0 \times СДИ) / \text{масса тела(кг)}$.

ФЧИ следует рассчитывать по формуле:

- для детей в возрасте от 0 до 6 лет — $ФЧИ [ммоль/л/ЕД] = 125 / СДИ$;
- для детей в возрасте от 6 до 12 лет — $ФЧИ [ммоль/л/ЕД] = 180 / СДИ$;
- для детей в возрасте от 12 до 18 лет — $ФЧИ [ммоль/л/ЕД] = 180 / СДИ$.

Доля инсулина, которую следует вводить в базальном режиме, должна соответствовать:

- у детей в возрасте от 0 до 6 лет — 30–35% СДИ;
- у детей в возрасте от 6 до 12 лет — 35–40% СДИ;
- у детей в возрасте от 12 до 18 лет — 45–50% СДИ.

При программировании индивидуального «плавающего» профиля введения инсулина в базальном режиме также следует учитывать возрастные особенности:

- детям в возрасте от 0 до 6 лет требуется большая скорость инфузии в период 22:00–03:00, и меньшая — в период 11:00–13:00;

- детям в возрасте от 6 до 12 лет необходима более высокая скорость инфузии в периоды 22:00–3:00 и 04:00–9:00;
- детям в возрасте от 12 до 18 лет может быть необходима более высокая скорость инфузии в период 04:00–09:00.

Обсуждение

Большинство современных рекомендаций по индивидуальной настройке инсулиновой помпы (профиль введения инсулина в базальном режиме, а также коэффициенты для программирования КБ) основывается на результатах исследований с участием взрослых пациентов с СД1 и не всегда учитывают индивидуальные и возрастные особенности. При этом, во многих работах описаны и предложены физиологические обоснования [25] закономерных возрастных особенностей не только суточной потребности в инсулине, но и соотношения требующихся для поддержания оптимального гликемического контроля доз инсулина, вводимых в базальном режиме и болюсно. Лежащие в основе данных отличий механизмы могут обуславливать и закономерные отличия коэффициентов для расчета доз болюсов инсулина в течение суток.

В соответствии с различными международными и национальными рекомендациями, при переводе пациентов на интенсифицированную базисно-болюсную инсулинотерапию в режиме ППИИ для введения в базальном режиме рекомендуется оставлять от 30 до 50% всей СДИ [1, 19]. По нашим данным, для поддержания целевых показателей гликемии суточная доза вводимого в базальном режиме инсулина должна составлять 29–44% СДИ, в зависимости от возраста (по мере взросления этот показатель должен возрастать). Данные результаты, в целом, соответствуют данным международных исследований.

Профиль введения инсулина в базальном режиме также имеет возрастные особенности. У маленьких детей отмечена потребность в инфузии инсулина с большей скоростью в вечерние часы и в первую половину ночи; при этом в дневное время скорость инфузии должна быть относительно минимальной. По мере взросления появляется потребность в более высокой скорости инфузии инсулина в базальном режиме в ранние утренние часы,

что связано с феноменом «утренней зари». В международных исследованиях описывают бифазный профиль введения инсулина в базальном режиме для всех возрастных групп, с более выраженной потребностью в относительно высокой скорости инфузии инсулина в вечернее время (феноменом «вечерней зари») у маленьких детей и в утренние часы (феноменом «утренней зари») у подростков и молодых пациентов с СД1. В нашем исследовании выраженный бифазный профиль введения инсулина был характерен только для детей в возрасте 6–12 лет, у маленьких детей отмечена потребность в высокой скорости инфузии инсулина в базальном режиме в вечернее время (феномен «вечерней зари»), а у подростков – во второй половине ночи и утром (феномен «утренней зари»).

По полученным в нашем исследовании данным, ранее предложенные формулы для подбора настроек КБ не позволяют рассчитать правильные показатели в зависимости от СДИ и массы тела для детей с учетом их возраста. Следовательно, наиболее оптимальные индивидуальные настройки КБ с учетом возраста пациента могут быть рассчитаны при введении дополнительных поправок в применяемые формулы в виде полученных эмпирическим путем констант.

Данное исследование носит поисковый характер, полученные эмпирические коэффициенты и константы являются предварительными и требуют уточнения. Получение надежных поправочных коэффициентов для учета возрастных особенностей при подборе индивидуальных настроек инсулиновых помп возможно после проведения проспективных исследований с большим числом участников и оценкой конечных точек по показателям гликемического контроля (HbA_{1c}). В настоящем исследовании не проводилось математическое сравнение полученных профилей введения инсулина в базальном режиме с рекомендуемыми по алгоритму Renner R., что связано с ограниченным объемом выборки в каждой из возрастных групп. Однако такое сравнение целесообразно в дальнейшем, так как его результаты могут представлять интерес для практикующих эндокринологов. Несмотря на ограничения проведенного исследования, полученные данные могут быть использованы для подбора начальных настроек инсулиновой помпы с последующей их коррекцией по результатам контроля гликемии.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.

Список литературы

1. Dedov II, Peterkova VA, Kuraeva TL, Emel'yanov AO, Andrianova EA, Laptev DN. A consensus on «Insulin pump therapy of diabetes mellitus using in the children and adolescents». *Problemy endokrinologii*. 2012;58(2 Suppl 2):3–18.
2. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, Haberland H, Klinkert C, Holl RW, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatric Diabetes*. 2008;9(6):590–595. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00416.x>
3. Holder M, Ludwig-Seibold C, Lilienthal E, Ziegler R, Heidtmann B, Holl RW, et al. Trends in der Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes von 1995–2006: Daten der DPV-Initiative. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2007;2(03):169–174. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-960666>
4. Eugster EA, Francis G, Drug atL-W, Committee T. Position Statement: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Very Young Children With Type 1 Diabetes. *Pediatrics*. 2006;118(4):e1244–e1249. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-0662>

5. Mack-Fogg JE, Orlowski CC, Jospe N. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers and children with type 1 diabetes mellitus is safe and effective. *Pediatric Diabetes*. 2005;6(1):17–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-543X.2005.00090.x>
6. Nuboe R, Borsboom GJJM, Zoethout JA, Koot HM, Bruining J. Effects of insulin pump vs. injection treatment on quality of life and impact of disease in children with type 1 diabetes mellitus in a randomized, prospective comparison. *Pediatric Diabetes*. 2008;9(4pt1):291–296. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00396.x>
7. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, P44nkowska E, Ludvigsson J, et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*. 2008;51(9):1594–1601. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-1072-2>
8. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatric Diabetes*. 2009;10(1):52–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00440.x>
9. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ, et al. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabetic Medicine*. 2005;22(1):92–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01359.x>
10. Hofer SE, Heidtmann B, Raile K, Fröhlich-Reiterer E, Lilienthal E, Berghaeuser MA, et al. Discontinuation of insulin pump treatment in children, adolescents, and young adults. A multicenter analysis based on the DPV database in Germany and Austria. *Pediatric Diabetes*. 2010;11(2):116–121. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00546.x>
11. Laptev D.N. Insulin pump therapy with the function of automatic stopping delivery of insulin in response to hypoglycemia. *Problemy endokrinologii*. 2012;58(3):70–74.
12. Klinkert C, Bachran R, Heidtmann B, Grabert M, Holl RW, For the DPVI. Age-specific Characteristics of the Basal Insulin-rate for Pediatric Patients on CSII. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2008;116(EFirst):118–122. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-990296>
13. Szypowska A, Lipka M, Błazik M, Golicka D, Groele L, Pańkowska E. Age-dependent basal insulin patterns in children with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Paediatrica*. 2009;98(3):523–526. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01151.x>
14. Pickup J. *Insulin Pump Therapy and Continuous Glucose Monitoring*: Oxford University Press, Incorporated; 2009. 118 p.
15. Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, Fredrickson LP, Davidson PC. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2002;18(S1):S14–S20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.205>
16. Wizemann E, Renner R, Hepp K. Prospective evaluation of a standardized basal rate distribution for CSII in type 1 diabetes over 6 months. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2001;10:57.
17. Philippov YI, Ibragimova LI, Pekareva EV. Dose adjustment in insulin pump therapy: Optimization of bolus calculator settings. *Diabetes Mellitus*. 2012(3):74–80.
18. Ibragimova LI, Philippov YI, Mayorov AY. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus: Education effectiveness and quality of life. *Diabetes Mellitus*. 2012(1):35–41.
19. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group: Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1653–1662. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-9922>
20. Pavlov KA, Dubova EA, Shchegolev AI. Fetoplacental angiogenesis during normal pregnancy: a role of vascular endothelial growth factor. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011(3):11–16.
21. Walsh J, Roberts R, Bailey T. Guidelines for insulin dosing in continuous subcutaneous insulin infusion using new formulas from a retrospective study of individuals with optimal glucose levels. *Journal of diabetes science and technology*. 2010;4(5):1174–1181.
22. Davidson P, Hebblewhite H, Bode B, Steed R, Welch N, Greenlee M, et al. Statistically based CSII parameters: correction factor, CF (1700 rule), carbohydrate-to-insulin ratio, CIR (2.8 rule), and basal-to-total ratio. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2003;5(5):A237.
23. Davidson P, Hebblewhite H, Steed R, Bode B. Analysis of Guidelines for Basal-Bolus Insulin Dosing: Basal Insulin, Correction Factor, and Carbohydrate-to-Insulin Ratio. *Endocrine Practice*. 2008;14(9):1095–1101. DOI: <http://dx.doi.org/10.4158/EP.14.9.1095>
24. Walsh J, Roberts R. *Pumping Insulin: Everything in a Book for Successful Use of an Insulin Pump*: Torrey Pines Press; 1994.
25. Holterhus P-M, Odendahl R, Oesingmann S, Lepler R, Wagner V, Hiort O, et al. Classification of Distinct Baseline Insulin Infusion Patterns in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy. *Diabetes Care*. 2007;30(3):568–573. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-2105>

Лаптев Дмитрий Никитич

к.м.н., с.н.с. Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: laptevdn@ya.ru

Филиппов Юрий Иванович

н.с. Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Емельянов Андрей Олегович

к.м.н., с.н.с. Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Кураева Тамара Леонидовна

д.м.н., проф., зав. отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Роль метформина как донора оксида азота в регуляции углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Кузнецов И.С.¹, Романцов Т.И.¹ Серезженков В.А.², Ванин А.Ф.²

Первый МГМУ им И.М. Сеченова¹

Институт Химической Физики им Н.Н. Семенова²

Научная новизна

1. Проведена комплексная и сравнительная оценка углеводного обмена, обмена железа и оксида азота у пациентов основной и контрольной группы с сахарным диабетом 2 типа на фоне лечения метформином;
2. Впервые показано у пациентов с сахарным диабетом 2 типа увеличение концентрации нитритов и нитрозолинов в крови на фоне приема метформина;
3. In vivo экспериментально доказано выделение оксида азота при метаболизме метформина;
4. In vivo показана прямая линейная зависимость интенсивности образования оксида азота в тканях экспериментальных животных от дозы вводимого метформина;
5. In vivo показано образование динитрозильных комплексов железа (ДНЖК) в тканях экспериментальных животных после введения метформина.

Клиническое исследование

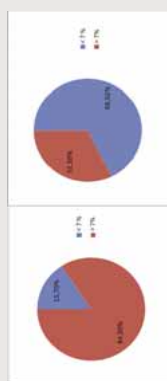
1. Всего обследовано 140 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом и компонентами метаболического синдрома (IDF 2005);
2. Были сформированы основная группа (HbA1c 6,5 — 8,0%) — пациентам назначался метформин в дозе 1700 мг, контрольная группа (HbA1c - 6,5 - 7,0%) - рекомендации по питанию и физической активности;
3. Исследование продолжалось 15 недель;
4. Из основной группы закончили исследование 48 пациентов, из контрольной — 17 пациентов;
5. Проведен анализ уровня гликированного гемоглобина, нитрита, метгемоглобина, нитратсферрина связанного железа.

Концентрация нитрита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (HbA1c 6,5— 7,0%) без/после лечения метформином

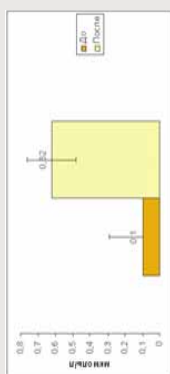


Нитрит (n = 14)

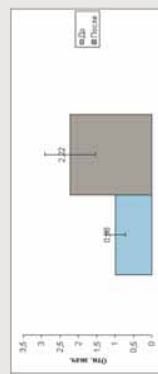
Динамика метаболических показателей у пациентов основной группы на фоне приема метформина



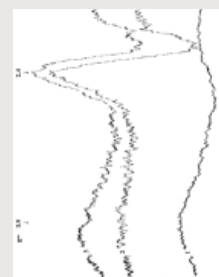
Гликированный гемоглобин (n = 48)



Нитрит (n = 48)

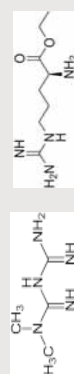


Метгемоглобин (n = 48)



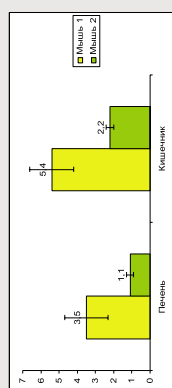
Типичные спектры ЭПР нитратсферрина связанного железа в сыворотке пациентов основной группы. Спектр № 1 (до лечения метформином), спектры № 2,3 (после лечения).

Структура метформина и L-аргинина



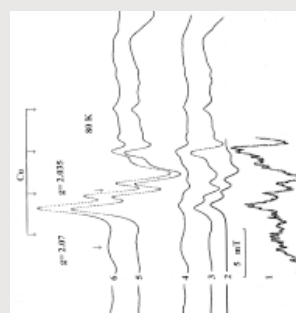
Метформин L-аргинин

Биологическое исследование



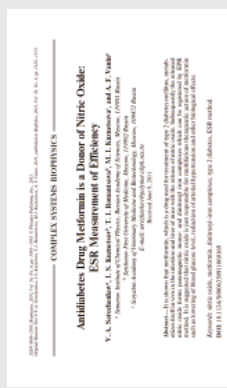
Концентрации образующихся мононитрозильных комплексов железа (МНЖК) с диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК) в ткани печени и кишечника через 30 минут после введения 2 мг метформина внутривенно. Мышь № 1 — метформин 2 мг. Мышь № 2 — NaCl 0,9%.

Дозозависимый эффект

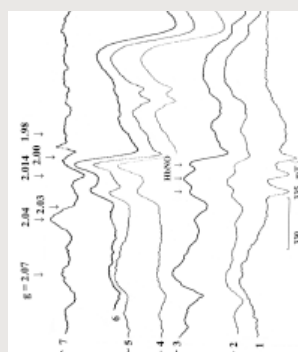


Спектры ЭПР мононитрозильных комплексов железа (МНЖК) с диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК) в кишечнике (спектры № 1,3,5) и печени (спектры № 2,4,6). Спектр № 2 — модельный комплекс МНЖК — ДЭТК — Fe-NO в растворе диметилсульфоксида (ДМСО). Температура записи - 77 К. Спектр записан при усилении в 10 раз больше, чем спектры № 2,6. Дозы метформина — 0,5 мг (спектр № 1), 2 мг (спектры № 3,4), 7 мг (спектры № 5,6).

Публикации



Динитрозильные комплексы железа — основа проведения сигнала метформина



Спектры ЭПР образцов печени (спектры № 4 - 6) и кишечника (спектры № 2,3,7) мышей после введения метформина. Опыты проводили в отсутствие левули ДЭТК — Fe. Метформин вводили в дозе 0,5 мг (спектры № 4 — (печень), 2 мг (спектр № 2 - кишечник, № 5 — печень), 7 мг (спектр № 3 — кишечник, спектр № 6 — печень). Спектр № 7 представляет собой ЭПР — спектр ДНЖК (динитрозильного комплекса железа), полученный вычитанием из спектра № 2 спектра №1 (ЭПР сигнал гемоглобина).

Контактная информация

Кузнецов Иван Сергеевич,
Врач — эндокринолог, аспирант кафедры
эндокринологии Первого МГМУ им И.М. Сеченова.
iskuznetsov@yandex.ru
Серезженков Владимир Анатольевич,
Кандидат биологических наук, ведущий научный
сотрудник лаборатории биометрии института
химической физики им Н.Н. Семенова.
sereshtevskiy@phymos.ru

ФАКТОРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Елсукова О.С., Пшеничникова А.В.

ГБОУ ВПО "Кировская государственная медицинская академия" МЗ РФ, Киров, Россия

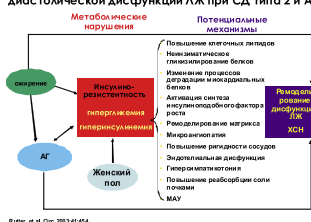
Актуальность:

Эпидемиология СД 2-го типа в Кировской области

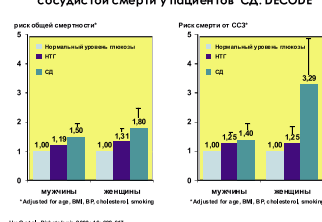
В 2012 г. зарегистрировано 36,018 пациентов СД2
Артериальная гипертензия (АД более 140/80)
выявлена — у 71% Мужчины 27,2%

Женщины 74,8%

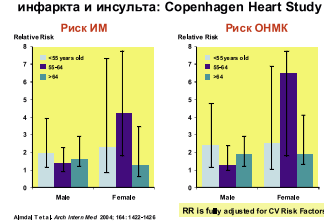
Механизмы ремоделирования миокарда, развития диастолической дисфункции ЛЖ при СД типа 2 и АГ



Половые различия случаев общей и сердечно-сосудистой смерти у пациентов СД: DECODE



Взаимосвязь возраста и пола с риском развития инфаркта и инсульта: Copenhagen Heart Study



Основные причины смертности при СД типа 2 в Кировской области



Цель исследования:

Оценить особенности развития ремоделирования миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка у женщин с сахарным диабетом типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией в период менопаузы

Критерии включения:

• Наличие СД типа 2, средней и тяжелой формы, в стадии декомпенсации, с длительностью заболевания СД более 1 года;
• Различные варианты веса и абдоминальное распределение жировой клетчатки, ОТ>80 у женщин, ОТ>92 у мужчин, ОТ/ОБ>0,8 у женщин, ОТ/ОБ>0,9 у мужчин;
• Наличие артериальной гипертензии 1, 2, 3 степени;
• Менопауза.

Методы исследования

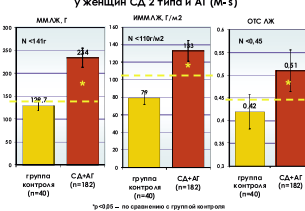
1. Клинико-анамнестические
 2. Лабораторные: биохимические, гормональные
 3. УЗИ сонных артерий и артерий нижних конечностей с количественной оценкой толщины КИМ
 4. ЭхоКГ
- Оценки выполнялись общепринятыми структурно-геометрическими и функциональными показателями, рассчитанные по методике Teichholz L.E. (Braunwald E, 1979; Сондариков В.А., 2000).
Оценки геометрических моделей ремоделирования миокарда ЛЖ — типы ГМЛЖ (Gopal et al., 1992)
— Системную функцию (СФ) ЛЖ
— Диастолическую функцию (ДФ)
— Во время проведения ЭхоКГ регистрировали ЭКГ, САД, АД, ЧСС
Группа сравнение: 40 женщин без СД, возрастом 60,2±9,53 лет без СД, сопоставимые по ИМТ (p=0,76), ОТ (p=0,85), длительностью менопаузы (p=0,87)

Клинико-лабораторная характеристика исследуемых пациентов СД типа 2 (n=182)

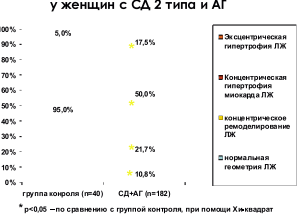
Показатель	Группа исследуемая
Количество пациентов, n	182
Средний возраст, лет. (M±s)	61±8,53
Средний возраст, лет. (M±s)	41±27
Длительность СД, лет. (M±s)	7,6±14
ИМТ, кг/м². (M±s)	31,9±6,09
Длительность АГ, лет. (M±s)	15,0±20
Длительность окисления, лет. (M±s)	17,2±21
ОТ, см. (M±s)	104,7±13,21
ОБ, кг. (M±s)	6,76±0,08
САД, мм рт.ст. (M±s)	160,9±22,47
ДИА, мм рт.ст. (M±s)	94,1±8,88
САД, мм рт.ст. (M±s)	116,7±13,09
НВ, % (M±s)	10,77±1,74
ОКС, ммоль/л. (M±s)	4,45±1,45
Т, ммоль/л. (M±s)	3,18±1,45
Индикс атеросклероза, (M±s)	4,86±1,47
Суточная альбуминурия, мкг/сут. (M±s)	55(16,8±18,3)

Результаты:

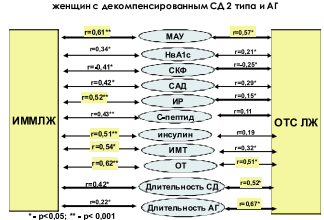
Структурно-геометрические показатели миокарда ЛЖ у женщин СД типа 2 и АГ (M±s)



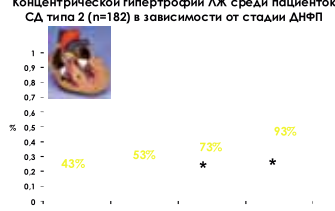
Геометрические модели миокарда ЛЖ у женщин с СД типа 2 и АГ



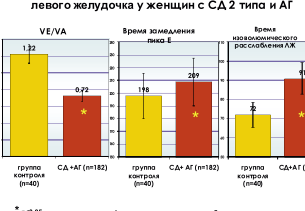
Корреляционные взаимосвязи структурно-геометрических показателей миокарда и клинико-лабораторных показателей у женщин с декомпенсированным СД типа 2 и АГ



Сравнительный анализ распространенности концентрической гипертрофии ЛЖ среди пациентов СД типа 2 (n=182) в зависимости от стадии ДНФП



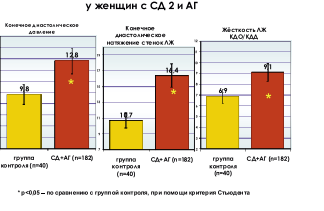
Показатели диастолической функции миокарда левого желудочка у женщин с СД типа 2 и АГ



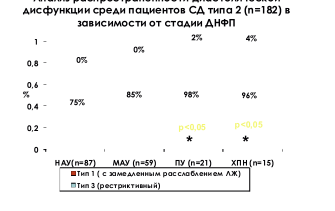
Частота диастолической дисфункции у женщин с СД типа 2 и АГ



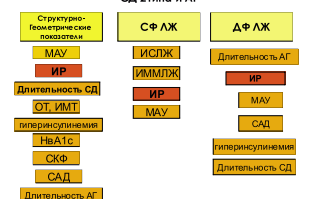
Показатели жесткости миокарда ЛЖ у женщин с СД типа 2 и АГ



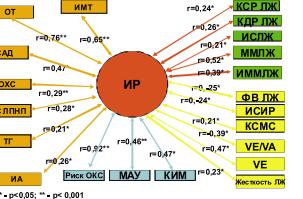
Анализ распространенности диастолической дисфункции среди пациентов СД типа 2 (n=182) в зависимости от стадии ДНФП



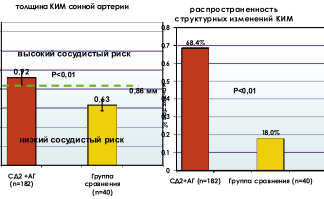
Факторы ремоделирования и развития диастолической и систолической дисфункции миокарда ЛЖ у женщин с СД типа 2 и АГ



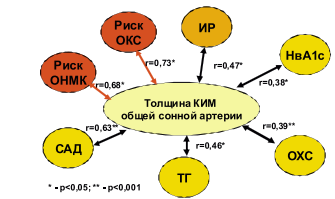
Роль ИР в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии у женщин СД типа 2 и АГ



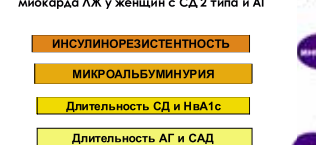
Толщина и структурные изменения КИМ сонной артерии у женщин СД типа 2 и АГ



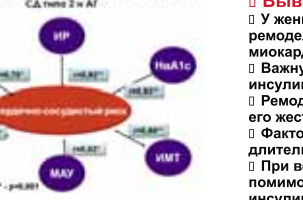
Взаимосвязь толщины КИМ сонной артерии с клинико-метаболическими показателями у женщин с СД типа 2 и АГ



Факторы ремоделирования и дисфункции миокарда ЛЖ у женщин с СД типа 2 и АГ



Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин СД типа 2 и АГ



Выводы:

- У женщин СД 2 и АГ в возрасте 55-65 лет выявлена высокая частота неблагоприятных вариантов ремоделирования миокарда и сосудов, с нарушением диастолической функции левого желудочка миокарда, что определяет высокий сердечно-сосудистый риск;
- Важную роль в прогрессировании ремоделирования миокарда играют такие факторы как инсулинорезистентность, микроальбуминурия;
- Ремоделирование миокарда у женщин СД2 и АГ в период менопаузы характеризуется повышением его жесткости, что сопровождается нарушением диастолической функции ЛЖ;
- Факторами прогрессирования диастолической дисфункции у данной категории пациентов являются длительность АГ и САД, инсулинорезистентность, МАУ, выраженность гипергликемии;
- При ведении пациенток такой категории необходима более активная тактика терапии, которая помимо достижения целевых значений гликемии должна быть направлена на коррекцию инсулинорезистентности, достижение целевых значений АД, снижение веса.

Занозина Ю.А, Яшанова М.И, Щербатюк Т.Г, Кузин В.Б, Занозина О.В.

Государственное бюджетное образовательное учреждения Высшего профессионального образования Нижегородская государственная медицинская академия
Министерства здравоохранения России (ректор - проф. Б. Е. Шахов) / ГБОУ ВПО НГМА МЗ РФ
Нижегородский государственный университет (ректор - проф. Е. В. Чупрунов) ННГУ

Цель: изучить влияние метформина (Глюкофаж, Невестад; Синофор, Berlin Chemie) на показатели окислительного стресса (перекисное окисление липидов, окислительную модификацию белков) и системного воспаления у больных СД 2 типа в дебюте диагностированного заболевания при субоптимальном углеводном обмене в процессе 2-х недельной терапии.

Исследовали 18 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом, HbA_{1c} - 7,20(6,600; 7,800)*. Группу сравнения составили 20 пациентов без СД. По полу, возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, НМТ группы были сопоставимы (табл. 1а, табл. 1б, табл.2-3)

Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование

Лабораторная характеристика пигментов, включённых в исследование

[illegible]

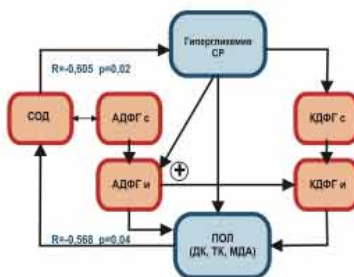
* - $p \leq 0.05$

Результаты:

У исследуемых пациентов отмечалось небольшое повышение ОАА, что, вероятно, и приводило к ограничению ОС, о чем свидетельствует сопоставительный анализ уровней ферментативных и вторичных липодепрессорных продуктов (ЛДЛ, ЛК, ТК). Вместе с тем, уровень МДА (связующее звено ПОЛ и ОМБ) был статистически значимо выше в группе больных, свидетельствуя о запущенном каскаде ПОЛ-ОМБ и подавленной ферментативной антиоксидантной активности (таб.4).

В процессе 2-недельной терапии метформином, безусловно, отмечено улучшение биохимических показателей, однако это не сказалось на активности антиоксидантных ферментов (СОД, КАТ), в то же время имелись выраженные тенденции к снижению АДФГс, что свидетельствует об ограничении деструкции белка на начальных стадиях, и значимое снижение МДА, что также свидетельствует об ограничении ОМБ, и, следовательно, гликолизированых. Под влиянием метформина повышается общая антиоксидантная активность, возможно, за счёт глутатиона, однако, этого недостаточно, чтобы ограничить системное воспаление (табл.6)

Рис.1 Порочный круг СД



Корреляции Таблица 5

Динамика показателей ОС в процессе 2-х недельной
терапии метформинном

Показатель	До аварии	Через 2 года после аварии	p
Гипотенная нагрузка, мПа	0,30 (0,14-0,48)	2,41 (1,40-3,51)	0,001
Натягивающая СРО гПа, мВ	1,004 (1,150-1,381)	1,000 (1,175-1,222)	0,26
Давление кислорода (ДК)	0,018 (0,027-0,044)	0,016 (0,014-0,044)	0,69
Турбулентная нагрузка (ТК)	0,010 (0,001-0,017)	0,011 (0,011-0,013)	0,37
Максимальная деформация Г/МДА	0,043 (0,039-0,054)	0,037 (0,017-0,242)	0,91
ΔРФГ в (270 мс)	0,000 (-0,000-0,000)	0,001 (-0,007-0,001)	0,61
ΔРФГ в (270 мс)	0,001 (-0,002-0,003)	0,002 (-0,002-0,003)	0,54
ΔРФГ в (163 мс)	0,002 (0,001-0,006)	0,004 (-0,004-0,007)	0,43
ΔРФГ в (163 мс)	0,002 (0,002-0,003)	0,002 (-0,002-0,003)	0,94
Средняя деформация в течение 2 часов деформации	0,001 (0,000-0,002)	0,005 (0,004-0,021)	0,002
Среднеарифметическая скорость изменения СО ₂	0,04 (11,0-21,2)	0,04 (11,3-19,5)	0,86
Коэффициент скорости деформации (КАТ)	22,77 (16,0-27,4)	22,24 (16,3-30,5)	0,84
температура, °C	194 (119,0-199,7)	125,17 (114,15-216,5)	0,003

Доза метформина 1000-2000 мг (среднее 1,7 г)

Выводы:

- У пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и уровнем гликированного гемоглобина от 6,5 до 7,5% — значимо повышен уровень МДА, при этом имеет место статистически незначимое повышение интенсивности СРО и ОМБ, снижение активности СОД.
- Окислительно-модифицированные белки достоверно отражают биохимические нарушения, оцениваемые по продуктам ПОЛ.
- Длительное применение метформина статистически значимо уменьшает уровень МДА и АДФГ-с, вследствие чего повышается общая антиоксидантная активность.
- Применение метформина не привело к повышению уровня антиоксидантных ферментов (СОД и КАТ), незначительно возрос уровень спонтанных КДФГ индуцированных АДФГ и конъюгатов.
- Ограничение окислительного стресса метформинном заключается в снижении уровня ПОЛ, что недостаточно для эффективного предотвращения системного воспаления.

Table 1. Summary of the study

- [illegible]

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОЖИРЕНИЯ КАК ОСНОВНОГО ФАКТОРА РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2004-2011 гг.

Сметанина С.А., Суплотова Л.А.

ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России, г. Тюмень

Цель

Оценить распространенность ожирения среди населения Тюменской области по данным выборочных исследований и результатам официальной статистики Министерства здравоохранения РФ.

Результаты

В результате выборочных эпидемиологических исследований, проведенных в Тюменской области, ожирение диагностировано у 3,0% детей и подростков 9-18 лет и у 37% женщин в возрасте 18-55 лет.

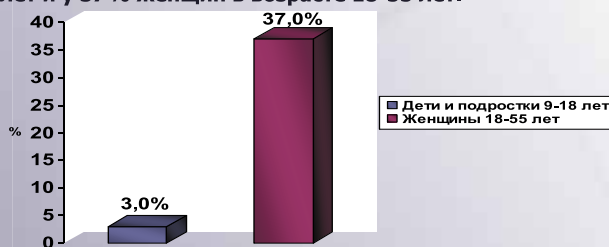


Рис.1. Частота ожирения среди населения Тюменской области по данным выборочных эпидемиологических исследований

По данным Минздрава РФ за 8-летний период среди взрослого населения в регионе регистрируется рост распространенности ожирения с 651,8 чел. на 100 тыс. в 2004 г. до 1302,1 человек на 100 тыс. населения в 2011 г.

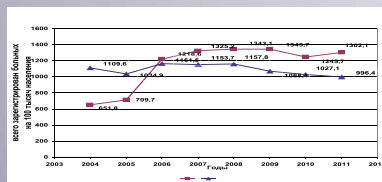


Рис.2. Динамика числа зарегистрированных больных ожирением среди взрослых и детей (0-14 лет) Тюменской области с 2004 по 2011гг. на 100 тыс. населения

Темп роста и темп прироста ожирения у взрослых в 2011 г. составили 104,5% и 2,7%, при этом максимальные темпы роста и прироста (171,7% и 71,7%) зарегистрированы в 2006 г.

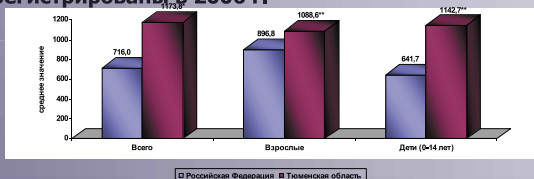


Рис.3. Средние значения показателей распространенности ожирения в РФ и в Тюменской области за 2004-2011 гг. на 100 тыс. населения (*-уровень значимости $p < 0,0001$, **-уровень значимости $p < 0,001$)

Выводы

В результате выборочных исследований, проведенных в Тюменской области в 2006-2008 гг., установлено, что распространенность ожирения у детей и подростков от 9 до 18 лет составляет 3,0%, а среди взрослых женской популяции в возрасте от 18 до 55 лет – 37%. По данным статистических материалов ««Общая заболеваемость всего населения России» за 8-летний период с 2004 по 2011 гг., как в Тюменской области, так и в Российской Федерации, среди населения происходит повышение распространенности ожирения на 199% и 184% соответственно.

Однако, несмотря на простую и экономически малозатратную диагностику ожирения, данное заболевание регистрируется не всегда, хотя является доказанным фактором риска сахарного диабета 2 типа.

Материалы и методы

В 2006-2008 гг. в Тюменской области проведены выборочные эпидемиологические исследования в популяции детей и подростков в возрасте от 9 до 18 лет ($n=1325$), а также женщин в возрасте от 18 до 55 лет ($n=606$) среди городского и сельского населения.

Для диагностики ожирения проведены измерения роста (в см) и массы тела (кг) с помощью ростомера и электронных весов с определением индекса массы тела (ИМТ) по формуле $\text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. При оценке ИМТ и верификации диагноза «Ожирение» у детей и подростков, а также у взрослых использовали классификацию ВОЗ (1997, 2007).

Проведен анализ показателей общей заболеваемости ожирением населения области в сравнении с данными РФ по результатам статистических материалов «Общая заболеваемость всего населения России» Министерства здравоохранения РФ за период 2004–2011 гг. Выполнен анализ динамического временного ряда, представленного показателями распространенности зарегистрированных больных ожирением среди всего населения на 100 тысяч человек с определением абсолютного прироста, темпа роста, темпа прироста и показателя наглядности.

В ходе анализа средних значений распространенности ожирения в Тюменской области по сравнению с данными Российской Федерации выявлены значимые различия: в регионе среднее значение распространенности ожирения составило 1088,6, а в РФ – 896,8 на 100 тыс. населения ($p < 0,001$).



Рис.4. Динамика уровня распространенности ожирения среди взрослого населения (старше 15 лет) в Российской Федерации и в Тюменской области за 2004-2011 гг.

Показатель наглядности демонстрирует повышение уровня распространенности ожирения среди взрослых за 8-летний период 2004-2011 гг., как и в Тюменском регионе (199%), так и в Российской Федерации (184%).



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»

Нарушения сна и углеводный обмен у больных ожирением

Струева Н.В.¹, Полуэктов М.Г.², Савельева Л.В.¹, Мельниченко Г.А.¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗРФ, Москва, Россия;

²ФГБУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», МЗРФ, Москва, Россия

За последние десятилетия во многих странах мира все более острой становится проблема нарушений сна, причем это совпадает с ростом заболеваемости ожирением. Большинство исследователей относят нарушения дыхания во сне обструктивного характера к самостоятельному фактору риска сердечно-сосудистых заболеваний, отмечая его потенциально важный вклад в развитие метаболического синдрома и сахарного диабета.

Цель исследования: оценить распространенность нарушений сна у больных ожирением и их влияние на углеводный обмен.

Материалы и методы: в исследование включено 132 больных ожирением (58 мужчин и 74 женщин). Средний возраст – 40 лет [31; 50], средняя масса тела – 118,5 кг [95,5; 131,0], ИМТ – 38,6 кг/м² [33,2; 42,1].

Критерии исключения: сахарный диабет, декомпенсированный гипотиреоз, тиреотоксикоз, эндогенный гиперкортицизм, гиперпролактинемия, беременность, лактация, тяжелая сердечно-сосудистая патология, клинически выраженная депрессия, злоупотребление алкоголем.

Для выявления нарушений сна использовалась анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, Эпвортская шкала сонливости, анкеты скрининга синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Для подтверждения диагноза проводилось ночное полисомнографическое исследование с оценкой результатов по критериям A.Rechtschaffen и A.Kales (1968). Оценка углеводного обмена проводилась с помощью стандартного перорального глюкозо-толерантного теста. Инсулинорезистентность оценивалась по базальным уровням инсулинемии и гликемии, малой модели гомеостаза с определением параметра HOMA IR. Исследования уровня экскреции свободной фракции кортизола в суточной моче, ночной и дневной порциях мочи методом хемилуминисценции с помощью автоматизированной системы «Vitos Eci», Белизбритания. При статистической обработке материалов использовали показатели описательной статистики. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде медианы (Me), где [25; 75] процентиля. Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты: по данным анкетирования пациентов с первичным ожирением (n=132), субъективные нарушения качества сна наблюдались у 72%, храп – 54%, повышенная сонливость в дневное время – 54%, высокий риск апноэ во сне – 50%, инсомнические расстройства – 45% больных.

У пациентов с инсомническими нарушениями отмечалось статистически значимое повышение уровня гликемии на 120 минуте ОГТТ по сравнению с пациентами без таковых (Me (n=22) 7,5 [6,4; 8,5] и Me (n=33) 6,4 [5,4; 6,8] соответственно, p=0,006) независимо от возраста, массы тела, индекса дыхательных расстройств (ИДР), сатурации в ночное время, показателей инсулина и HOMA IR. Получены положительные корреляции (p<0,05) в группе пациентов с синдромом инсомнии между уровнем постприандиальной гликемии и общим бодрствованием (r=0,55), отрицательные – с общим временем сна (r=-0,56).



	СОАС+ (n=32)	СОАС- (n=28)	p
Возраст (лет)	42 [33; 49]	39 [27; 50]	
ИМТ (кг/м ²)	40,5 [36,8; 42,5]	38,4 [33,6; 41,8]	
3-4 стадия сна (%)	9,0 [4,2; 13,8]	19,9 [14,8; 25,5]	p=0,000
REM-сон (%)	13,3 [7,6; 17,7]	19,4 [16,8; 23,0]	p=0,002
ИДР (эп. в час)	37,5 [15,0; 57,9]	2,0 [0,6; 3,1]	p=0,000
ИД (эп. в час)	37,8 [15,6; 54,7]	4,7 [1,8; 6,0]	p=0,000
Ср. сатурация (%)	91,3 [90,9; 94,0]	94,8 [94,0; 95,9]	p=0,000
Мин. сатурация (%)	75,6 [75,0; 83,0]	86,8 [86,0; 89,0]	p=0,000
Глюкоза 0 мин. (ммоль/л)	5,8 [5,4; 6,0]	5,6 [5,2; 5,9]	
Глюкоза 120 мин. (ммоль/л)	6,9 [5,7; 8,3]	6,5 [5,4; 6,7]	
Инсулин натощак (мкЕ/мл)	22,0 [15,9; 25,7]	16,0 [8,5; 19,5]	p=0,04
HOMA IR	5,5 [3,9; 6,0]	4,1 [2,3; 5,6]	
Св. кортизол в суточной моче (нмоль/сут.)	261,6 [151,8; 387,5]	244,1 [159,0; 272,0]	
Св. кортизол в дневной моче (нмоль/л)**	178,1 [106; 209]	158,0 [112,0; 182,0]	
Св. кортизол в ночной моче (нмоль/л)**	124,7 [49,5; 174,0]	59,8 [36,0; 83,1]	p=0,03

Дизайн исследования

Пациенты с ИМТ >30 кг/м²

Нарушения сна +/-

ОГТТ, ИРИ, HOMA IR, свободный кортизол

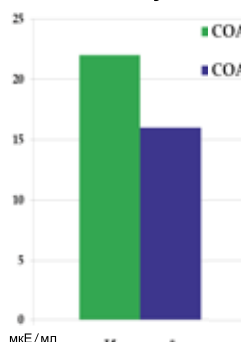
Полисомнография

СОАС +

СОАС -

По результатам полисомнографического исследования пациенты были разделены на 2 группы сопоставимые по возрасту и ИМТ. В первую группу вошли пациенты (32 человека), у которых был диагностирован СОАС с ИДР 5 и более эпизодов в час. Вторую группу (28 человек) составили пациенты без нарушений дыхания во сне. Нарушения углеводного обмена (НГН и/или НТГ) диагностированы у 23 человек, инсулинорезистентность (по индексу HOMA IR) отмечалась у 43 пациентов, различий между группами по уровню гликемии натощак и на 120 минуте ОГТТ получено не было. Средние показатели инсулина (p<0,05) и индекса HOMA IR были выше в группе пациентов с СОАС. Получены статистически значимая зависимость инсулинорезистентности (по индексу HOMA IR>2,7) от наличия СОАС («Хи-квадрат» (χ²) = 9,02; p = 0,002) и корреляции (p<0,05) между базальным инсулином, индексом HOMA IR и ИДР (r = 0,33; 0,37), индексом десатурации (r = 0,47; 0,45), экскрецией свободного кортизола в ночной моче (r = 0,41; 0,39), средней (r = -0,47; -0,47) и минимальной сатурацией в ночное время (r = -0,48; -0,47). Средний уровень свободной фракции кортизола в суточной моче и дневной порции мочи достоверно не отличался в обеих группах. Однако в группе пациентов с ожирением, осложненным СОАС, получено статистически значимое повышение свободного кортизола в ночной моче по сравнению с группой контроля (Me 124,7 [49,5; 174,0]; 59,8 [36,0; 83,1] нмоль/л соответственно, p<0,05).

Уровень базального инсулина



Экскреция свободного кортизола



*p<0,05

**с учетом пересчета на объем мочи

Выводы: У больных ожирением наиболее часто встречаются нарушения сна в форме синдрома обструктивного апноэ сна, который является, одним из факторов приводящих к изменению ритма секреции кортизола, гиперинсулиемии и снижению чувствительности тканей к инсулину, что является предиктором нарушений углеводного обмена.

Биологические препараты. Позиция Российской ассоциации эндокринологов

Общественная организация Российская ассоциация эндокринологов

Некоторые из сахароснижающих лекарственных средств (в том числе инсулин и аналоги глюкагоноподобного пептида-1) относятся к биологическим препаратам — группе медицинских продуктов биологического происхождения. В настоящем письме освещается официальная позиция Российской ассоциации эндокринологов в отношении проблемы лечения пациентов биологическими препаратами, которая до настоящего времени не находила должного отражения в законодательном регулировании обращения лекарственных средств на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: Российская ассоциация эндокринологов; биологические препараты; инсулин; эффективность; биоэквивалентность

Biopharmaceuticals. Official position of Russian Association of Endocrinologists

Russian Association of Endocrinologists

Some of the glucose-lowering drugs are biopharmaceuticals. This letter states the official position of the Russian Association of Endocrinologists about the treatment with biopharmaceuticals of patients with endocrine disorders. This topic has not yet been adequately reflected in the legal regulation of the drug market in the Russian Federation.

Keywords: Russian Association of Endocrinologists; biopharmaceuticals; insulin; bioequivalence

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-830>

Министерством здравоохранения РФ 06 мая 2013 г. был официально опубликован проект Федерального закона «О внесении изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1. части второй Налогового кодекса Российской Федерации. В данном законопроекте помимо прочих важных введений был сделан решающий шаг в отношении разрешения большого объема вопросов по применению биологических и биотехнологических лекарственных средств.

К сожалению, до настоящего времени проблема терапии пациентов биологическими препаратами не находила должного отражения в законодательном регулировании обращения лекарственных средств на территории Российской Федерации. Отсутствовали определения биологических препаратов; их копий в виде биоаналогов; не хватало четких критериев, позволявших определить возможность назначения одного биологического препарата взамен другого, особенно в случае хронической или даже пожизненной терапии.

Для биологических лекарственных средств эти проблемы в законодательстве были особенно существенны, поскольку эти препараты вводятся преимущественно парентерально, а сфера их применения затрагивает многие тяжелые хронические заболевания, среди которых такое распространенное и социально значимое заболевание как сахарный диабет

Биологические препараты производятся с помощью живых клеток или организмов и являются сложными молекулами или макромолекулярными комплексами с высокой молекулярной массой. Для действующих веществ многих биопрепаратов описание их полной структуры до сих пор остается трудноразрешимой задачей. Поэтому большое значение имеет выбранная производителем си-

стема экспрессии рекомбинантной ДНК (например, бактерии или дрожжи) и система обеспечения постоянства качества каждой серии произведенного биопрепарата (в частности, инсулина). Это особенно актуально в связи с тем, что биологическим системам присуща функциональная и структурная изменчивость, поэтому любые произведенные биологические препараты демонстрируют в той или иной степени выраженную вариабельность — микрогетерогенность, даже в пределах разных серий одного препарата.

Так, учитывая данный фактор, в рамках производства человеческого инсулина на разных заводах одного производителя в обязательном порядке осуществляется сравнительная оценка различных серий каждого препарата между собой. Аналогичная процедура обязательно проводится и в случае улучшения технологического процесса или замены вспомогательных веществ при производстве инсулина.

До 2010 г. в Российской Федерации существовала возможность регистрации копий препаратов биологического происхождения, т.н. биоаналогов, только на основании их качественного анализа, без проведения принятых в международной практике и рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения сравнительных клинических исследований с участием пациентов. К сожалению, до сих пор многие биоаналоги регистрируются только на основании результатов исследований фармакодинамики на ограниченном числе здоровых добровольцев, что приводит к отсутствию данных по иммунологической безопасности биоаналогов, а также к отсутствию сведений о последствиях смены биологической терапии у пациентов.

На практике ситуация замены одного инсулина другим у больных сахарным диабетом в значительной степени определяется наличием препарата в данный момент в ле-

чебном учреждении. В этой связи важно подчеркнуть, что смена биологического препарата может спровоцировать иммунологическую реакцию со стороны организма пациента, а в случае отсроченного и длительного эффекта ее проявления препятствует возможности определения того, каким именно из примененных биологических препаратов обусловлена выявленная, нередко очень тяжелая, нежелательная реакция. Также необходимо отметить, что в настоящее время врачи мало осведомлены об особенностях применения биологических препаратов, поэтому факт взаимосвязи снижения эффективности инсулинотерапии со сменой препарата часто не оценивается должным образом, а, следовательно, не осуществляется проведение необходимой иммунологической диагностики.

Кроме того, необходимо отметить, что до сих пор однозначно не решен вопрос с присвоением Всемирной организацией здравоохранения оригинальным биопрепаратам и их копиям идентичных международных непатентованных наименований. В основе разногласий лежат, во-первых, различия в способах производства биопрепаратов, а, значит, их структура и свойства, и, во-вторых, технологический прогресс в фармацевтической промышленности, ведущий к тому, что исходный биопрепарат и его копия с течением времени все больше расходятся в отношении состава примесей и вспомогательных веществ. Потенциально это может привести к значимым различиям в эффективности препаратов, а также их иммуногенности.

Российское законодательство пока только делает первые шаги в отношении регулирования биологических препаратов. Введение отдельного регулирования обращения биопрепаратов, установление комплексных требований к определению их эффективности и безопасности по каждому показанию, осуществление специальных мер по фармаконадзору, особенно в отношении отслеживания их иммуногенности в долгосрочном периоде, формирование базы данных по безопасности уже обращающихся и вновь регистрируемых биопрепаратов — на наш взгляд, только такой подход может служить основой для принятия решения о возможности применения тех или иных биологических препаратов в Российской Федерации, и в особенности, в отношении их взаимозаменяемости.

В целом, можно утверждать, что замена одного биологического препарата другим без клинической необходимости нежелательна и противоречит основным принципам охраны здоровья, заложенным в ст. 4 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а именно, о гарантиях прав граждан в сфере охраны здоровья и приоритете интересов пациента при оказании медицинской помощи.

Дедов Иван Иванович — академик РАН и РАМН, директор ФГБУ Эндокринологический научный центр, главный специалист — эндокринолог МЗ РФ, Президент ОО Российская ассоциация эндокринологов

Москва

Шестакова Марина Владимировна — член-корр. РАМН, директор Института диабета ФГБУ Эндокринологический научный центр

Москва

Мельниченко Галина Афанасьевна — академик РАМН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ Эндокринологический научный центр

Москва

Аметов Александр Сергеевич — проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования

Москва

Анциферов Михаил Борисович — проф., главный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы, главный врач городского эндокринологического диспансера

Москва

Бирюкова Елена Валерьевна — проф. кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова

Москва

Валеева Фарида Вадутровна — проф. кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет

Казань

Викулова Ольга Константиновна — к.м.н., в.н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа ФГБУ Эндокринологический научный центр

Москва

Галстян Гагик Радикович — проф., зав. отделением диабетической стопы ФГБУ Эндокринологический научный центр

Москва

Демидова Татьяна Юльевна — проф. кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования

Москва

Догадин Сергей Анатольевич — проф. кафедры внутренних болезней №2 с курсом последипломного обучения ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф.Войно-Ясенецкого, зав. эндокринологическим центром Краевой клинической больницы, гл. эндокринолог МЗ Красноярского края

Красноярск

Зилов Алексей Вадимович — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Москва

Майоров Александр Юрьевич — д.м.н., зав. отделением программного обучения и лечения ФГБУ Эндокринологический научный центр

Москва

Мкртумян Ашот Мусаилович — проф. зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова

Москва

Халимов Юрий Шовкатович — проф., главный терапевт Министерства обороны РФ, зав. кафедрой военной полевой терапии ФГК ВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, гл. внештатный эндокринолог г. Санкт-Петербург

Санкт-Петербург

Памяти Гарри Кина (3.09.1925–5.04.2013)

Зураева З.Т., Викулова О.К.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Гарри Кин является одним из выдающихся представителей плеяды ученых-клиницистов, инновационные исследования которого стали вехами в диагностике, профилактике осложнений и лечении сахарного диабета, позволившими повысить качество и продолжительность жизни миллионов людей во всем мире.

Ключевые слова: Гарри Кин; некролог; сахарный диабет

In Memoriam: Harry Keen (3.09.1925–5.04.2013)

Zuraeva Z.T., Vikulova O.K.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

We remember Harry Keene. He was one of the outstanding representatives of the world scientific community. His innovative research were landmarks in the diagnosis, prevention and treatment of complications of diabetes.

Key words: Harry Keene; obituary; diabetes mellitus

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-831>



цинском корпусе Гарри Кин начал работать под руководством George Pickering, во многом предопределившем его профессиональные интересы. Занимаясь изучением артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, молодой Кин стал сотрудничать с известным доктором R.D. Lawrence в King's College Hospital в Лондоне, — одним из организаторов Британской Диабетической Ассоциации. В течение 7 лет (1953–1960 гг.) под его руководством он занимался изучением диабета и его осложнений. После окончания обучения в Национальном Институте здоровья в Соединенных Штатах Америки (1961 г.), Кин работал в больнице Гая в Лондоне в должности старшего лектора.

Вклад Гарри Кина в исследование сахарного диабета столь многочисленен, что его невозможно описать в нескольких словах. Одним из главных достижений Кина стал проект Bedford Survey, который он возглавил в 1962 г. совместно с John Butterfield и Clive Sharp. Целью данного исследования стало изучение распространенности сахарного диабета. Результаты орального глюкозотолерантного теста (в то время использовали 50 г безводной глюкозы) у пациентов с глюкозурией в случайной выборке показали, что у многих людей с глюкозурией отсутствует сахарный диабет, в то время как у части исследуемых с диабетом не было глюкозурии. Таким образом было доказано, что исследование мочи не может быть использовано с целью верификации диагноза сахарного диабета. Кроме того, у значительного числа исследуемых было диагностировано повышение концентрации глюкозы крови, не укладывавшееся в рамки установленных критериев диагностики сахарного диабета. Такое состояние Гарри Кин и его коллеги охарактеризовали как погранич-

Гарри Кин родился в 1925 году в Лондоне. С раннего возраста он мечтал заниматься медициной. После службы в Королевском армейском меди-

ный диабет (предиабет) или нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ). В эпидемиологическом исследовании Whitehall Survey была продемонстрирована высокая сопряженность нарушений углеводного обмена по типу НТГ и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Основной областью научной и клинической деятельности Гарри Кина было исследование осложнений сахарного диабета.

В 1960-х, вдохновленный техникой радиоиммунологических методов исследования инсулина, Гарри Кин совместно с Costis Chlouverarkis внедрили данный лабораторный метод для идентификации минимальных концентраций белка в моче больных сахарным диабетом. Исследование микроальбуминурии в настоящее время признано золотым стандартом доклинической диагностики диабетического повреждения почек.

В 1975 г. вышел в свет труд (Keen H, Jarrett RJ (eds) *Complications of diabetes*, переизданный в 1982 г.), посвященный осложнениям сахарного диабета. В 1970-х возникали диспуты, являются ли эти изменения следствием диабетического процесса (гипергликемии) или протекают параллельно с ним. Гарри Кин справедливо рассуждал, что проверить данную теорию возможно только в условиях хорошего гликемического контроля (длительная нормогликемия).

Пожалуй, главным достижением его научной деятельности стало участие в 1978 г. в разработке нового метода инсулинотерапии. Основываясь на исследованиях Gérard Slama и George Tchobroutsky (1974 г.), использовавших внутривенную инфузию инсулина для улучшения гликемического контроля, и результатах работы John Parsons, применявшего портативную помпу для введения гормона парашитовидных желез при гипопарати-

реозидизме у крыс, Гарри Кин совместно с John Pickup впервые разработал и инициировал метод непрерывной подкожной инфузии инсулина (CSII). Помповая инсулинотерапия в настоящее время стала инновационным методом лечения, который позволил добиться строгого гликемического контроля у больных сахарным диабетом и снижения рисков осложнений.

В начале 1980-х Гарри Кин и его коллеги впервые провели уникальные клинические испытания рекомбинантного инсулина, созданного методом генно-инженерной технологии.

В числе важных успехов социальной деятельности Гарри Кина было участие в создании Декларации Св. Винсента, определившей основные стратегические и тактические вопросы скрининга сахарного диабета и его осложнений, цели лечения. Основные положения данной декларации легли в основу многих регламентирующих документов, в том числе резолюции ООН по Диабету 2006 г.

В 1991 г. Гарри Кин был избран почетным президентом Международной Федерации Диабета (IFD). В 1998 г. награжден званием командора ордена Британской Империи и стал первым лауреатом премии Гельмута Менерта (Hellmut Mehnert) Организации Объединенных Наций/ЮНЕСКО в области профилактики диабета и его осложнений.

Гарри Кину принадлежат такие остроумные изречения, как «пациент – сотрудник, но не жертва», вошедшие в историю под именем «кинизмов».

Профессор Гарри Кин, доктор наук, умер 5 апреля 2013 в возрасте 87 лет. Его жизнь была наполнена смелыми изысканиями и яркими, вошедшими в историю, научными победами.

Зураева Замира Тамразовна
Викулова Ольга Константиновна

клинический ординатор, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
к.м.н., в.н.с. отделения диабетической нефропатии и гемодиализа,
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: olga-vikulova-1973@yandex.ru

Требования к рукописям

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. **Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. **Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 6000 слов, включая пробелы. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 6000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» - «Просмотреть свойства документа» - «Статистика»). В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. **Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

1.3. **Файл с текстом статьи**, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

1.3.1. **Русскоязычная аннотация**

- **Название статьи.**
- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.)
- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения необходимо в скобках указать ФИО руководителя учреждения и его должность. Если в написании руко-

писи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме не должен превышать 250 слов (для коротких сообщений, новостей, некрологов, редакторских заметок – не более 150 слов).
- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова - от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

1.3.2. **Англоязычная аннотация**

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию
- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом, или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).
- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
- **Key words.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США - Medical Subject Headings (MeSH).

1.3.3. **Полный текст** (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного

текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материалы и методы (пациенты и методы), результаты, выводы, обсуждение (дискуссия).

1.3.4. **Дополнительная информация** (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.
- **Информация о спонсорстве.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
- **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся её авторами.

1.3.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти на сайте журнала в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них:

- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах — до 60 источников;
- В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.
- В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены

ВСЕ АВТОРЫ. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «и др.» или "et al.". Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.

- **Формат пристатейных списков литературы** должен соответствовать требованиям и стандартам MedLine (U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]), что обеспечит в дальнейшем индексирование статьи в международных базах данных (см. раздел «Оформление библиографии»). При ссылке на журнальные статьи (наиболее частый источник информации для цитирования) следует придерживаться шаблона:

Автор АА, Соавтор ББ. Название статьи. Название журнала. Год;Том(Номер):стр-стр.

- Следует обратить внимание на то, что после инициал авторов не следует ставить точки. Название статьи и журнала не следует разделять знаком «//». Для описания даты выхода, тома, номера журнала и страниц, на которых опубликована статья, следует использовать сокращенный формат записи. Пример:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. NEJM. 2002 Jul 25;347(4):284-287.

Дедов ИИ, Шестакова МВ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Сахарный диабет. 2010;(3):17–22.

2. **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.
3. **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

4. **Рисунки** должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключение работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.
5. **Изображения** (НЕ графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие рисованные иллюстрации) необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. К изображениям относятся снимки, полученные в ходе визуализирующих методов исследования, фотографии, скриншоты экранов и др. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).
6. **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, её расположения, номера протокола и даты заседания комитета).
7. **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

РУКОПИСИ для публикации следует подавать ЧЕРЕЗ САЙТ.

<http://dmjournal.ru/>

<http://dia.endojournals.ru/>

Редакция журнала "Сахарный диабет"

Тел./факс: +7 (499) 124-62-03

Адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм.Ульянова, 11

e-mail: librSD@mail.ru