

Научно-практический медицинский журнал

# Сахарный диабет

## *Diabetes mellitus*



[www.DMjournal.ru](http://www.DMjournal.ru)

# 3'2014

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

ФГБУ Эндокринологический научный  
центр Минздрава России  
ОО Российская ассоциация  
эндокринологов

**«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:**

Научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал  
Выходит 4 раза в год  
Основан в 1998 году

**ИНДЕКСАЦИЯ:**

РИНЦ  
SCOPUS  
Ulrich's Periodicals Directory  
Google Scholar  
WorldCat  
SocioNet  
Cyberleninka

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ **1,184**

**КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

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

**ИЗДАТЕЛЬСТВО:**

ООО "УП ПРИНТ"  
**Адрес:** 129626, Москва,  
3-я Мытищинская ул., 16  
**Телефон:** 8 (495) 980-9230  
**E-mail:** up@up-print.ru  
**WEB:** www.up-print.ru  
**По вопросам размещения рекламы:**  
Батеха М.Н. marina@up-print.ru

**ПОДПИСКА:**

По каталогу «Роспечать»  
в любом отделении Почты России  
**20795** – подписной индекс

**ПЕРЕВОД на английский при участии:**

ООО "Эко-Вектор"  
**Адрес:** 191186, Санкт-Петербург,  
Аптекарский переулок, д.3,  
Литера А, пом. 1Н.  
**Телефон:** 8 (812) 648-83-66  
**E-mail:** info@eco-vector.com

# Сахарный диабет

**3(64) Июль-сентябрь 2014**

## ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ**

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

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

АКМАЕВ И.Х., д.б.н., академик РАН (Москва, Россия)  
АЛЕКСАНДРОВ А.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
БАРАНОВ А.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)  
ГАЛСТЯН Г.Р., д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ГУСЕВ Е.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)  
КАРПОВ Ю.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
КАРПОВ Р.С., д.м.н., профессор, академик РАН (Томск, Россия)  
КУРАЕВА Т.Л., д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ЛИПАТОВ Д.В., д.м.н. (Москва, Россия)  
МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)  
МКРТУМЯН А.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
МУХИН Н.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)  
НИКИТИН Ю.П., д.м.н., академик РАН (Новосибирск, Россия)  
НОСИКОВ В.В., д.б.н., профессор (Москва, Россия)  
ПАЛЬЦЕВ М.А., д.м.н., академик РАН (Москва, Россия)  
ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)  
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
СТАРОСТИНА Е.Г., д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
СУНЦОВ Ю.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
ФИЛИППОВ Ю.И., науч. сотр. (Москва, Россия)  
ХАИТОВ Р.М., д.м.н., академик РАН (Москва, Россия)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

Абусуев С.А., д.м.н., профессор, академик МАН (Махачкала, Россия)  
Алексеев Л.П., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)  
Аметов А.С., д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
Бабичев В.Н., д.б.н., профессор (Москва, Россия)  
Берштейн Л.Г., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
Бондарь И.А., д.м.н., профессор (Новосибирск, Россия)  
Валеева Ф.В., д.м.н., профессор (Казань, Россия)  
Ваюта Н.П., к.м.н., доцент (Петрозаводск, Россия)  
Вербовая Н.И., д.м.н., профессор (Самара, Россия)  
Воробьев С.В., д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону, Россия)  
Ворохобина Н.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
Догадин С.А., д.м.н., профессор (Красноярск, Россия)  
Дубинина И.И., д.м.н., профессор (Рязань, Россия)  
Залевская А.Г., к.м.н., доцент (Санкт-Петербург, Россия)  
Кандрор В.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)  
Климонтов В.В., д.м.н., доцент (Новосибирск, Россия)  
Мохорт Т.В., д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)  
Нелаева А.А., д.м.н., профессор (Тюмень, Россия)  
Панков Ю.А., д.б.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)  
Родионова Т.И., д.м.н., профессор (Саратов, Россия)  
Суплотова Л.А., д.м.н., профессор (Тюмень, Россия)  
Battellino Tadej, MD, PhD (Любляна, Словения)  
Levit Shmuel (Boris), M.D., PhD (Хадера, Израиль)  
Rasa Ingvars, MD, Lecturer (Рига, Латвия)

## FOUNDERS

Endocrinology Research Centre  
(Moscow, Russian Federation)  
Russian Association of Endocrinologists

## INDEXATION

Russian Science Citation Index (RSCI)  
SCOPUS  
Ulrich's Periodicals Directory  
Google Scholar  
WorldCat  
SocioNet  
Cyberleninka

Impact-Factor RSCI

**1,184**

## EDITORIAL CONTACT

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

**E-mail:** dia@endojournals.ru

**WEB:** www.endojournals.ru  
www.DMjournal.ru

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

**Fax:** +7 (499)124-6203

## PUBLISHER

LLC "UP PRINT"

**Address:** 16, 3rd Mytischinskaya str.,  
Moscow, Russia, 129626

**Phone:** +7 (495) 980-9230

**E-mail:** up@up-print.ru

**WEB:** www.up-print.ru

**Advertisement contact:**

Batekha Marina marina@up-print.ru

## SUBSCRIPTION

Open Access for all users on WEB-site  
Print version should be subscribe via  
"Russian Post" service with index **20795**

## TRANSLATION to English support by:

LLC "ECO-Vector"

**Address:** 1N, 3-litera A,  
Aptekarskiy pereulok,  
Saint-Petersburg, 191186

**Phone:** +7 (812) 648-83-66

**E-mail:** info@eco-vector.com

# Diabetes Mellitus

**Volume 17 Issue 3 2014**

## QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

### EDITOR-in-CHEIF

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

### DEPUTY EDITOR-in-CHEIF

SHESTAKOVA M.V., MD, PhD, Professor, Corresponding member of RAS\* (Moscow, Russia)

### SCIENCE EDITOR

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

### MANAGING EDITOR

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

### EDITORIAL COUNCIL

AKMAEV I.Kh., Doctor in Biology, Member of RAS\* (Moscow, Russia)

ALEKSANDROV A.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

KHAITOV P.M., MD, PhD, Member of RAS\* (Moscow, Russia)

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

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

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

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

MUKHIN N.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS\* (Moscow, Russia)

NIKITIN Yu.P., MD, PhD, Member of RAS\* (Novosibirsk, Russia)

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

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

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

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

PHILIPPOV Yu.I., MD, Assistant Researcher (Moscow, Russia)

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

SUNTSOV Yu.I., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

### EDITORIAL BOARD

Abusuev S.A., MD, PhD, Professor (Makhachkala, Russia)

Alekseev L.P., MD, PhD, Prof. Corresponding Member of RAS\* (Moscow, Russia)

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

Babichev V.N., Doctor in Biology, Professor (Moscow, Russia)

Battelino Tadej, MD, PhD (Ljubljana, Slovenia)

Berstein L.G., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)

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

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

Dubinina I.I., MD, PhD, Professor (Ryazan, Russia)

Kandror V.I., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Klimontov V.V., MD, PhD, Associate Professor (Novosibirsk, Russia)

Levit Shmuel (Boris), M.D., PhD (Hadera, Israel)

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

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

Pankov Yu.A., Doctor in Biology, Professor, Member of RAS\* (Moscow, Russia)

Rasa Ingvars, MD, Lecturer (Riga, Latvia)

Rodionova T.I., MD, PhD, Professor (Saratov, Russia)

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

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

Vayuta N.P., MD, PhD, Associate Professor (Petrozavodsk, Russia)

Verbovaya N.I., MD, PhD, Professor (Samara, Russia)

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

Vorokhobina N.V., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)

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

**Эпидемиология****Epidemiology**

**Калашникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А.**  
Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы

5

**Kalashnikova M.F., Suntsov Y.I., Belousov D.Y., Kantemirova M.A.**  
Analysis of epidemiological indices of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Moscow

**Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рымар О.Д.**  
Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа

17

**Mustafina S.V., Simonova G.I., Rymar O.D.**  
Comparative characteristics of diabetes risk scores

**Генетика****Genetics**

**Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Викулова О.К., Носиков В.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В.**  
Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов NOS3, APOB, KCNJ11, TCF7L2

23

**Zheleznyakova A.V., Lebedeva N.O., Vikulova O.K., Nosikov V.V., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V.**  
Risk of chronic kidney disease in type 2 diabetes determined by polymorphisms in NOS3, APOB, KCNJ11, TCF7L2 genes as compound effect of risk genotypes combination

**Вопросы патогенеза****Pathogenesis**

**Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Шестакова М.В., Браилова Н.В., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Исайкина О.Ю., Покровская М.С., Шарашкина Н.В., Бойцов С.А.**  
Длина теломер и состояние сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

31

**Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Shestakova M.V., Brailova N.V., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Isaykina O.Y., Pokrovskaya M.S., Sharashkina N.V., Boytsov S.A.**  
Telomere length and vascular wall in patients with type 2 diabetes mellitus

**Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Шукина А.А.**  
Повреждение подоцитов при сахарном диабете

39

**Bobkova I.N., Shestakova M.V., Shchukina A.A.**  
Podocyte injury in diabetes mellitus

**Литвинова Л.С., Василенко М.А., Затолокин П.А., Аксенова Н.Н., Фаттахов Н.С., Вайсбейн И.З., Миролюк Н.И., Кириенкова Е.В.**  
Роль адипокинов в регуляции метаболических процессов при коррекции ожирения

51

**Litvinova L.S., Vasilenko M.A., Zatolokin P.A., Aksenova N.N., Fattakhov N.S., Vaysbeyn I.Z., Mironyuk N.I., Kirienkova E.V.**  
Adipokines in metabolic processes regulating during obesity treatment

**Обучение и психосоциальные аспекты****Education and Psychosocial aspect**

**Мотовилин О.Г., Шишкова Ю.А., Суркова Е.В.**  
Рациональный и эмоциональный компоненты отношения к болезни пациентов с сахарным диабетом 1 типа: взаимосвязь с психологическим благополучием

60

**Motovilin O.G., Shishkova Yu.A., Surkova E.V.**  
Rational and emotional components of attitude to the disease in patients with type 1 diabetes: relationship with psychological well-being

**Диагностика, контроль и лечение****Diagnosis, Control, Treatment**

**Буденная И.Ю., Глинкина И.В., Зилов А.В., Махов В.М., Мельниченко Г.А.**  
Эффективность итотрида в терапии нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом 1 типа с автономной нейропатией

70

**Budennaya I.Yu., Glinkina I.V., Zilov A.V., Makhov V.M., Melnichenko G.A.**  
Itopride hydrochloride efficacy in the management of delayed gastric emptying in type 1 diabetes mellitus patients in the presence of autonomic neuropathy

**Детская диабетология****Diabetes Mellitus in Children**

**Барычева Л.Ю., Эрдни-Горяева Н.А., Александрович Г.А.**  
Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов и маркеры апоптоза при сахарном диабете 1 типа у детей

77

**Barycheva L.Yu., Erdni-Goryaeva N.E., Aleksandrovich G.A.**  
Neutrophil granulocyte functional status and expression of apoptosis markers in children with type 1 diabetes

**Титович Е.В., Кураева Т.Л., Иванова О.Н., Степанова С.М., Петеркова В.А., Дедов И.И.**  
Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных (проспективное 16-летнее наблюдение). Акцент на будущее

83

**Titovich E.V., Kuraeva T.L., Ivanova O.N., Stepanova S.M., Peterkova V.A., Dedov I.I.**  
The Prediction of Type 1 Diabetes in discordant and concordant families: 16 years of follow-up. Focus on the future

**Кардиология****Cardiology**

**Холматова К.К., Дворяшина И.В., Фомкина И.А., Супрядкина Т.В.**  
Прогностическое значение содержания адипоцитоклинов у пациентов с инфарктом миокарда и различными вариантами нарушений углеводного обмена

90

**Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V., Fomkina I.A., Supryadkina T.V.**  
Prognostic value of adipokines in patients with myocardial infarction and glucose metabolism disorders

**Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р., Андреевская М.В., Богиева Р.М., Погорелова О.А., Болотина М.Г., Балахонова Т.В., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А.**

Эластические свойства сосудов, показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

96

**Oskola E.V., Shubina A.T., Zairova A.R., Andreevskaya M.V., Bogieva R.M., Pogorelova O.A., Bolotina M.G., Balahonova T.V., Rogoza A.N., Karpov Yu.A.**

Arterial stiffness, renal function and renal blood flow in patients with coronary artery disease, arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus

**Синдром диабетической стопы****Diabetic Foot**

**Удовиченко О.В., Берсенева Е.А.**  
Эффективность амбулаторного лечения синдрома диабетической стопы в повседневной практике кабинета «Диабетическая стопа»: когортное исследование

107

**Udovichenko O.V., Berseneva E.A.**  
Efficacy of routine diabetic foot treatments at an outpatient clinic: a cohort study

**Зайцева Е.Л., Доронина Л.П., Молчков Р.В., Воронкова И.А., Митиш В.А., Токмакова А.Ю.**  
Влияние терапии отрицательным давлением на репаративные процессы в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы

113

**Zaytseva E.L., Doronina L.P., Molchkov R.V., Voronkova I.A., Mitish V.A., Tokmakova A.Yu.**  
Effect of negative pressure therapy on repair of soft tissues of the lower extremities in patients with neuropathic and neuroischaemic forms of diabetic foot syndrome

**Офтальмология****Ophthalmology**

**Демидова Т.Ю., Трахтенберг Ю.А.**  
Современные возможности терапии диабетической ретинопатии

122

**Demidova T.Y., Trakhtenberg Y.A.**  
Current approaches to the management of diabetic retinopathy

**Новости****News**

**Галстян Г.Р.**  
Национальный экспертный совет по сахарному диабету: нерешенные проблемы и новые возможности терапии сахарного диабета

129

**Galstyan G.R.**  
National advisory board on diabetes mellitus: unsolved issues and new opportunities for diabetes treatment

**Юбилей****Jubilee**

**Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Трухина Л.В., Тельнова М.Э., Левитская З.И.**  
К 80-летию профессора М.И. Балаболкина

134

**Nedosugova L.V., Petunina N.A., Trukhina L.V., Tel'nova M.E., Levitskaya Z.I.**  
On the 80th anniversary of Professor M.I. Balabolkin

# VII

# ВСЕРОССИЙСКИЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

# 25-28

февраля 2015 г., Москва

ОРГАНИЗАТОРЫ:



Министерство  
здравоохранения  
Российской Федерации



Общественная Организация  
«Российская ассоциация  
эндокринологов»

ЭНЦ

ФГБУ «Эндокринологический  
научный центр»  
Минздрава России

## ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА:

1. Эпидемиология и государственные регистры сахарного диабета и его осложнений.
2. Молекулярно-генетические технологии как основа персонализированной диабетологии.
3. Фундаментальная диабетология: патогенез сахарного диабета и его осложнений, клеточные технологии в диабетологии.
4. Современные алгоритмы лечения сахарного диабета.
5. Вопросы диагностики и междисциплинарные подходы в лечении осложнений сахарного диабета:
  - 5.1. диабетическая ретинопатия;
  - 5.2. диабетическая нефропатия;
  - 5.3. артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые осложнения;
  - 5.4. диабетическая нейропатия;
  - 5.5. синдром диабетической стопы;
  - 5.6. острые осложнения сахарного диабета.
6. Сахарный диабет у детей и подростков.
7. Помповая инсулинотерапия, непрерывное мониторирование гликемии.
8. Ожирение и метаболический синдром. Профилактика сахарного диабета и его осложнений.
9. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет.
10. Программы обучения больных сахарным диабетом. Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом.
11. Сочетанная эндокринная патология и особенности соматических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом.
12. Нарушения кальций-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом.
13. Сахарный диабет и онкология.
14. Редкие формы сахарного диабета.
15. Вопросы модернизации и оптимизации диабетологической службы в Российской Федерации. Пути повышения качества оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.



ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:

## WWW.RUSEENDO.COM

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Здание Российской академии наук. Москва, Ленинский пр-т, 32А

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОРГКОМИТЕТА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России,  
научно-организационный отдел:

тел.: (499) 129-01-24, тел./факс: (499) 126-33-06  
org@endocrincentr.ru, post@endocrincentr.ru

WWW.ENDOCRINCENTR.RU

В научной программе Конгресса выделен день - 28 февраля 2015 года – для проведения научно-практического форума «Междисциплинарные проблемы онкоэндокринологии».

### КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ ФОРУМА:

- Высокодифференцированный рак щитовидной железы
- Медулярный рак щитовидной железы
- Опухоли околощитовидных желез. Гиперпаратиреоз
- Инциденталомы надпочечников
- Кортикостерома. Синдром Кушинга (гиперкортицизма)
- Аденокортикальный рак
- Инсулинома. Нейроэндокринные опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны (карциноидные опухоли)
- Синдромы множественных эндокринных неоплазий

# Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы

Калашникова М.Ф.<sup>1</sup>, Сунцов Ю.И.<sup>2</sup>, Белоусов Д.Ю.<sup>3</sup>, Кантемирова М.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва  
(ректор – член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

<sup>2</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва  
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

<sup>3</sup>ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

Сахарный диабет (СД) – заболевание, которое представляет глобальную медицинскую проблему. При планировании и организации оказания специализированной медицинской помощи больным СД 2 типа (СД2) необходимо проведение углубленного анализа эпидемиологической ситуации.

**Цель.** Оценка основных эпидемиологических показателей СД2 в условиях «реальной клинической практики» на основании информационной базы данных Государственного регистра больных сахарным диабетом.

**Материалы и методы.** Эпидемиологический анализ проведен по двум административным округам города Москвы, в которых к 2011 г. по обращаемости за 12 лет было зарегистрировано 48 978 взрослых больных в возрасте от 18 лет и старше (сплошная выборка) с диагнозом СД2. Используются методы клинической, аналитической и статистической эпидемиологии с элементами описательного эпидемиологического исследования.

**Результаты.** Распространенность СД2 составила 1590 на 100 тыс. населения, наибольшее количество больных выявлено в возрастных группах 60–64 лет и 70–74 лет, около 80% пациентов были старше 55 лет. Заболеваемость СД2 составила 138,72 на 100 тыс. населения, причем в 1,89 раз выше среди женщин. Летальность взрослых больных СД2 составила 0,83%, большая часть среди мужчин всех возрастов. На долю сердечно-сосудистых заболеваний приходилось большинство зарегистрированных случаев летальных исходов (34,4%). Средняя продолжительность жизни составила 75,24±0,45 лет, у женщин – на 6 лет больше, чем у мужчин. Средняя длительность заболевания – 10,04±0,34 лет. Стационарное лечение прошли 0,4% пациентов, средняя длительность пребывания в стационаре – 17–18 дней. Суммарное число дней нетрудоспособности составило в среднем 307,33±30,13 (80% пациентов были старше 55 лет). В исследуемой группе средний уровень  $HbA_{1c} < 7\%$  наблюдался у 56,6% пациентов. Распространенность выявленных хронических осложнений оказалась значительно ниже по сравнению с аналогичными показателями, полученными в контрольных эпидемиологических исследованиях.

**Заключение.** Проведенный эпидемиологический анализ выявил ряд особенностей и закономерностей в зависимости от половозрастных показателей. Для предотвращения и снижения частоты развития хронических осложнений СД необходимо реформирование системы здравоохранения РФ и выделение дополнительных финансовых средств, направленное на организацию повсеместного скрининга по раннему выявлению осложнений СД и проведению своевременного лечения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; эпидемиология; распространенность; заболеваемость; смертность; Москва; реальная клиническая практика; регистр; продолжительность жизни; осложнения

## Analysis of epidemiological indices of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Moscow

Kalashnikova M.F.<sup>1</sup>, Suntsov Y.I.<sup>2</sup>, Belousov D.Y.<sup>3</sup>, Kantemirova M.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>LLC Center of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Moscow, Russian Federation

Diabetes mellitus is a disease that presents a global medical problem. It is necessary to implement an in-depth analysis of the epidemiological situation of type 2 diabetes mellitus for planning and organizing specialized medical help to patients with type 2 diabetes mellitus.

**Aim.** To rate the basic epidemiological indices of type 2 diabetes mellitus in actual clinical practice using the informational database of national registry of diabetic patients.

**Materials and methods.** Epidemiological analyses were performed in two administrative districts of Moscow. From 1999 to 2011 48978 adult patients with type 2 diabetes mellitus who were aged 18 years and older were registered. We used methods of clinical, analytical and statistical epidemiology with elements of descriptive research.

**Results.** The prevalence rate of type 2 diabetes mellitus was 1590 per hundred thousand, most patients were in the 60–64 and 70–74 age groups, and approximately 80% of patients were older than 55 years. The morbidity rate of type 2 diabetes mellitus was 138,72 per hundred thousand and was found to be higher in women at 1,89. The mortality rate of adult patients with diabetes mellitus was 0,83, mostly in men of all ages. Cardiovascular diseases accounted for most of the registered cases of deaths (34,4%). The average life expectancy appeared to be  $75,24 \pm 0,45$  years, although women lived 6 years longer than men. The average duration of the disease was  $10,04 \pm 0,34$  years. A total of 0,4% of patients underwent hospital treatment and the average length of treatment was 17–18 days. The total number of days of disablement was an average of  $307,33 \pm 30,13$  days (80% of patients were older than 55 years). In the study group, a mean grade of  $HbA_{1c} < 7\%$  was observed in 56,6% of patients. The prevalence rate of detected chronic complications was considerably lower compared to other epidemiological studies.

**Conclusions.** Our epidemiological analyses revealed a number of features and consistent patterns dependent on sex and age indices. It is necessary to reform the system of health services of the Russian Federation and to assign some additional funding directed towards organising ubiquitous screening for early detection of complications of diabetes mellitus and timely treatment to prevent and lower the frequency of chronic complications of diabetes mellitus.

**Keywords:** diabetes mellitus; epidemiology; prevalence rate; morbidity rate; mortality rate; Moscow; actual clinical practice; register for average life expectancy; complications

DOI: 10.14341/DM201435-16

**С**ахарный диабет (СД) – это неинфекционное хроническое заболевание, которое представляет глобальную медицинскую проблему и несет угрозу для здоровья человечества.

Распространенность СД 2 типа (СД2) продолжает катастрофически увеличиваться. В 2000 г. число больных СД в мире составляло 171 млн человек (2,8%), в 2013 г. – 382 млн, к 2035 г. эксперты Всемирной Диабетической Федерации (IDF) прогнозируют увеличение количества больных на планете на 55% – до 592 млн человек [1].

7 октября 1996 г. Правительством РФ была утверждена Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Один из разделов этой программы был посвящен развитию и обеспечению функционирования Государственного регистра сахарного диабета (ГРСД), и к 2002 г. в рамках этой Программы и в соответствии с приказом Минздрава России №404 от 10.12.1996 г. было завершено его создание. ГРСД – это единая автоматизированная информационно-аналитическая система мониторинга эпидемиологической ситуации в стране в отношении распространенности СД, его осложнений, состояния здоровья больных, качества лечебно-профилактической помощи, а также прогнозирования медицинских, социальных и экономических аспектов заболевания [2]. Система предусматривает наблюдение за больным от момента постановки диагноза СД до его смерти [3].

В РФ по данным ГРСД на 31.12.2012 г. общее число зарегистрированных по обращаемости больных, включая детей и подростков с СД 1 типа (СД1) и СД2, составило 3 779 423 человек, среди которых 3 453 680 человек (91,38%) страдают СД2 [2].

В то же время, контрольно-эпидемиологические исследования, проведенные в крупных регионах Российской Федерации, показали, что фактическая распространенность заболевания в нашей стране в 3–4 раза превышает официально зарегистрированную и составляет, по данным Международной Диабетической Федерации, 10,9 млн человек (около 6–7% взрослого населения) [1].

За последние 12 лет общее число больных СД2 среди взрослого населения России выросло на 40,7% с расчетным ежегодным приростом в среднем 6,23% [2, 4]. Наиболее высокая распространенность наблюдается среди взрослого населения крупных городов. Более часто СД2 регистрируется среди женского населения России [5].

По данным Международной Диабетической Федерации, в мире подавляющее большинство пациентов с СД2 находится в возрастной категории от 40 до 59 лет, в Российской Федерации – от 30 до 50 лет [1, 2], т.е. в наиболее трудоспособном возрасте.

Результаты экономических расчетов, взятые из официальных источников, свидетельствуют, что прямые затраты на оказание медицинской помощи больным СД будут увеличиваться с каждым годом на фоне постоянно растущей распространенности заболевания. Рост частоты хронических осложнений СД, особенно сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, изменения терапевтических подходов к лечению больных и широкое внедрение новых медицинских технологий и лекарственных препаратов также вносят существенный вклад в увеличение общих расходов [6].

С целью планирования специализированной помощи больным, обеспечения лекарственными препаратами, средствами контроля углеводного обмена, контроля эпидемиологической ситуации для выявления основных тенденций распространенности СД2 и его осложнений, важное значение приобретает проведение углубленного эпидемиологического анализа на уровне муниципальных образований. Результаты данных эпидемиологических исследований необходимы для проведения современных фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований, смоделированных на основании анализа реальной эпидемиологической ситуации в РФ.

## Цель и основные задачи исследования

Исследование проведено с целью оценки основных эпидемиологических показателей СД2 в условиях «ре-

альной клинической практики» на основании информационной базы данных РСД – жителей города Москвы Южного и Юго-Западного административных округов в 2011 г.

Основными задачи исследования являлись:

- рассчитать распространенность и заболеваемость СД2;
- оценить показатель летальности среди пациентов в исследуемой выборке и проанализировать непосредственные причины смерти пациентов с СД2 в зависимости от пола и возраста;
- рассчитать среднюю продолжительность жизни и продолжительность жизни от начала заболевания (в годах) взрослых больных СД2 с учетом пола;
- выявить распространенность острых и хронических осложнений СД2 у мужчин и женщин;
- провести сравнение показателей ГРСД в исследуемой выборке пациентов с данными о фактической распространенности осложнений СД2, полученными при проведении контрольных эпидемиологических (скрининговых) исследований в рамках проекта «Мобильный диабет-центр» и проспективного наблюдательного неинтервенционного исследования «ДИА-КОНТРОЛЬ», а также с опубликованными эпидемиологическими данными ГРСД по Российской Федерации за 2012 г. [2, 5].

## Материалы и методы

Для проведения эпидемиологического анализа была использована деперсонифицированная база данных РСД Южного и Юго-западного административного округа города Москвы (требования Ф3 №152 «О персональных данных» от 27.07.2006 г.), в которой к 2011 г. по обращаемости за 12 лет было зарегистрировано 48 978 взрослых больных СД2.

В исследуемую когорту вошли все пациенты (сплошная выборка) с диагнозом СД2 в возрасте от 18 лет и старше.

В работе рассчитаны показатели распространенности СД2 в исследуемой выборке пациентов, заболеваемости, летальности, проведен анализ непосредственных причин смерти в зависимости от пола и возраста.

Рассчитана средняя продолжительность жизни и длительность заболевания (в нашем исследовании – число лет, прошедших с года, когда пациент был поставлен на учет до 2011 г. по данным ГРСД), средняя длительность пребывания в стационаре, число пациентов, прошедших стационарное обследование и лечение.

Проанализированы показатели суммарного числа дней нетрудоспособности, процент пациентов с СД2, имеющих группу инвалидности.

Проведен сравнительный анализ распространенности острых и хронических осложнений СД2 в исследуемой выборке пациентов с СД2 с опубликованными данными ГРСД по распространенности осложнений СД2 на 2012 г. среди всех взрослых больных, проживающих в РФ (всего – 3 453 680 больных) [2]. Полученные расчет-

ные показатели в исследуемой выборке были сопоставлены с результатами проспективного наблюдательного неинтервенционного исследования «ДИА-КОНТРОЛЬ», проведенного в 2010–2011 гг. в десяти регионах РФ (всего – 9844 больных) [2].

Также проведено сравнение распространенности осложнений СД2 в исследуемой группе пациентов с результатами, полученными в контрольных эпидемиологических исследованиях по оценке фактической распространенности осложнений СД2. Комплексное обследование больных в рамках проекта «Скрининг осложнений сахарного диабета» осуществлялось ведущими специалистами Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) в рамках проекта «Мобильный диабет-центр» с 2002–2007 гг. в 20 регионах Российской Федерации (всего – 4346 больных СД2) [5], далее с 2007–2011 гг. в 23 регионах Российской Федерации (всего – 3678 больных СД2) [7]. Программа обследования была разработана ФГБУ ЭНЦ и осуществлена под руководством академика Дедова И.И. и профессора Шестаковой М.В., научный руководитель проекта – профессор Сунцов Ю.И.

При изучении эпидемиологических особенностей СД2 среди исследуемой выборки городского населения были использованы методы клинической, аналитической и статистической эпидемиологии с элементами описательного эпидемиологического исследования, использованием специальных статистических методов обработки информации: группировкой данных, измерением заболеваемости, распространенности и их графическим отображением. Рассчитывали групповые показатели суммарной статистики – среднюю арифметическую величину ( $M$ ) и стандартную ошибку средней ( $m$ ). Данные показатели в статье представлены в виде  $M \pm m$ .

## Результаты

Всего на 2011 г. в ГРСД в Южном и Юго-Западном административных округах было зарегистрировано 48 978 взрослых больных СД2: женщин 34 363 (70,16%), мужчин – 14 615 (29,84%). По данным Мосгорстата, население по двум округам г. Москвы в отчетном году составляло 3 080 300 чел. [8].

**Распространенность** СД2 (общее число больных, зарегистрированных на конец года, рассчитанное на 100 тыс. населения) составила **1590 на 100 тыс. населения**, причем наибольшее количество больных было выявлено среди взрослых пациентов в возрастных группах 60–64 (16,89%) и 70–74 лет (18,17%) (рис. 1). Около 80% пациентов были старше 55 лет.

**Заболеваемость** СД2 в исследуемой группе (число больных, впервые зарегистрированных за календарный год, рассчитанное на 100 тыс. населения) составила 138,72 на 100 тыс. населения (новых случаев заболевания СД2 – 4273 чел.). В отчетном 2011 г. в исследуемой когорте заболеваемость оказалась в 1,89 раз выше среди женщин – 2793 чел. (65,36%) по сравнению с аналогичным показателем среди мужчин – 1480 чел. (34,64%). За-

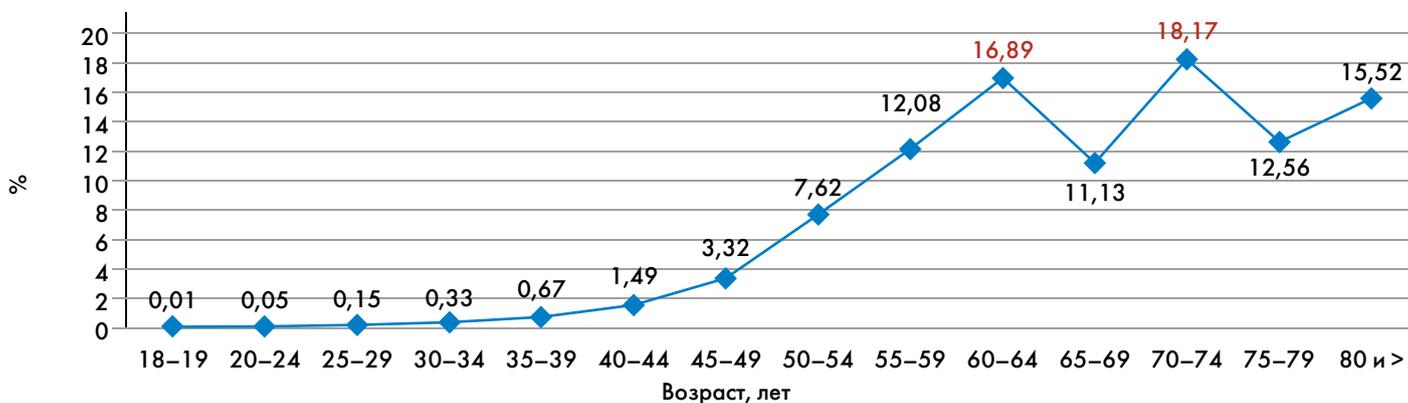


Рис. 1. Распространенность СД2 в зависимости от возраста.

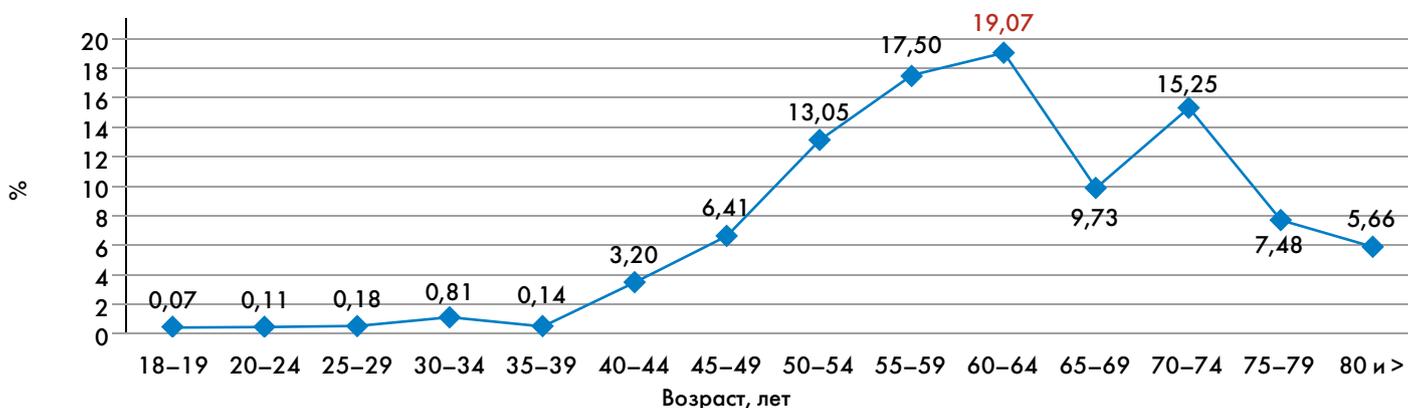


Рис. 2. Заболеваемость СД2 среди взрослых с учетом возраста на 100 тыс. населения.

болеваемость возрастала с возрастом, начиная с 40 лет, достигая своего пика в 60–64 года (19,07%) (рис. 2).

Согласно официальным статистическим данным, опубликованным на сайте Мосгорстата за отчетный период [8], суммарно заболеваемость СД1 и СД2 среди всех жителей столицы в 2011 г. составляла 223,1 на 100 тыс. населения.

**Летальность** взрослых больных СД2 (доля больных, умерших в отчетном году от общего числа больных СД в процентах) оценена по числу снятых с учета пациентов – 0,83% (0,99% – мужчины и 0,76% – женщины). Полученные данные свидетельствуют о преобладании частоты летальных исходов среди мужчин во всех возрастных группах, причем во многих возрастных группах с двукратным преобладанием.

Анализ **непосредственных причин смерти** больных, указанных в базе данных ГРСД, выявил следующие закономерности. На долю сердечно-сосудистых заболеваний в 2011 г. приходилось большинство зарегистрированных случаев летальных исходов: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 24,69%, инфаркт миокарда (ИМ) – 7,9% и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 7,9% (табл. 1). Гипогликемическая кома, терминальная стадия хронической болезни почек и гангрена, осложнившаяся сепсисом, были отмечены как основные причины смерти лишь у 0,75% пациентов в исследуемой когорте. В большинстве случаев причины смерти не были дифференцированы (обозначены как «другие причины») и составили среди мужчин и женщин 57,04%.

ХСН, ИМ и ОНМК являлись ведущими причинами летальных исходов и чаще регистрировались у женщин (рис. 3).

К заболеваниям, «способствующим наступлению смерти», в ГРСД были отнесены: ишемическая болезнь сердца (ИБС) (22% и 26,1% среди мужчин и женщин соответственно), хронические заболевания легких (6% и 13,54% соответственно), острые инфекционные заболевания (0% и 0,35% соответственно) и злокачественные новообразования (5,33% и 3,82% соответственно).

Анализ зарегистрированных непосредственных причин смерти больных СД2 в зависимости от возраста и пола выявил следующие закономерности (табл. 2). В исследуемой выборке был зарегистрирован 1 случай смерти мужчины 48 лет от гипогликемической комы,

Таблица 1

Непосредственные причины смерти взрослых больных СД2 (в процентах от числа умерших в отчетном году)		
Причины смерти	Число больных, чел.	%
Гипогликемическая кома	1	0,25
Хроническая почечная недостаточность	1	0,25
ХСН	101	24,94
ИМ	32	7,90
ОНМК	33	8,15
Гангрена, осложнившаяся сепсисом	1	0,25
Другие причины смерти	236	57,04
Всего больных	405	100

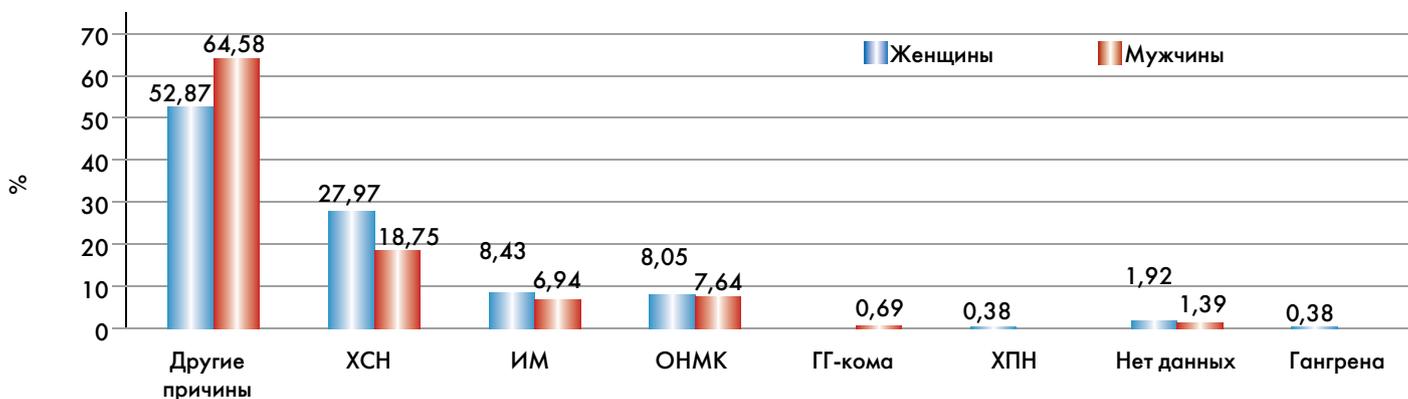


Рис. 3. Непосредственные причины смерти мужчин и женщин с СД2 (в процентах от числа умерших в 2011 г.)

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ГГ-кома – гипогликемическая кома; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

не отмечалось ни одного случая смерти от диабетической кетоацидотической комы. Было зафиксировано: один случай смерти от хронической почечной недостаточности у женщины 83 лет и один случай – от гангрены, осложнившейся сепсисом у женщины 55 лет.

**ХСН** являлась наиболее частой причиной смерти пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний.

Наибольшая смертность среди мужчин и женщин вследствие ХСН наблюдалась в возрастной группе от 55 до 59 лет и увеличивалась у мужчин в возрасте 60–64 лет до 31,6%, оставаясь на уровне 13–19% в старших возрастных группах. В то же время у женщин 60–70 лет данный показатель снижался до 10–15%, вновь возрастая до 30% в старшей возрастной группе.

Максимальная частота смертельных исходов от **ИМ** у мужчин была зарегистрирована в возрастной группе от 50–54 лет (20%) и 55–59 лет (16,7%). Среди женщин исследуемой группы ИМ со смертельным исходом впервые регистрировался в возрасте 60–64 года, с максимальной частотой возникновения в возрастной группе 75–79 лет.

**ОНМК** явилось причиной смерти у 10,53% мужчин в возрасте от 60 до 64 лет, оставаясь на уровне 6,5% в последующие 10 лет, с максимальной частотой развития в старшей возрастной группе от 80 лет. У женщин данное осложнение являлось частой причиной смерти в возрасте от 55–59 лет (20%) и от 65–69 лет (18,18%) с последующим снижением частоты возникновения данного события.

В исследуемой группе взрослых пациентов с СД2 **средняя продолжительность жизни** (оценена по числу и возрасту снятых с учета пациентов) составила  $75,24 \pm 0,45$  лет, причем у женщин – на 6 лет больше, чем у мужчин.

**Длительность заболевания** (число лет жизни от начала заболевания до момента проведения исследования) составила  $10,04 \pm 0,34$  лет.

Большинство пациентов в 2011 г. наблюдались амбулаторно, 210 человек (0,4%) прошли **стационарное лечение**, которое суммарно составило 3711 койко-дней (**средняя длительность пребывания в стационаре – 17–18 дней**).

**Суммарное число дней нетрудоспособности** было весьма значительным и составило в среднем  $307,33 \pm 30,13$  дней,

$334,86 \pm 31,02$  среди женщин и  $268,80 \pm 57,79$  среди лиц мужского пола.

**Группа инвалидности** была присвоена 43% больных исследуемой выборки. Первая группа присвоена 2,78% пациентов, вторая группа – 40,52%, третья группа – 11,05%. Анализ причин присвоения группы инвалидности показал, что в 50% и более случаев основанием для присвоения группы служили «другие заболевания», на втором месте по частоте – сердечно-сосудистые заболевания. СД2 явился причиной присвоения группы инвалидности у 7,74% мужчин и 6,29% женщин (табл. 2).

Таблица 2

Причины инвалидности у взрослых больных СД с учетом возраста и пола (в процентах от числа больных с инвалидностью)			
Пол	Причина инвалидности	Возрастные группы (обобщенные), взрослые	
		абс.	%
Мужской	СД	390	7,74
	ИМ	206	4,09
	Инсульт	112	2,22
	Отсутствие зрения	24	0,48
	Нефропатия	12	0,24
	Ампутация конечностей	27	0,54
	Сосудистые заболевания	934	18,55
	Другие заболевания	2464	48,93
	ОНМК	12	0,24
	Нет данных	855	16,98
	Всего	5036	100
Женский	СД	953	6,29%
	ИМ	229	1,51
	Инсульт	208	1,37
	Отсутствие зрения	43	0,28
	Нефропатия	21	0,14
	Ампутация конечностей	13	0,09
	Сосудистые заболевания	3041	20,05
	Другие заболевания	7954	52,46
	ОНМК	28	0,18
	Нет данных	2672	17,62
	Всего	15162	100

Таблица 3

Распространенность зарегистрированных осложнений и сопутствующих заболеваний у больных СД2 с учетом пола  
(в процентах от общего числа больных с СД2)

Показатель	Мужчины, % (n=14 615)	Женщины, % (n=34 363)	Всего, мужчины и женщины, % (n=48 978)	Данные ГРСД по распространенности осложнений СД2 на 2012 г. в РФ, % [2]* (n=3 453 680)	Данные по распространенности осложнений СД2 на 2011 г. по результатам эпидемиологического скрининга, % [2]* (n=9844)
Диабетическая кома	0,01	0,01	0,01	0,12	-
Автономная нейропатия	1,32	1,54	1,28	5,72	4,7
Диабетическая нефропатия (зарегистрированная в графе «осложнения»)	2,09	1,86	2,0	12,6	-
Диабетическая нефропатия (с учетом результата анализа на наличие белка в моче)	12,7	13,5	13,1	12,6	40,62
<b>Осложнения и заболевания, приводящие к нарушению зрения</b>					
Диабетическая ретинопатия	6,79	8,30	7,9	17,51	38,4
непролиферативная стадия	4,22	5,28	4,96	-	-
препролиферативная стадия	0,83	1,07	1,00	-	-
пролиферативная стадия	0,44	0,56	0,52	-	-
Потеря зрения вследствие ретинопатии	0,06	0,05	0,05	0,20	-
Потеря зрения вследствие катаракты	0,08	0,13	0,12	0,42	13,8
Катаракта	1,97	3,50	3,04	12,76	-
<b>Осложнения, приводящие к поражению нижних конечностей</b>					
Диабетическая полинейропатия нижних конечностей	7,55	8,29	7,84	18,35	82,46
Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей	3,31	3,17	3,2	12,56	4,91
Синдром диабетической стопы	1,31	0,74	0,9	3,78	4,65
ишемическая форма	0,1	0,07	0,08	-	-
нейропатическая форма	0,1	0,09	0,1	-	-
смешанная форма	0,14	0,08	0,1	-	-
без изъязвления	0,08	0,03	0,04	-	-
с изъязвлением	0,07	0,06	0,06	-	-
ампутация (в пределах стопы, но более одного пальца)	0,28	0,09	0,15	0,31	0,7
ампутация (на уровне голени и выше)	0,22	0,07	0,12	0,36	0,1
<b>Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)</b>					
Артериальная гипертензия	19,60	23,46	22,30	46,51	87,18
Стенокардия	6,55	8,20	7,7	14,45	27,6
ИМ	3,99	1,95	2,28	3,84	-
Инсульт	2,72	2,17	2,3	3,81	-
Итого ССЗ:	32,9	35,8	34,6	68,6	-
Другие осложнения	7,20	7,88	7,7	-	-

Примечание. \* – данные опубликованы не для всех осложнений СД2 и стадий осложнений

**Распространенность острых осложнений** за отчетный период была достаточно низкой: диабетическая кома зарегистрирована у 5 мужчин и 4 женщин, что составило менее 0,01% от общего числа осложнений.

**Распространенность зарегистрированных в ГРСД острых и хронических осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний на 2011 г.** среди жителей двух округов г. Москвы представлена в табл. 3.

Распространенность **диабетической нефропатии** была оценена по количеству случаев, отмеченных в регистре в графе «осложнения» (всего 2% случаев зарегистрированного осложнения) и рассчитывалась исходя из имеющихся в ГРСД данных о наличии белка в моче. Согласно

расчетам, распространенность нефропатии среди пациентов, которым проводился данный анализ, составила 13,1%.

Одним из тяжелых осложнений диабетической нейропатии и макроангиопатии артерий нижних конечностей является развитие **синдрома диабетической стопы**. В исследуемой группе больных данное осложнение в 2 раза чаще развивалось у мужчин, чем у женщин, а общее число проведенных ампутаций у мужчин было в 3 раза чаще, чем у женщин.

**Сердечно-сосудистые заболевания** (артериальная гипертензия, стенокардия, ИМ, ОНМК) в исследуемой группе больных были зарегистрированы у 32,9% мужчин

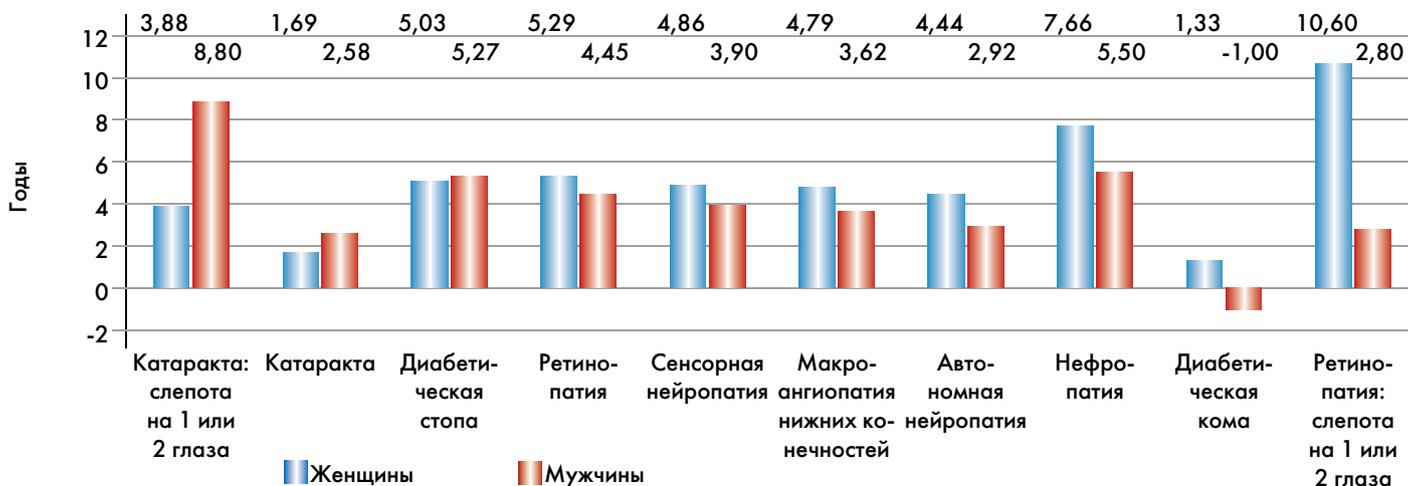


Рис. 4. Среднее время в годах, через которое развилось осложнение у взрослых больных СД2 от начала заболевания среди мужчин и женщин.

и 35,8% женщин. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемой выборке больных СД2 по данным ГРСД составила 34,46%.

Мы рассчитали среднее время в годах, прошедшее от года установления диагноза СД2 до момента выявления некоторых хронических осложнений. Различия между мужчинами и женщинами представлены на рис. 4.

Как следует из полученных результатов распределения, у мужчин в более раннем возрасте, чем у женщин, выявлялись такие хронические осложнения СД2, как ретинопатия (на 0,84 года), нефропатия (на 2,16 года), сенсорная полинейропатия (на 0,96 года), автономная нейропатия (на 1,52 года) и макроангиопатия нижних конечностей (на 1,17 года). Следует отметить, что примерно на 8 лет слепота вследствие диабетической ретинопатии на один или оба глаза у мужчин развивалась раньше, чем у женщин.

Среди женщин исследуемой выборки чуть раньше развивались синдром диабетической стопы (на 0,24 года) и катаракта (на 0,89 года), однако потеря зрения вследствие катаракты у женщин диагностировалась в среднем на 5 лет раньше, чем у мужчин.

Важным показателем эффективности контроля углеводного обмена у лиц с СД является *уровень гликозилированного гемоглобина* ( $HbA_{1c}$ ). В исследуемой группе уровень  $HbA_{1c}$  в 2011 г. был выше 7% у 43,39% пациентов.

## Обсуждение

Проведенный анализ основных эпидемиологических показателей СД2 среди жителей г. Москвы по данным ГРСД выявил ряд особенностей и закономерностей.

Согласно полученным данным, в исследуемой группе больных распространенность СД2 среди женщин оказалась в 2,3 выше, чем среди мужчин. Полученные показатели соотносятся с данными ГРСД за 2007 г. о достаточно высокой распространенности СД2 среди женщин в РФ в возрасте 60 лет и старше, составившей 10–12% [5]. Тенденция к умеренному преобладанию женщин среди больных СД2 наблюдается и в других странах, однако столь значительные различия, вероятнее всего, связаны

с более частым обращением женщин за медицинской помощью, а также более высокой смертностью и меньшей продолжительностью жизни мужчин. Так, по данным переписи населения в 2010 г., численность женщин превышает численность мужчин на 894 тыс. человек [9].

Наблюдаемые «провалы» показателей распространенности и заболеваемости СД2 в возрастных группах 65–69 лет и 75–79 лет связаны со значительной деформированностью возрастнo-половой структуры населения России (рис. 5). Так, возрастная структура населения нашей страны несет на себе отпечаток как трагических событий XX века (голод, война), так и существенных для судеб страны решений в социальной и экономической политике [9].

Учет того, сколько человек умирают ежегодно и от чего (наряду с тем, какими болезнями и травмами страдают живущие люди), является важнейшим способом оценки эффективности системы здравоохранения в стране. С помощью этих цифр органы общественного здравоохранения определяют, правильно ли они фокусируют свою деятельность. В зависимости от результатов исследования причин смертности должно корректироваться финансирование различных областей здравоохранения. Так, например, страна, где за несколько лет быстро возросла смертность от болезней сердца или диабета, должна стремиться к интенсивному развертыванию программ, стимулирующих такой образ жизни, который способствует профилактике этих болезней [10].

Объем выборки пациентов в нашем исследовании не позволяет оценить показатель смертности (число больных, умерших за год, рассчитанное на 100 тыс. населения), однако статистика смертности – один из важных инструментов для оценки эффективности здравоохранения.

Согласно опубликованным данным в Информационном бюллетене Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) №310 от июля 2013 г. «10 ведущих причин смерти в мире» все больше людей умирают от хронических болезней. В 2011 г. от СД во всем мире умерли 1,4 млн человек (2,6%) по сравнению с 1,0 млн (1,9%) в 2000 г. [11]. Основными болезнями, уносящими

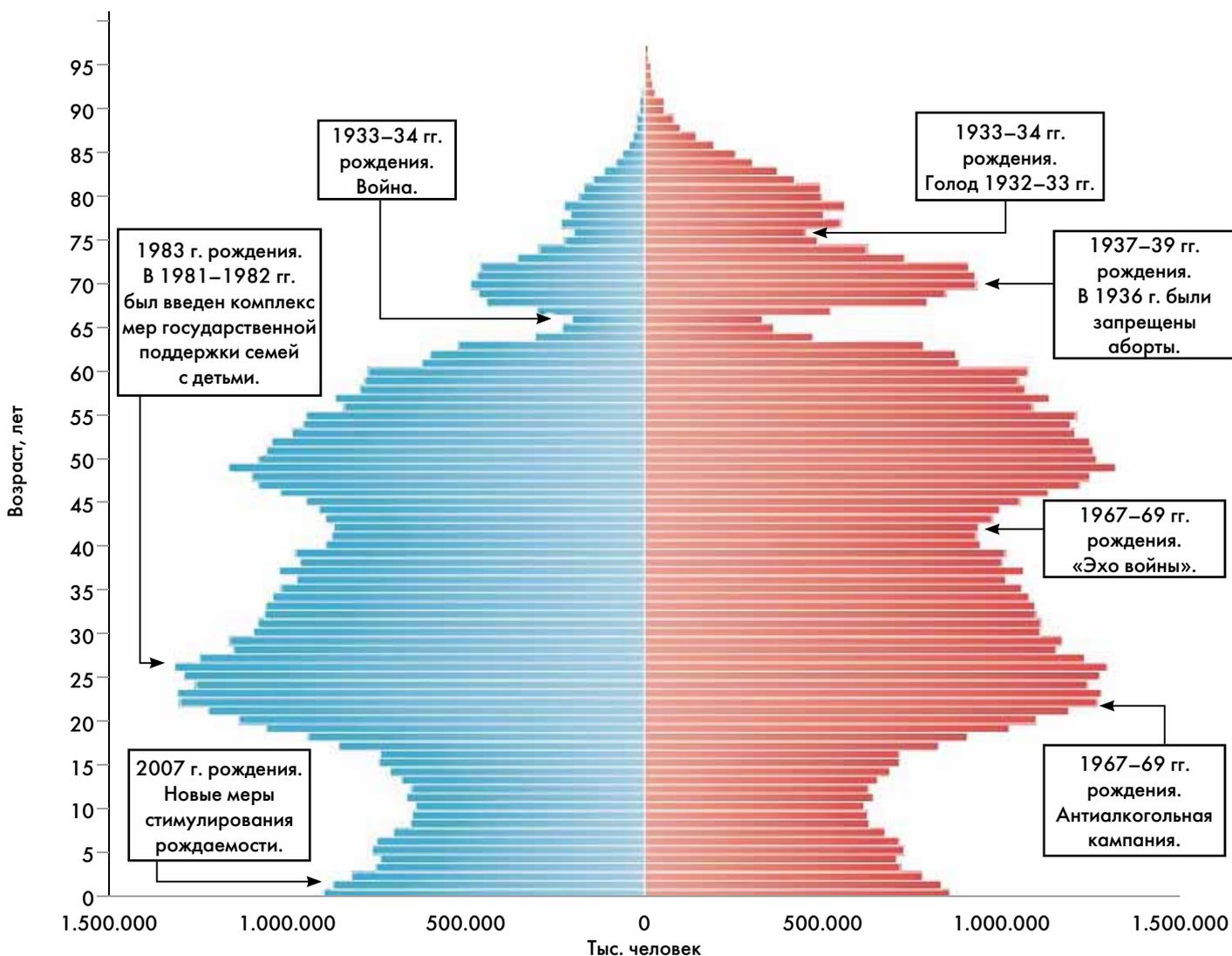


Рис. 5. Влияние различных исторических событий на возрастную-половую структуру населения России (структура населения приведена на начало 2010 г.) [9].

больше всего человеческих жизней на протяжении предыдущего десятилетия, оставались ИБС (10,6%), ОНМК (11,2%), респираторные инфекции нижних дыхательных путей (6,7%), хронические обструктивные болезни легких (5,8%), диарея (4,7%) и ВИЧ/СПИД (3,1%). В отчете ВОЗ «другие причины смерти» отмечены в 40,2% случаев.

До создания ГРСД в нашей стране отсутствовала государственная статистика смертности больных СД [2]. Регистрация умерших пациентов в базе данных ГРСД позволила отследить общую тенденцию смертности пациентов от СД<sub>2</sub>, которая за последние 5 лет снизилась на 21,2%. Однако анализ данных большинства регионов дает основания полагать, что полного учета умерших больных с СД еще не достигнуто.

По данным аналитического исследования Роштина Д.О. и соавт., опубликованного в 2012 г., сравнение статистических данных о смертности от СД в Российской Федерации и других странах позволяет предположить, что в нашей стране существует значительный недоучет смертей от данного заболевания [12].

По мнению Вайсмана Д.Ш., такая ситуация связана с тем, что врачами не всегда правильно трактуется выбор первоначальной причины смерти при СД [13]. В этом, отчасти, виноват некорректный перевод МКБ-10, не исправленный до настоящего времени. В т. 2 МКБ-10 на стр. 75 записано: «*Острые или терминальные болезни системы кровообращения, указанные как следствие злокачественного новообразования, сахарного диабета или бронхиальной астмы, следует рассматривать как возможный последовательный ряд событий в части I свидетельства*». В английском первоисточнике записано «*should be accepted*», что переведено как «*следует рассматривать*», а должно было быть переведено как «*должны быть приняты*».

Этот дефект перевода привел к тому, что при сочетании СД с ИМ или ОНМК первоначальную причину смерти врачи выбирали по своему усмотрению – инфаркт или инсульт, а не СД. Такая позиция привела к тому, что показатель смертности от СД оказался заниженным, а показатель смертности от болезней системы кровообращения – завышенным. Такой не всегда правильный

выбор первоначальной причины смерти и различия в показателях смертности от данных причин подтверждается международными сравнениями.

Так, показатель смертности от СД в Российской Федерации в 2010 г. составил 5,4 на 100 тыс. населения. Ошибки выбора первоначальной причины смерти при СД занижают показатели смертности от данного заболевания (РФ, 2010 г. – 5,4 на 100 тыс. населения; Европа, 2010 г. – 11,9; США, 2009 г. – 22,4) [14].

Различные подходы к выбору первоначальной причины смерти в Российской Федерации и некоторых других странах, безусловно, сказываются на показателях структуры смертности населения [11].

Анализ непосредственных причин смерти больных СД2 в исследуемой группе показал, что на долю сердечно-сосудистых заболеваний в 2011 г. приходилось большинство зарегистрированных случаев летальных исходов (34,4%), достоверно чаще – у женщин.

В то же время, ИБС (22% и 26,1% среди мужчин и женщин соответственно) была отнесена к заболеваниям, «способствующим наступлению смерти». Возможно, что в ряде случаев лечащими врачами была недооценена ведущая роль макроангиопатии в развитии летальных исходов, чем и объясняется существенное расхождение полученных данных о более низком проценте сердечно-сосудистых осложнений как ведущих причин смерти больных с СД2 по сравнению с данными ГРСД по другим территориальным областям РФ.

Следует отметить, что для России характерна огромная разница в смертности и продолжительности жизни у мужчин и женщин, а также мужская сверхсмертность в трудоспособных возрастах [9]. Так, по данным переписи населения в 2010 г., продолжительность жизни женщин была на 12 лет больше, чем у мужчин. Возрастные коэффициенты смертности мужчин в трудоспособных возрастах – в 3–3,5 раза выше, чем у женщин. Большая часть умерших, согласно официальным отчетам, в этих возрастах – от болезней системы кровообращения и внешних причин. У мужчин, умерших в трудоспособном возрасте, 32,0% – от болезней системы кровообращения, у женщин – 25,7% [15].

Среди перечня причин смерти от заболеваний сердца в исследуемой группе больных на первом месте по частоте стоит ХСН (24,7%), на втором месте с одинаковой частотой – ИМ и ОНМК (7,9%).

Следует особенно подчеркнуть, что смертность от ХСН заняла ведущие позиции в причинах общей летальности у больных СД2. В мировых исследованиях ранее имелся явный недоучет данной нозологии, ее значение в причинах смерти у больных с СД2 было недооценено, и этой проблеме не уделялось должного внимания. Профессор John J. McMurray (University of Glasgow, Scotland) в своем докладе на Европейском конгрессе эндокринологов в 2013 г. подчеркнул, что «...Диабетологи совместно с кардиологами должны серьезно относиться к проблеме хронической сердечной недостаточности у больных СД 2 типа. Необходимо проводить учет данной нозологической формы в качестве одной из «конечных

точек» в клинические исследования, и это была большая ошибка, что в ранее опубликованных результатах крупных международных клинических исследований, посвященных исходам СД2, даже не упоминалось об одном из наиболее важных, если не самом важном сердечно-сосудистом осложнении СД – хронической сердечной недостаточности» [16].

Важным экономическим показателем является суммарное количество дней нетрудоспособности населения. Число неработающих больных СД2 в исследуемой выборке оказалось крайне высоким (в среднем  $307,33 \pm 30,13$  дней в году), особенно среди женщин. В то же время, данный факт, вероятно, связан с рассчитанным показателем распространенности СД в исследуемой группе пациентов по возрастным группам (более 80% больных СД были старше 55 лет).

Следует отметить, что большинство пациентов с СД2 в течение отчетного года получали амбулаторную специализированную помощь, тогда как стационарное лечение потребовалась лишь 0,4% больных. Возможно, столь низкий процент госпитализированных пациентов, отраженный в базе данных ГРСД, объясняется недоучетом числа госпитализаций в связи с другими сопутствующими заболеваниями, включая сердечно-сосудистые заболевания.

Для оценки эффективности системы здравоохранения, лечения и расчета затрат на лечение пациентов с СД2 необходимы реальные данные о распространенности и тяжести осложнений заболевания. Оценка эффективности лечения больных СД включает учет среднего времени в годах, через которое развивается то или иное осложнение СД от момента дебюта заболевания. Особенностью СД2 является его позднее выявление и постановка диагноза, поскольку заболевание во многих случаях протекает бессимптомно, и на момент постановки пациента на эндокринологический учет при обследовании у него уже имеются хронические осложнения.

Полученные расчетные данные о распространенности нефропатии, согласно нашему анализу, не отличаются от обобщенных показателей ГРСД по Российской Федерации о частоте выявления данного осложнения в 2012 г.

Однако сведения о фактической распространенности, полученные в ходе региональных контрольно-эпидемиологических исследований, в 3,1 раза превышают полученные результаты в исследуемой группе (табл. 3) [2]. Необходимо отметить, что среди пациентов изучаемой выборки, анализ на наличие белка в моче проводился только 18,9% больным. Среди обследованных пациентов диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии была диагностирована в 10,79% случаев, на стадии протеинурии – 2,5%, на стадии хронической почечной недостаточности – 0,01% (3 пациентам была проведена трансплантация почки). В то же время, при проведении контрольных эпидемиологических исследований было показано, что распространенность микроальбуминурии среди взрослого населения с СД2 составляет около 35%, что соответствует эпидемиологическим исследованиям среди Европейской популяции больных [5].

Таким образом, среди 1/5 части пациентов, которым за 2011 г. проводился анализ мочи на протеинурию, диабетическая нефропатия на разных стадиях была выявлена в 13,3%. Однако в подразделе «осложнения» в ГРСД нефропатия была зафиксирована лишь у 2% больных.

Одной из возможных причин несоответствия показателя распространенности диабетической нефропатии аналогичным показателям, полученным в контрольных эпидемиологических исследованиях, является внесение врачами-операторами в базу данных ГРСД лишь клинических стадий данного осложнения (стадий протеинурии и хронической почечной недостаточности), тогда как диагностика доклинической стадии нефропатии – микроальбуминурии – либо не проводится, либо на результаты количественного определения белка в моче не обращается должного внимания.

Доля больных с содержанием креатинина более 120 мкмоль/л составила 1,77% (2,88% мужчин и 1,01% женщин).

Данные о распространенности диабетической ретинопатии также значительно отличались от показателей ГРСД по РФ в 2012 г. – 17,5% [2]. В исследуемой выборке диабетическая ретинопатия выявлена у 6,79% мужчин и у 8,30% женщин. Непролиферативная стадия ретинопатии выявлена у 4,96% пациентов, препролиферативная стадия – у 1,0% и пролиферативная стадия у 0,52%. Проводя аналогию с уровнем скрининга нефропатии среди жителей г. Москвы можно предположить, что столь заниженная частота диабетической ретинопатии также может быть следствием неудовлетворительного уровня диагностики данного хронического осложнения СД, способного вызвать полную потерю зрения.

Контрольные эпидемиологические исследования, проведенные в 16 областях РФ в 2011 г., показали, что средние показатели распространенности диабетической ретинопатии среди взрослых больных с СД2 по сравнению с данными ГРСД были выше на 10% и составляли 38,4% [4]. Доля больных, у которых ретинопатия была выявлена впервые на скрининге, составила 52% случаев, причем практически все случаи были представлены непролиферативной стадией ретинопатии [5].

Частота диабетической катаракты в исследуемой выборке была отмечена лишь у 1,97% мужчин и 3,5% женщин (всего – 3%), что значительно ниже регистрируемой частоты по усредненным данным по РФ (12,8%) и существенно ниже, чем в контрольных эпидемиологических исследованиях (30,9% у женщин и 27,45% у мужчин).

Таким образом, приведенные данные сравнительного анализа о распространенности диабетической нефропатии, ретинопатии и диабетической катаракты свидетельствуют о недостаточной диагностике данных осложнений СД2, особенно на начальных стадиях.

К осложнениям, приводящим к поражению нижних конечностей при СД2, относят диабетическую полинейропатию, диабетическую макроангиопатию нижних конечностей, синдром диабетической стопы. Средние значения распространенности данных осложнений, по опубликованным данным ГРСД по РФ, в 2–3 раза превышают

результаты, полученные нами в исследуемой выборке пациентов. Причины более удовлетворительной компенсации СД среди жителей г. Москвы будут рассмотрены в следующих публикациях. Вероятнее всего, данный факт связан с тем, что ежегодный осмотр ног в кабинете «Диабетическая стопа» проходят далеко не все пациенты, в связи с чем истинная распространенность данных осложнений значительно превышает регистрируемую.

Примечательно, что полученные данные о распространенности ампутаций практически совпали с данными о частоте ампутаций в пределах стопы (0,2%) и на уровне голени и выше (0,1%), полученными в контрольных эпидемиологических исследованиях [5].

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемой выборке по данным ГРСД оказалась в 2 раза ниже соответствующих средних показателей в РФ по данным ГРСД (34,46% и 68,6% соответственно) [2]. Наибольшие различия по заболеваниям в исследуемой группе по сравнению со средним показателем распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2 в РФ отмечены в отношении артериальной гипертензии (22,3% и 46,1% соответственно) и стенокардии (7,7% и 14,45% соответственно). В то же время, данные о частоте ИМ и ОНМК были сопоставимы со средними данными по России [2].

Известно, что ранняя диагностика ИБС у больных с СД2 затруднена в связи с большим количеством безболевых форм ИБС. В ГРСД в графе сердечно-сосудистые осложнения имеется термин «стенокардия», отражающий клинически проявляющуюся болевую форму ИБС (в нашей выборке больных – 7,7%). В связи с этим у больных СД2 с высоким риском развития ИБС, но без клинических проявлений стенокардии необходимо проведение стандартного нагрузочного теста, который позволяет выявить наличие безболевой формы ИБС у 32,4% обследуемых лиц [4]. Использование стресс-эхокардиографии в 1,6 раз увеличивает выявляемость безболевой формы ИБС, по сравнению со стандартным нагрузочным тестом. При необходимости более детального исследования функций сердечно-сосудистой системы должны применяться дополнительные высокотехнологические методы исследования.

Таким образом, отсутствие клинической картины ИБС при углубленном обследовании пациента с СД2 позволит обнаружить заболевание среди 34–51% больных СД2 с двумя и более факторами риска этого заболевания. Необходимо широкое использование вышеназванного алгоритма диагностики, разработанного отделением кардиологии ФГБУ ЭНЦ, для выявления безболевой формы ИБС и бессимптомной сердечной недостаточности среди врачей, занимающихся лечением пациентов с СД2 [4].

Согласно утвержденным «Алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом» в 2011 г., скрининг на выявление микроальбуминурии, осмотр глазного дна и осмотр нижних конечностей в кабинете «Диабетическая стопа» должны проводиться всем больным не менее 1 раза в год [13]. Однако, как видно из представленных данных, анализ мочи на содержа-

ние белка в исследуемой группе проводился лишь 19% больных.

Распространенность острых осложнений (диабетическая и гипогликемическая кома) за отчетный период была достаточно низкой (менее 0,01% от общего числа осложнений), что косвенно свидетельствует об удовлетворительном состоянии диабетологической помощи в исследуемых административных округах г. Москвы.

Целевое значение уровня гликозилированного гемоглобина для взрослых больных СД2, согласно отечественным и международным стандартам лечения, составляет 7% [17]. В исследуемой группе его уровень в 2011 г. был выше 7% у 43,39% пациентов. Наши данные согласуются с результатами контрольных эпидемиологических исследований [2, 5], согласно которым доля больных СД2 с уровнем  $HbA_{1c} > 7\%$  составила 48%.

В целом, полученные данные о высоком проценте больных, находящихся в целевых значениях уровня гликозилированного гемоглобина, свидетельствуют о хорошей работе врачей-диабетологов в исследуемых округах г. Москвы. Согласно мировой статистике, в экономически развитых странах 50% и иногда более 50% больных СД2 имеют показатели  $HbA_{1c} > 7\%$ . Таким образом, одним из возможных объяснений значительного расхождения частоты развития осложнений СД, особенно микроваскулярных – нефропатии и ретинопатии, указанных в ГРСД, может служить достижение лучшей компенсации СД у жителей Москвы.

## Выводы

1. Проведенный анализ основных эпидемиологических показателей СД2 в условиях «реальной клинической практики» на основании информационной базы данных РСД – жителей города Москвы позволил выявить основные тенденции и закономерности динамики показателей распространенности, заболеваемости и летальности.
2. Изучение непосредственных причин смерти показало, что ХСН занимает первое место среди причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД2. Полученные данные совпадают с последними научными трендами, так как ранее первоочередная роль ХСН в причинах смерти у больных с СД2 была явно недооценена.
3. Сравнение статистических данных о смертности от СД в Российской Федерации и других странах позволяет предположить, что в нашей стране существует значительный недоучет смертей от данного заболевания, в частности, врачами не всегда правильно трактуется выбор первоначальной причины смерти, и это, безусловно, сказывается на показателях структуры смертности населения.
4. Распространенность выявленных хронических осложнений в исследуемой группе была во много раз ниже, по сравнению с аналогичными показателями, полученными в контрольных эпидемиологических исследованиях. С целью профилактики развития хронических осложнений СД и предотвращения их быстрого прогрессирования необходимо реформирование системы здравоохранения РФ и выделение дополнительных финансовых средств, направленных на организацию повсеместного динамического скрининга ведущих осложнений СД2.
5. Необходима дальнейшая разработка и реализация программ по раннему выявлению безболевой формы ИБС и бессимптомной сердечной недостаточности, что позволит снизить риск развития сердечно-сосудистой смертности и увеличить продолжительность жизни пациентов.
6. С целью планирования и организации специализированной помощи больным СД по обеспечению лекарственными препаратами, средствами контроля углеводного обмена, контроля и профилактики развития осложнений необходимо проведение дальнейших углубленных сравнительных эпидемиологических, фармакоэпидемиологических и клинико-экономических исследований, позволяющих комплексно оценить различные аспекты СД2 – неинфекционной пандемии XXI века.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.*

*Исследование проведено в рамках реализации НИР при поддержке ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М. Сеченова и ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России.*

## Список литературы

1. International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 6-th edition 2013; Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Сахарный диабет. 2013;(Спецвыпуск 2):1–48. [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, Peterkova VA, Galstyan GR, Mayorov AY, et al. Federal targeted programme "Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007–2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme. Diabetes mellitus. 2013;(2S):1–48. ] doi: 10.14341/2072-0351-3879
3. Сунцов ЮИ, Дедов ИИ. Государственный регистр сахарного диабета – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование. Сахарный диабет. 2005;(2):2–5. [Suntsov YI, Dedov II. Gosudarstvennyy registr bol'nykh sakharnym diabetom – osnovnaya informatsionnaya sistema dlya rascheta ekonomicheskikh zatrat gosudarstva na sakharnyy

- diabet i ikh prognozirovanie. *Diabetes mellitus*. 2005;(2):2–5. ] doi: 10.14341/2072-0351-5773
4. Сунцов ЮИ, Болотская ЛЛ, Маслова ОВ, Казаков ИВ. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2011;(1):15–19. [ Sunstov YI, Bolotskaya LL, Maslova OV, Kazakov IV. Epidemiology of diabetes mellitus and prognosis of its prevalence in the Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2011;(1):15–19. ] doi: 10.14341/2072-0351-6245
  5. Сунцов ЮИ, Дедов ИИ, Шестакова МВ. Скрининг осложненный сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М; 2008. [ Sunstov Yul, Dedov II, Shestakova MV. Skrininig oslozhneniy sakharnogo diabeta kak metod otsenki kachestva lechebnoy pomoshchi bol'nym. Moscow; 2008.]
  6. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 2013;36(4):1033–1046. doi: 10.2337/dc12-2625
  7. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Сунцов ЮИ, Ягудина РИ, Крысанов ИС, Куликов АЮ, и др. Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, получавших современные аналоги инсулина по сравнению с терапией пероральными сахароснижающими препаратами. *Сахарный диабет*. 2010;(1):101–110. [ Dedov II, Shestakova MV, Sunstov YI, Yagudina RI, Krysanov IS, Kulikov AY, et al. Pharmacoeconomic simulation of delayed results of the treatment of type 2 diabetes mellitus with modern insulin analogs in comparison with oral hypoglycemic agents. *Diabetes mellitus*. 2010;(1):101–110. doi: 10.14341/2072-0351-6024 ]
  8. Госкомстат Российской Федерации. (РФ): с 1999–2013 Федеральная служба государственной статистики. [ Goskomstat Rossiyskoy Federatsii. 1999–2013 Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. 1999. ] Available from: [http://moscow.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_ts/moscow/ru/](http://moscow.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/moscow/ru/)
  9. Доклад о развитии человеческого потенциала в Российской Федерации за 2011 г. Под редакцией А.А. Аузана и С.Н. Бобылева. М: ПРООН в РФ; 2011. 146 с. [ Doklad o razvitií chelovecheskogo potentsiala v Rossiyskoy Federatsii za 2011 g. Edited by A. A. Auzana i S.N. Bobyleva. Moscow: PROON v RF; 2011. ] Available from: <http://www.undp.ru/documents/nhdr2011rus.pdf>
  10. WHO 2008. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: 2012. Available from: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf)
  11. Всемирная Организация Здравоохранения. 10 ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения № 310 от 2014 г. [ World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact sheet №310. Updated May 2014. ] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru>
  12. Рошин ДО, Сабгайда ТП, Евдокushкина ГН. Проблема учета наличия сахарного диабета при диагностике причин смерти. Социальные аспекты здоровья населения. 2012; 27 (5). [ Roshchin DO, Sabgayda TP, Evdokushkina GN. The problem of diabetes mellitus recording while diagnostics of death causes. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2012;27(5). ] Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/430/30/lang,ru/>
  13. Вайсман ДШ. Система анализа статистики смертности по данным «Медицинских свидетельств о смерти» и достоверность регистрации причин смерти. Социальные аспекты здоровья населения. 2013;30(2). [ Vaisman DSh. Analysis system of mortality statistics based on medical death certificates and reliability of registration of causes of death. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2013; 30 (2). ] Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/465/30/lang,ru/>
  14. Heron M. Deaths: leading causes for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 2012;61(7):1–94. PMID: 24964584.
  15. Демографический ежегодник России. 2010: Статистический сборник. М: Федеральная служба государственной статистики (Росстат); 2010. 525 с. [The demographic yearbook of Russia 2010: Statistical handbook. Moscow: Federal State Statistics Service (Rosstat); 2010. 525 p.]
  16. Wood S. Heart Failure Is Killing Your Diabetes Patients, Experts Warn at EASD. *Proceedings of EASD*. 2013. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/811716>
  17. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 5-выпуск. М; 2011. с.115 [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes. Edited by Dedov II, Shestakova MV. 5<sup>th</sup> edition. Moscow; 2011.]

<b>Калашникова Марина Федоровна</b>	к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация <b>E-mail: <a href="mailto:marina_kalash@mail.ru">marina_kalash@mail.ru</a></b>
Белоусов Дмитрий Юрьевич	генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация
Сунцов Юрий Иванович	профессор, д.м.н., зав. отделением эпидемиологии и государственного регистра сахарного диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация
Кантемирова Мария Алексеевна	ординатор кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

# Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа

Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рымар О.Д.

ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск  
(директор – член-корр. РАН М.И. Воевода)

*Распространенность сахарного диабета (СД) в мире в возрастной группе 20–79 лет, по данным 2013 г., составила 8,35%. Предполагается, что к 2035 г. распространенность СД вырастет на 55% и число больных увеличится до 592 млн человек. Для остановки роста распространенности СД необходимы первичная профилактика и диагностика ранних нарушений углеводного обмена. Важным является выявление лиц с высоким риском развития гипергликемии с использованием недорогих и доступных методик. Альтернативой инвазивному определению гликемии являются шкалы риска. По данным литературы, насчитывается около десяти видов шкал и ведутся дальнейшие исследования по их разработке или адаптации к различным популяциям. Использование моделей прогнозирования СД позволяет выявить пациентов с высоким риском и планировать необходимые профилактические мероприятия. Актуальна валидация существующих шкал для российской популяции. Оценка риска диабета является методом простым, быстрым, недорогим, неинвазивным и надежным.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет; шкала риска; риск; финская шкала риска

## Comparative characteristics of diabetes risk scores

Mustafina S.V., Simonova G.I., Rymar O.D.

Institute of Internal medicine and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

*The worldwide prevalence of diabetes among adults (aged 20–79 years) was 8.35% in 2013, and this is expected to increase by 55% (592 million adults) by 2035. To avoid the increase in the prevalence of diabetes, primary prevention and early diagnosis of prediabetes are required. It is important to identify individuals at a high risk of hyperglycaemia using inexpensive and available methods. At present, risk score is an alternative to identify the risk of developing diabetes. There are approximately 10 types of risk scores in the world, and further research for the development and adaptation of risk scores for various populations are being conducted. The use of risk score methods for prediction allows the setting of the level of total risk, identification of high-risk patients and prescription of necessary preventive measures. Actual validation of existing diabetes risk score for the Russian population is being conducted. Assessment of the risk of diabetes is simple, fast, inexpensive, non-invasive and reliable.*

**Keywords:** diabetes; diabetes risk score; Finnish diabetes risk score (FINDRISC)

DOI: 10.14341/DM2014317-22

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – заболевание, клинические проявления и осложнения которого обусловлены хронической гипергликемией [1]. По данным Международной Диабетической Федерации (МДФ), на 2013 г. распространенность СД в мире, в возрастной группе 20–79 лет, составила 8,35%, в России – 10,9%. Число больных СД насчитывает 382 млн человек, ожидаемый прирост к 2035 г. составит 55% – 592 млн [2].

По результатам, представленным Государственным регистром больных сахарным диабетом за период 2000–2012 гг., общее число взрослых больных СД увеличилось на 1 736 423 человек. Ежегодное увеличение в среднем по России составило 173,64 тыс. человек, ежегодный прирост – 6,23% [3]. По данным эпидемиологического исследования среди населения Московской области в 2011 г. в возрасте 30–70 лет (Домодедовский

и Ступинский районы) распространенность СД была – 8,3%. Полученные значения значительно превышают данные диспансерного учета [4]. В Новосибирске по данным эпидемиологических исследований, проведенных сотрудниками ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН, также отмечается рост СД в динамике. В 1998 г. распространенность СД в Новосибирске составила 3–4% (данные получены в рамках проекта МОНИКА – Мониторинг тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и определяющих факторов), в 2002–2005 гг. – 11,1% (по результатам проекта НЕРПИ – Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование) [5, 6].

Для остановки роста распространенности СД2 необходима диагностика ранних нарушений углевод-

ного обмена и первичная профилактика. Согласно рекомендациям Американской Ассоциации Диабета, тестирование (пероральный тест толерантности к глюкозе – ПТТГ) следует проводить всем взрослым, которые имеют избыточный вес и ожирение (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) и один из дополнительных факторов риска:

- низкая физическая активность;
- диабет в анамнезе у родственников первой линии [7];
- этническая принадлежность (афроамериканцы, латиноамериканцы, азиаты, коренные американцы);
- женщины, родившие ребенка весом  $>4$  кг или имеющие диагностированный гестационный диабет;
- артериальная гипертензия (АГ) ( $\geq 140/90$  мм рт.ст. или прием гипотензивных препаратов);
- липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)  $< 35$  мг/дл (0,90 ммоль/л) и/или триглицериды (ТГ)  $> 0,250$  мг/дл (2,82 ммоль/л);
- женщины с синдромом поликистозных яичников;
- показатель гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>)  $\geq 5,7\%$ , нарушенная толерантность к углеводам или нарушение гликемии натощак;
- любое клиническое состояние, связанное с инсулинорезистентностью, например, тяжелое ожирение, наличие acanthosis nigricans;
- наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний.

При отсутствии указанных выше критериев, обследование на выявление диабета должно начинаться в возрасте 45 лет. Если результаты нормальные, скрининг следует повторять каждые 3 года. В зависимости от первоначальных результатов гликемии и наличия факторов риска возможно проведение более частого тестирования (например, лица с предиабетом должны быть тестированы 1 раз в год) [7].

Диагностика нарушений углеводного обмена проводится лабораторными методами обследования, которые являются инвазивными и требуют определенных экономических затрат. Существует необходимость разработки шкал риска на основе самозаполняющегося простого вопросника, который может определить, по крайней мере, 75% людей с диабетом и сократить количество анализов на определение глюкозы крови на 25%.

Шкала риска – это аналитический инструмент, который позволяет оценить состояние здоровья конкретного человека по нескольким ключевым параметрам и на их основе определить для этого человека риск развития того или иного заболевания в течение определенного периода. Работы по разработке простых, быстрых, недорогих, неинвазивных и надежных шкал для оценки риска СД2 ведутся достаточно давно. Одними из пионеров являются финские исследователи. В публикации 2003 г. авторами были представлены основные параметры, определяющие риск развития СД2 в Финской популяции: возраст 45–65 лет, ИМТ, окружность талии (ОТ), прием гипотензивных препаратов, анамнез повышенного уровня глюкозы в крови,

физическая активность и ежедневное употребление фруктов, ягод и овощей. Шкала риска составила от 0 до 20 баллов. Набор  $\geq 9$  баллов считался значимым для прогноза развития СД2 типа, требующего лечения, чувствительность 0,78 и 0,81, специфичность 0,77 и 0,76 и положительная прогностическая значимость 0,13 и 0,05 для когорт обследованных в 1987 и 1992 гг. соответственно [8]. В 2005 г. была проведена дополнительная валидизация Финской шкалы риска (FINDRISK) (Saaristo, 2005) в рамках 10-летнего проспективного исследования FINDRISK (Finnish Diabetes Risk Score), которая подтвердила высокую предиктивную способность данной модели оценки риска развития СД2, требующего лечения в финской популяции [9]. Продолжается поиск новых биохимических и генетических маркеров риска СД2 у мужчин Финляндии [10].

Датскими учеными в 2003 г. в рамках исследования Inter 99 был разработан вопросник датской шкалы риска диабета (Danish Diabetes Risk Score) для оценки риска развития СД2 в ближайшие 5 лет. Учитывались следующие параметры: возраст 30–60 лет, пол, ИМТ, наличие артериальной гипертензии, физическая активность в свободное время и наследственная отягощенность по диабету. Результаты теста, как и в предыдущем случае, оценивались в баллах. Степень высокого риска развития диабета определялась, если пациент набирал более 31 балла. Данный рискометр показал чувствительность, близкую к 75% [11].

Одним из последних предложенных рискометров СД2 стала австралийская модель оценки риска (AUSDRISK – Australian type 2 diabetes risk assessment tool), разработанная в рамках исследования AUSDRISK. Модель включала следующие переменные: возраст, пол, этническая принадлежность, семейный анамнез СД, повышенный уровень глюкозы крови в анамнезе, прием гипотензивной терапии, курение, недостаточная физическая активность и ОТ. Данная модель была разработана и впервые применена в 1999–2000 гг., для оценки риска развития СД2 в течение ближайших 5 лет. В 2004–2005 гг. проводилось повторное исследование для проверки эффективности данной модели. Окончательная модель оценки риска СД2 была утверждена в 2008 г. и включает следующие показатели: возраст 35–65 лет, пол, этническая принадлежность, СД у родственников, выявленный повышенный уровень глюкозы в анамнезе, антигипертензивная терапия, курение, уровень физической активности и ОТ. Шкала риска варьирует от 0 до 32 баллов. Количество набранных баллов  $\geq 6$  свидетельствует о высоком риске СД 2 [12, 13].

В немецком Институте питания человека на основе данных Европейского проспективного исследования рака и питания (EPIC-Potsdam – European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition – Potsdam Study) была разработана шкала риска диабета (DRS – Diabetes Risk Score). Чтобы оценить 5-летнюю вероятность развития СД2, в данной шкале учитывают

Таблица 1

## Сравнительная характеристика шкал риска

Оцениваемые показатели	Названия шкал риска									
	FINDRISC (Финская)	AUSDRISK (Австралийская)	IDRS (Индийская)	DanishDRS (Датская)	DeutscheDRS (Немецкая)	ADA DRS (Американская)	CANRISK (Канадская)	QDScore (Кембриджская)	FraminghamDRS (Фраммингемская)	Omani DRS (Оманская)
Возраст	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Пол		+		+	+	+	+	+	+	
ИМТ	+			+		+	+	+	+	+
ОТ	+	+	+				+			+
Частота потребления овощей и фруктов	+	+					+			
Регулярность физической нагрузки	+	+	+	+	+	+	+			
Регулярное лечение АГ	+	+		+	+	+	+	+	+	+
Наличие АГ										
Случайное выявление гипергликемии	+	+			+		+	+	+	+
СД в семейном анамнезе	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Этническая принадлежность (страна рождения)		+					+			
Курение в настоящее время		+			+		+			+
Частота и количество потребления красного мяса (гов., свин., бар.)					+					
Частота и количество потребления хлеба из цельного зерна					+					
Частота потребления кофе					+					
Частота и количество потребляемого алкоголя					+					
Уровень образования									+	
Оценка своего здоровья									+	
Гестационный СД в анамнезе						+				
Рождение ребенка весом более 4 кг						+				
Уровень ТГ									+	
Уровень ЛПВП									+	
Наличие сердечно-сосудистых событий										+
Лечение системными глюкокортикоستيоидами										+

DRS – Diabetes Risk Score

антропометрические показатели, образ жизни, диету, уровни глюкозы,  $HbA_{1c}$ , ТГ, ЛПВП, С-реактивного белка и гамма-глутамилтрансферазы. DRS позволяет выявить лиц с предиабетом с высокой чувствительностью и специфичностью [14]. На основании этой шкалы в 2010 г. было проведено исследование в Китае для оценки риска СД2. DRS имел чувствительность 64,5% и 72,9% соответственно, а специфичность – 71,6% и 63,9% соответственно. Сделан вывод, что шкала DRS является эффективной для прогнозирования и скрининга СД в китайской популяции [15]. Проводилось испытание Немецкой, Финской и Датской шкал риска СД среди Оманских арабов, но была показана низкая эффективность этих моделей в исследуемой популяции. Была создана Оманская шкала риска (Omani diabetes risk score), которая может идентифицировать большинство людей с высоким риском СД2 в Омане. Шкала была проверена на двух когортах в 1991 и 2001 гг., чувствительность 78,6 и 62,8% и специфичность 73,4 и 78,2% соответственно. Данная модель включала возраст, ОТ, ИМТ, отягощенный наследственный анамнез по СД2 и гипертонии. Оптимальной точкой для прогнозирования риска СД2 является 10 баллов [16]. Другая шкала риска СД2 была предложена индийскими исследователями в 2005 г. в рамках исследования CURES (Chennai Urban Rural Epidemiology Study). В ходе множественного логистического регрессионного анализа данных 26 тыс. человек была разработана Индийская шкала риска диабета IDRS (Indian Diabetes Risk Score). Эта модель оценки риска включала только 4 переменных: возраст 35–50 лет, абдоминальное ожирение, семейный анамнез диабета и низкая физическая активность. Максимальное количество баллов по данной шкале составило 100 баллов, более 60 баллов определяют высокий риск СД2. Такой показатель по шкале IDRS имел чувствительность 72,5% и специфичность 60,1%. Положительная прогностическая значимость составила 17,0%, отрицательная прогностическая способность – 95,1%, точность – 61,3%. В том же году на другой индийской популяции была проведена дополнительная валидизация шкалы IDRS, которая также показала высокую специфичность и чувствительность. В2 индийские ученые пришли к выводу, что IDRS для скрининга СД2 в Индии является более эффективным и менее дорогим методом, чем генотипирование или проведение ПГТТ [17, 18].

В Великобритании с целью разработки и утверждения нового алгоритма оценки 10-летнего риска СД2 было проведено исследование по созданию Кембриджской шкалы риска диабета (Cambridge Diabetes Risk Score – QDScore) у этнически и социально-экономически разнообразного населения. В этом состоит уникальность данной модели. Оценка риска может быть получена без лабораторных измерений и, следовательно, подходит для использования как в клинической практике, так и для самооценки [19, 20, 21]. Учитывая актуальность создания

шкалы риска СД2 проводится крупное эпидемиологическое исследование в Нидерландах. На основе Датской шкалы (DRS) в Исландии проводится оценка риска СД2 [22, 23]. С использованием базы данных исследования NHANES 1999–2010 (National Health and Nutrition Examination Survey) проведена оценка Финской шкалы риска, она показала себя как простой, неинвазивный инструмент скрининга для выявления группы с высоким риском развития СД2 у взрослых в США [24].

Нами проанализировано 10 различных шкал по оценке риска СД2 (табл. 1, 2). В большинстве шкал предсказывается риск развития СД2 в течение 5 или 10 лет. Количество баллов от 0 до 100 в зависимости от используемой шкалы. Модель Кембриджской диабетической шкалы риска (Cambridge Risk Score (QDScore, QDiabetes)) учитывает наибольший возрастной диапазон от 25 до 84 лет (табл. 1).

По полученным данным (табл. 1), в большинстве шкал риска используются наиболее чувствительные и легко определяемые факторы риска СД2, такие как возраст, пол, ИМТ, ОТ, наличие СД2 у родственников, оценка физической нагрузки, наличие АГ или регулярный прием антигипертензивных препаратов и случайное выявление гипергликемии. В Финских, Австралийской и Канадской шкалах риска значимое место имеет потребление овощей и фруктов, в немецкой шкале риска СД2 учитывается потребление красного мяса, кофе, алкоголя и цельнозернового хлеба. В многонациональных популяциях определенную роль играет страна рождения (этническая принадлежность человека). В Фрамингемской шкале оценки риска СД2 учитывается уровень ТГ, ЛПВП и глюкозы крови натощак, что ведет к дополнительным денежным и временным затратам [25].

В российских рекомендациях по профилактике хронических неинфекционных заболеваний (2013 г.) предложен адаптированный вопросник Finnish Diabetes Risk Score [26]. Шкала риска FINDRISC используется в научных исследованиях в России для выявления групп риска и проведения более глубокого обследования для диагностики СД2 [27]. Актуальна валидизация существующих шкал и поиск новых дополнительных факторов риска СД2 для улучшения чувствительности и специфичности Финской шкалы для российской популяции.

Таким образом, оценка риска СД является примером прогностической модели, целью которой является информирование населения о риске болезни. На основании полученных данных можно будет выбрать приоритетные профилактические направления для предупреждения СД и его осложнений.

## Информация о конфликте интересов

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

## Список литературы

1. Buse JB. Progressive use medical therapies in Type 2 diabetes. *Diabetes spectrum*. 2000;13(4):211–228.
2. IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы». Сахарный диабет 2013;(Специальный выпуск 2):1–48. [Dedov II, Shestakova MV, Sunstov YI, Peterkova VA, Galstyan GR, Mayorov AY, et al. Federal targeted programme "Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007–2012)": results of the "Diabetes mellitus" sub-programme. *Diabetes mellitus*. 2013;(2S):1–48.] doi: 10.14341/2072-0351-3879
4. Сунцов ЮИ, Болотская ЛЛ, Рудакова ОГ, Андрианова ЕА, Толкачева АА, Кон ИЛ. Распространенность сахарного диабета 2 типа и его осложнений среди населения Московской области (данные одномоментных эпидемиологических исследований). Сахарный диабет. 2013;(4):6–10. [Sunstov YI, Bolotskaya LL, Rudakova OG, Andrianova EA, Tolkacheva AA, Kon IL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and its complications among the population of Moscow Region – a cross-sectional epidemiological study. *Diabetes mellitus*. 2013;(4):6–10.] doi: 10.14341/DM201346-10
5. Никитин ЮП, Симонова ГИ, Малахина ЕС, Малютина СК. Распространенность сахарного диабета у населения Сибири и Дальнего Востока. Консилиум. 1999;(6):6–9. [Nikitin YuP, Simonova GI, Malakhina ES, Maluyutina SK. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta u naseleniya Sibiri i Dal'nego Vostoka. *Konsilium*. 1999;(6):6–9.]
6. Никитин ЮП, Воевода МИ, Симонова ГИ. Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке. Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2012;(1):66–74. [Nikitin YP, Voevoda MI, Simonova GI. Diabetes mellitus and metabolic syndrome in Siberia and in the Far East. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2012;(1):66–74.]
7. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement 1):S11–S66. doi: 10.2337/dc13-S011
8. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725–731. doi: 10.2337/diacare.26.3.725
9. Saaristo T, Peltonen M, Lindström J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2005;2(2):67–72. doi: 10.3132/dvdr.2005.011
10. Wang J, Stancáková A, Kuusisto J, Laakso M. Identification of undiagnosed type 2 diabetic individuals by the Finnish diabetes risk score and biochemical and genetic markers: a population-based study of 7232 Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3858–3862. doi: 10.1210/jc.2010-0012
11. Glümer C, Carstensen B, Sandbaek A, Lauritzen T, Jørgensen T, Borch-Johnsen K. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. *Diabetes Care*. 2004;27(3):727–733. doi: 10.2337/diacare.27.3.727
12. Wong KC, Brown AM, Li SC. AUSDRISK – application in general practice. *Aust Fam Physician*. 2011;40(7):524–526.
13. Chen L, Magliano DJ, Balkau B, Colagiuri S, Zimmet PZ, Tonkin AM, et al. AUSDRISK: an Australian Type 2 Diabetes Risk Assessment Tool based on demographic, lifestyle and simple anthropometric measures. *Med J Aust*. 2010;192(4):197–202.
14. Schulze MB, Boeing H, Häring HU, Fritsche A, Joost HG. Validation of the German Diabetes Risk Score with metabolic risk factors for type 2 diabetes. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(17):878–883. doi: 10.1055/s-2008-1075664
15. Liu M, Pan C, Jin M. A Chinese diabetes risk score for screening of undiagnosed diabetes and abnormal glucose tolerance. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(5):501–507. doi: 10.1089/dia.2010.0106
16. Al-Lawati JA, Tuomilehto J. Diabetes risk score in Oman: a tool to identify prevalent type 2 diabetes among Arabs of the Middle East. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(3):438–444. doi: 10.1016/j.diabres.2007.01.013
17. Mohan V, Gokulakrishnan K, Ganesan A, Kumar SB. Association of Indian Diabetes Risk Score with arterial stiffness in Asian Indian nondiabetic subjects: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-84). *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(2):337–343. doi: 10.1177/193229681000400214
18. Mohan V, Goldhaber-Fiebert JD, Radha V, Gokulakrishnan K. Screening with OGTT alone or in combination with the Indian diabetes risk score or genotyping of TCF7L2 to detect undiagnosed type 2 diabetes in Asian Indians. *Indian J Med Res*. 2011;133:294–299. PMID: 21441683
19. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Sheikh A, Brindle P. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ*. 2009;338:b880. doi: 10.1136/bmj.b880
20. Collins GC, Altman DG. External validation of QDSCORE(®) for predicting the 10-year risk of developing Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(5):599–607. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03237.x
21. Noble D1, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2011;343:d7163. doi: 10.1136/bmj.d7163
22. van't Riet E, Schram MT, Abbink EJ, Admiraal WM, Dijk-Schaap MW, Holleman F, et al. The Diabetes Pearl: Diabetes biobanking in The Netherlands. *BMC Public Health*. 2012;12:949. doi: 10.1186/1471-2458-12-949
23. Wojcik K, Gjelsvik A, Goldman D. Identifying populations at high risk for diabetes with the Behavioral Risk Factor Surveillance System, Rhode Island, 2003. *Prev Chronic Dis*. 2010;7(4):A86.

24. Zhang L, Zhang Z, Zhang Y, Hu G, Chen L. Evaluation of Finnish Diabetes Risk Score in screening undiagnosed diabetes and prediabetes among U.S. adults by gender and race: NHANES 1999–2010. *PLoS One*. 2014;9(5):e97865. doi: 10.1371/journal.pone.0097865
25. Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med*. 2007;167(10):1068–1074. doi:10.1001/archinte.167.10.1068
26. Рекомендации: Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Москва; 2013. 40с. [Rekomendatsii: Profilaktika khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy. Moscow; 2013. 40p.]
27. Мисникова ИВ, Древалъ АВ, Ковалева ЮА, Губкина ВА, Лакеева ТС. Оптимизация скрининга для раннего выявления нарушений углеводного обмена. *Сахарный диабет*. 2014;(1):8–14. [Misnikova IV, Dreval AV, Kovaleva YA, Gubkina VA, Lakeeva TS. Optimizing screening procedures for early detection of glycemic disorders. *Diabetes mellitus*. 2014;(1):8–14.] doi: 10.14341/DM201418-14

---

<b>Мустафина Светлана Владимировна</b>	к.м.н., с.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Российская Федерация <b>E-mail: svetamustafina@rambler.ru</b>
Симонова Галина Ильинична	д.м.н., профессор лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Российская Федерация
Рымар Оксана Дмитриевна	д.м.н., в.н.с., исполняющий обязанности зав. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Российская Федерация

---

# Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2*

Железнякова А.В.<sup>1</sup>, Лебедева Н.О.<sup>1</sup>, Викулова О.К.<sup>1,3</sup>, Носиков В.В.<sup>2</sup>, Шамхалова М.Ш.<sup>1</sup>, Шестакова М.В.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор — академик РАН И.И. Дедов)

<sup>2</sup>Государственный научный центр РФ ФГУП «ГосНИИ Генетика», Москва  
(директор — к.б.н. Бебуров М.Ю.)

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва  
(ректор — член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

Генетическая предрасположенность является одним из важных факторов развития хронических диабетических осложнений.

**Цель.** Изучить ассоциацию полиморфных маркеров (ПМ) комплекса генов-кандидатов, кодирующих основные медиаторы поражения почек, с развитием хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

**Материалы и методы.** В исследование включено 435 пациентов с СД2 по принципу «случай—контроль». Первая группа (n=253) формировалась при помощи неперекрывающихся критериев отбора: пациенты с ХБП при длительности СД2 менее 5 лет («ХБП+», n=78) и пациенты без ХБП с СД2 более 10 лет («ХБП-», n=175). В этой группе исследовали ПМ I/D гена *ACE*, ecNOS4a/4b гена *NOS3*, I/D гена *APOB*, e2/e3/e4 гена *APOE*. Во 2-й группе (n=182) пациенты были распределены на подгруппы «ХБП+» и «ХБП-» (n=38/144) вне зависимости от длительности СД, исследовали ПМ про I2ala гена *PPARG2*, rs5219 гена *KCNJ11*, rs12255372 гена *TCF7L2*, rs13266634 гена *SLC30A8*. Статистический анализ распределения частот аллелей и генотипов проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Достоверную ассоциацию с развитием осложнения показали 4 гена. Ген *NOS3* (эндотелиальной синтетазы оксида азота): носительство аллеля 4a и генотипа 4a/4a гена *NOS3* повышают риск развития ХБП в 2 раза (OR=2,26/9,88 соответственно), аллель 4b и генотип 4b/4b гена *NOS3* являются защитными (OR=0,44/0,45 соответственно). Ген *APOB* (аполипопротеин В): носительство генотипа DD гена *APOB* имеет протективное значение (OR=0,20, 95% ДИ 0,05–0,88). Ген *TCF7L2* (транскрипционного фактора 7, подобного фактору 2): носительство генотипа TT предрасполагает к развитию ХБП (OR=3,03, 95% ДИ 1,07–8,58). Ген *KCNJ11* (субъединицы Kir6.2 АТФ-зависимого калиевого канала): носительство генотипа AA повышает риск развития ХБП (OR=2,25, 95% ДИ 1,02–4,97), носительство аллеля G защищает от развития ХБП (OR=0,57, 95% ДИ 0,34–0,96).

**Заключение.** В результате исследования установлено, что развитие ХБП при СД2 генетически детерминировано. Выявлена достоверная ассоциация риска ХБП с генами, кодирующими факторы эндотелия (*NOS3*), факторы липидного обмена (*APOB*) и факторы секреции инсулина (*KCNJ11*, *TCF7L2*), продукты экспрессии которых участвуют в основных патогенетических механизмах поражения почек при СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; хроническая болезнь почек; генетическая предрасположенность; *NOS3*; *APOB*; *TCF7L2*; *KCNJ11*

## Risk of chronic kidney disease in type 2 diabetes determined by polymorphisms in *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2* genes as compound effect of risk genotypes combination

Zheleznyakova A.V.<sup>1</sup>, Lebedeva N.O.<sup>1</sup>, Vikulova O.K.<sup>1,3</sup>, Nosikov V.V.<sup>2</sup>, Shamkhalova M.S.<sup>1</sup>, Shestakova M.V.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>National Research Center “GosNII Genetika”, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Genetic susceptibility plays an important role in the risk of developing chronic complications in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Aims.** In this study, we evaluated the possible association of the polymorphic variants that encode key renal damage mediators (endothelial dysfunction, lipid metabolism and insulin secretion/sensitivity) with the risk of chronic kidney disease (CKD) in patients with T2DM.

**Materials and Methods.** We enrolled 435 patients with T2DM using case-control study design. In 253 patients, we used non-overlapping criteria to form groups with/without CKD (defined as GFR<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) according to the duration of T2DM ( $\leq 5$  years/ $\geq 10$  years) (n=75 and 178, respectively) and analysed the following 4 polymorphic markers: I/D in *ACE*, ecNOS4a/4b in *NOS3*, I/D in *APOB* and e2/e3/e4 in *APOE* genes. We then divided 182 patients in groups with/without CKD (n=38 and 144, respectively) regardless of the duration of diabetes and studied

*pro12ala in PPARG2, rs5219 in KCNJ11, rs12255372 in TCF7L2 and rs13266634 in SLC30A8 genes. Statistical analysis was performed using the  $\chi^2$  test, and data were expressed as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs). Values of  $p < 0.05$  indicated statistical significance.*

**Results.** Four genes were found to have a significant association with CKD occurrence. For the *eNOS3* the allele 4a and 4a/4a genotype was associated with a twofold CKD risk (OR=2.2/9.88) and the allele 4b and 4b/4b polymorphism were protective regarding CKD development (OR=0.44/0.45). For *APOB I/D*, the genotype DD was associated with lower risk of CKD [OR for DD=0.2 (95% CI: 0.05–0.88)]. In the second group, genotype TT of *TCF7L2* predisposed to CKD (OR=3.03, 95% CI: 1.07–8.58). For *KCNJ11* group genotype AA predisposed to CKD (OR=2.25, 95% CI: 1.02–4.97) compared to the allele G (OR=0,57, 95% CI: 0.34–0.96).

**Conclusions.** In conclusion, our findings indicate a significant role of functional genetic variants associated with genes of endothelial factors (*NOS3*), lipid metabolism (*APOB*), and insulin secretion factors (*KCNJ11*, *TCF7L2*) in modulating the risk of CKD and their significant involvement in the mechanism of kidney damage in patients with T2DM.

**Keywords:** diabetes mellitus; genes; CKD; *NOS3*; *APOB*; *TCF7L2*; *KCNJ11*

DOI: 10.14341/DM2014323-30

**Х**роническая болезнь почек (ХБП) является патологией, по темпам роста распространенности приобретающей характер неинфекционной эпидемии, наряду с такими заболеваниями, как сахарный диабет (СД) и ожирение. ХБП развивается у 13–15% лиц в общей популяции и гораздо чаще – до 40–50% – в группах риска, к которым относятся пациенты с СД 2 типа (СД2) [1]. По прогнозам Международной диабетической федерации, количество больных СД в мире к 2030 г. увеличится до 552 млн человек, из них 90% – пациенты с СД2. Тяжесть СД2 обусловлена генерализованным поражением сосудистой системы с развитием множественных микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (ишемическая болезнь сердца (ИБС), периферический атеросклероз). Частота и темпы развития сосудистых осложнений, помимо модифицируемых факторов (гипергликемии, артериальной гипертонии (АГ), дислипидемии), зависят от индивидуальных генетических особенностей, характеризующих большую или меньшую чувствительность индивидуума к повреждающему действию патологических факторов при СД.

Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из наиболее грозных осложнений СД, ведущее к прогрессивному снижению фильтрационной функции почек, итогом которого является развитие хронической почечной недостаточности (уремии). Классическим признаком ДН является повышение экскреции белка с мочой – микроальбуминурии (МАУ), а далее протеинурии (ПУ). Особенностью изучения почечных осложнений у пациентов с СД2 является гетерогенность патологии почек при этом типе заболевания, что практически не позволяет дифференцировать классическую ДН, основанную на определении экскреции белка, как при СД 1 типа (СД1) [2]. В настоящее время с целью диагностики почечной патологии введен термин ХБП, который представляет собой обобщающее наднозологическое понятие и позволяет оценить наличие и тяжесть поражения почек вне зависимости от причины повреждения. Под ХБП понимают наличие одного или более лабораторных, структурных или функциональных признаков повреждения почек длительностью  $\geq 3$  месяцев или изолированное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В нашем исследовании мы ориентировались на общепризнанную в мире классификацию

ХБП и определяли ее наличие как стабильное (более 3 месяцев) снижение СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [3].

Ведущей причиной развития всех сосудистых осложнений СД, в том числе ХБП, является хроническая гипергликемия. Однако у части пациентов поражение почек развивается и быстро прогрессирует, несмотря на удовлетворительный гликемический контроль, что указывает на влияние негликемических механизмов. Показана взаимосвязь уровня протеинурии, степени АГ и выраженности гломерулярного склероза [4]. В 1989 г. появились первые работы о возможности семейного наследования диабетической патологии почек [5]. Выделение данной категории больных позволило предположить значимое участие генетических факторов в развитии ДН и ХБП.

ХБП является второй, после сердечно-сосудистой патологии, причиной смертности больных с СД2. Контроль уровня гликемии и АД с использованием препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (РАС), могут замедлить прогрессирование, но не предупредить развитие патологии. Изучение генетической предрасположенности к ХБП представляет особую значимость именно с позиций прогнозирования и формирования групп риска на доклиническом этапе, когда патологические изменения потенциально обратимы.

Современная стратегия исследования генетической предрасположенности к такой многофакторной патологии, как сосудистые осложнения СД, основана на изучении полиморфных маркеров генов-кандидатов – генов, продукты экспрессии которых участвуют в патогенезе данного заболевания. Полиморфный маркер (ПМ) гена – это вариабельный (изменяющийся) участок ДНК, связанный с неким фенотипическим признаком (например, АГ). Под ассоциацией генетического маркера с заболеванием понимают достоверные различия в распределении частот аллеля или парного набора аллелей (генотипа) у лиц с наличием и отсутствием патологии.

**Целью** нашей работы было изучить распределение частот аллелей и генотипов комплекса полиморфных маркеров генов-кандидатов почечной патологии (*I/D* гена *ACE*, *ecNOS4a/4b* гена *NOS3*, *I/D* гена *APOB*,  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  гена *APOE*, *pro12ala* гена *PPARG2*, *rs5219* гена *KCNJ11*, *rs12255372* гена *TCF7L2* и *rs13266634* гена *SLC30A8*) у пациентов с СД2 с наличием и отсутствием ХБП, и оценить информативность

Таблица 1

Последовательности праймеров и особенности амплификации полиморфных участков генов ACE, NOS3, APOB, APOE, KCNJ11, TCF7L2, PPARG2, SLC30A8			
Полиморфный маркер	Прямой и обратный праймеры (5'–3')	MgCl <sub>2</sub> , mM	Отжиг, °C
KCNJ11 rs5219	TGCAGTTGCCTTTCTGGACACAA GGTGGGGAGTTATCTCAGAAGTGAGGC	1	62
TCF7L2 rs12255372	CAGTTTACACATAAGGATGT CCTGAGTGATTATCAGAATA	2	48
PPARG2 pro12ala	TGCCCAAATAAGCTTTC GCAATGCATTAGGCACTA	1	58
SLC30A8 rs13266634	CAAACGTGGCTTCCTCTGA GTGAGTGAGTGCATCGTAAA	2	58
NOS3 (ecNOS34a/4b)	AGGCCCTATGGTAGTGCCTTT TCTCTAGTGCTGTGGTCAC	1,5	53
APOB (I/D)	CAGCTGGCGATGGACCCGCCGA ACCGGCCCTGGCGCCGCCAGCA	1,0	70
APOE (ε2/ε3/ε4)	ACGCGGGCACGGCTGTCCA TCGCGGATGGCGCTGAGGC	2,0	66
ACE (I/D)	CTGGAGACCACTCCCATCCTTCT GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT	1,5	62

их исследования в качестве маркеров прогнозирования поражения почек при СД2.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 435 пациента с СД2 русской популяции, включенных по принципу «случай–контроль». Выборка была этнически однородна. Первая группа (n=253) формировалась при помощи неперекрывающихся критериев отбора: пациенты с ХБП при длительности СД2 менее 5 лет («ХБП+», n=78) и пациенты без ХБП с СД2 более 10 лет («ХБП–», n=175). В этой группе исследовали ПМ I/D гена ACE, ecNOS4a/4b гена NOS3, I/D гена APOB, e2/e3/e4 гена APOE. Во 2-й группе (n=182) пациенты были распределены на подгруппы «ХБП+» и «ХБП–» (n=38 и n=144) вне зависимости от длительности СД, исследовали ПМ pro12ala гена PPARG2, rs5219 гена KCNG11, rs12255372 гена TCF7L2, rs13266634 гена SLC30A8. Такой подход к созданию групп с использованием «полярных» фенотипов применялся в связи с тем, что ХБП, особенно при СД2, является многофакторным заболеванием, чтобы снизить маскирующее влияние негенетических факторов риска, из которых длительность воздействия гипергликемии яв-

ляется одним из наиболее значимых. Наличие ХБП определяли как стойкое снижение СКФ <60мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанной по стандартной формуле MDRD.

Все пациенты дали информированное согласие, проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ Эндокринологический научный центр.

Идентификация аллелей проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Геномную ДНК выделяли из цельной крови больных посредством экстракции фенолом-хлороформом после инкубации образцов крови с протеиназой К в присутствии 0,1% додецилсульфата натрия. Использовали термостабильную ДНК-полимеразу Taq производства ЗАО «Диалат» (г. Москва). Олигонуклеотидные праймеры синтезированы ЗАО «Евроген» (г. Москва). Амплификацию с известными условиями работы праймеров проводили с помощью ПЦР «в реальном времени» и на термоцикле. Температуру отжига праймеров варьировали в зависимости от амплифицируемого локуса. Условия ПЦР и последовательности праймеров для амплификации исследованных локусов приведены в табл. 1.

Амплифицированные аллели полиморфных локусов идентифицировали после электрофоретического разделения в 12% полиакриламидном или 2% агарозном геле,

Таблица 2

Общая характеристика групп с наличием и отсутствием ХБП						
Клинические параметры	Группа 1 (n=253)			Группа 2 (n=182)		
	«ХБП+» (n=78)	«ХБП–» (n=175)	p	«ХБП+» (n=38)	«ХБП–» (n=144)	p
Пол (м/ж)	35/43	39/136	p<0,05	12/26	60/84	Н/Д
Возраст, лет	62,8±8,5	58,8±7,87	Н/Д	64,6±8,3	57,7±8,1	Н/Д
Длительность СД2, лет	5±0,6	12,5±2,7	дизайн	15,5±9,65	10,8±6,3	p<0,05
HbA <sub>1c</sub> , %	7,8±1,8	8,6±1,9	p<0,05	8,0±1,92	9,1±1,92	p<0,05
Холестерин, ммоль/л	5,5±1,8	5,2±3,1	Н/Д	5,5±1,26	5,4±1,42	Н/Д
Триглицериды, ммоль/л	2,7±1,8	1,9±1,2	p<0,05	2,0±0,89	2,2±1,9	Н/Д
САД, мм рт.ст.	147±20,4	144±18,4	Н/Д	146,7±15,9	137,1±16	p<0,05
ДАД, мм рт.ст.	79,4±12,4	88,9±11,2	p<0,05	81,8±10,8	81±10,2	Н/Д
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,6±5,3	32±6,7	Н/Д	32,7±7,66	31,6±6,1	Н/Д
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	20,1±20,2	96,1±21,9	дизайн	40±19,1	87,3±17,9	дизайн
Ретинопатия, %	85	37	p<0,05	74	51	p<0,05
МАУ, мг/л	3173±4797	36,5±69,68	p<0,05	103,5±44,9	17,5±49,7	p<0,05

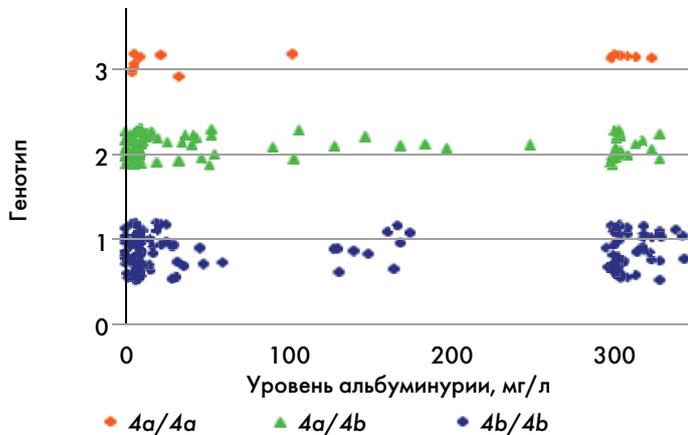


Рис. 1. Распределение генотипов NOS3 в зависимости от уровня альбуминурии.

который затем окрашивали бромистым этидием. Наблюдаемое распределение генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга.

Статистический анализ распределения частот аллелей и генотипов проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Клинические параметры оценивали при помощи критерия Стьюдента, методом  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Риск развития ХБП рассчитан по Клопперу-Пирсону.

## Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2. Все пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ. В группах «ХБП+» по сравнению с пациентами без ХБП отмечался достоверно более низкий  $HbA_{1c}$ , что, по всей видимости, отражает возможность частого развития гипогликемий при снижении фильтрации, нежели лучший контроль углеводного обмена. У пациентов с ХБП отмечался более высокий уровень альбуминурии, триглицеридов и САД (основных негликемических факторов риска прогрессирования ХБП) и большая частота ретинопатии как следствие сочетанного поражения органов-мишеней.

Распределение частот генотипов в выборке «ХБП+» по всем полиморфизмам соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Достоверную ассоциацию с развитием ХБП показали маркеры 4 генов.

**Маркер *ecNOS4a/4b* гена *NOS3* (эндотелиальной синтетазы оксида азота):** аллель *4a* и генотип *4a/4a* достоверно чаще встречались в группе пациентов «ХБП+», оказывая предрасполагающее влияние на риск развития ХБП: OR=2,26, ДИ 95% 1,45–3,54; OR=9,88, ДИ 95% 2,05–47,72 соответственно, аллель *4b* и генотип *4b/4b*, напротив, имели протективное значение: OR=0,44, ДИ 95% 0,29–0,69; OR=0,45, ДИ 95% 0,26–0,77 соответственно (табл. 3).

Мы также провели анализ распределения генотипов маркера *ecNOS4a/4b* гена *NOS3* в зависимости от уровня альбуминурии. Данные представлены на рис. 1. Достоверной ассоциации выявлено не было, что может указывать на различные генетические детерминанты основных клинических маркеров патологии почек – альбуминурии и СКФ.

**Маркер *I/D* гена *APOB* (аполипопротеина В):** частота носительства генотипа *DD* гена *APOB* у пациентов с ХБП была достоверно ниже: 2,7% vs 12%,  $p=0,02$ . При использовании доминантной модели наследования установлено, что носительство генотипа *DD* гена *APOB* имеет протективное значение (OR=0,20, ДИ 95% 0,05–0,88), при этом в отсутствие данного генотипа риск развития ХБП повышается в 5 раз по сравнению с носителями генотипа *DD* (уровень значимости  $p=0,02$ , OR=5,0, ДИ 95% 1,14–21,98). Данные представлены в табл. 3.

**Маркер *rs12255372* гена *TCF7L2*:** частота аллеля *T* и генотипа *T/T* была выше у пациентов с ХБП. При анализе рецессивной модели наследования генотип *T/T* предрасполагает к развитию ХБП с уровнем значимости  $p=0,03$ , OR=3,03, ДИ 95% 1,07–8,58, и напротив, носительство любого из генотипов *G/G* или *G/T* снижает вероятность развития осложнения OR=0,33, ДИ 95% = 0,12–0,94. Данные представлены в табл. 4.

**Маркер *rs5219* гена *KCNJ11*:** аллель *A* достоверно чаще встречался у пациентов с ХБП, аллель *G* – в группе без ХБП. Установлена достоверная ассоциация этого маркера с развитием ХБП, уровень значимости  $p=0,03$ . Аллель *A* пред-

Таблица 3

Распределение аллелей и генотипов маркеров <i>ecNOS4a/4b</i> гена <i>NOS3</i> и <i>I/D</i> гена <i>APOB</i> у пациентов с наличием и отсутствием ХБП						
Аллели/генотипы	ХБП+ (n=78)	ХБП- (n=175)	$\chi^2$	p	OR	95% CI
<b><i>ecNOS4a/4b</i></b>						
Мультипликативная модель наследования						
Аллель <i>4a</i>	47 (30,1%)	56 (16%)	12,43 (df=1)	0,0004	2,26	1,45 – 3,54
Аллель <i>4b</i>	109 (69,9%)	294 (84%)			0,44	0,29–0,69
Общая модель наследования						
<i>4a/4a</i>	8 (10,3%)	2 (1,1%)	16,1 (df=2)	0,00032	9,88	2,05–47,72
<i>4a/4b</i>	31 (39,7%)	52 (29,7%)			1,56	0,89–2,72
<i>4b/4b</i>	39 (50%)	121 (69,2%)			0,45	0,26–0,77
<b><i>APOB I/D</i></b>						
Мультипликативная модель наследования						
Аллель <i>I</i>	113 (62,4%)	239 (68,3%)	0,69 (df=1)	0,41	1,22	(0,8–1,85)
Аллель <i>D</i>	43 (27,6%)	111 (31,7%)			0,82	(0,54–1,24)
Доминантная модель наследования						
<i>I+I/D</i>	76 (47,4%)	154 (48,6%)	5,48 (df=1)	0,02	5,00	(1,14–21,98)
<i>DD</i>	2 (2,7%)	21 (12%)			0,20	(0,05–0,88)

Таблица 4

Распределение аллелей и генотипов маркеров генов *TCF7L2* и *KCNJ11* у пациентов с наличием и отсутствием ХБП

Аллели/генотипы	ХБП+ (n=38)	ХБП- (n=144)	$\chi^2$	p	OR	95% CI
<b>TCF7L2</b>						
Мультипликативная модель наследования						
Аллель G	16 (43,4%)	72 (50%)	1,04 (df = 1)	0,31	0,77	0,46–1,28
Аллель T	22 (56,6%)	72 (50%)			1,30	0,78–2,17
Рецессивная модель наследования						
GG+GT	31 (81,6%)	134 (93,1%)	4,68 (df=1)	0,03	0,33	0,12–0,94
TT	7 (18,4%)	10 (6,9%)			3,03	1,07–8,58
<b>KCNJ11</b>						
Мультипликативная модель наследования						
Аллель A	23 (59,2%)	65 (45,5%)	4,54 (df = 1)	0,03	1,74	(1,04–2,91)
Аллель G	15 (40,8%)	79 (54,5%)			0,82	(0,34–0,96)
Рецессивная модель наследования						
AA	13 (34,2%)	27 (18,8%)	4,19 (df = 1)	0,04	2,25	(1,02–4,97)
AG+GG	25 (65,8%)	117 (81,3%)			0,44	(0,20–0,98)

располагает к развитию ХБП: OR=1,74, ДИ 95% 1,04–2,91, аллель G защищает OR=0,57 (95% ДИ 0,34–0,96). При анализе рецессивной модели наследования с уровнем значимости  $p=0,04$ ,  $\chi^2=4,19$  генотип A/A повышает риск развития ХБП OR=2,25, ДИ 95% 1,02–4,97, носительство любого из генотипов A/G или G/G защищает от ХБП OR=0,44, ДИ 95% 0,2–0,98. Данные представлены в табл. 4.

Статистически достоверной ассоциации маркеров других исследованных генов: *ACE* (гена ангиотензинпревращающего фермента), *APOE* (гена аполипопротеина E), *PPARG2* (гена рецептора активатора пролифератора пероксисом), *SLC30A8* (гена белка-транспортера цинка типа 8) с развитием ХБП при СД2 в нашем исследовании не получено.

Мы также оценили частоту развития ХБП у пациентов с различным набором генотипов риска исследованных генов. Данные представлены на рисунке 2.

Для группы 1 (n=253) генотипы риска это: *NOS* – 4a/4a, *APOB* – I/I или I/D, *APOE* e3/e3, *ACE* – D/D (последние 2 гена, не показавшие достоверной ассоциации в нашем исследовании, – по данным литературы). Так, у пациентов с отсутствием генотипов риска ХБП развилась только у 4 пациентов, в пересчете на риски: OR=0,23, у пациентов с одним генотипом риска частота ХБП составила 25%,

OR=0,77, с двумя генотипами риска – 19,4%, OR=0,47, с тремя – 35,4%, OR=1,62, и у пациентов с полным набором четырех генотипов риск ХБП был максимальным – 44%, OR=2,13. При распределении пациентов из 2-й группы (n=182) была получена аналогичная тенденция: при отсутствии генотипов риска генов *TCF7L2* и *KCNJ11* частота развития ХБП составила 17%, OR=0,35, у пациентов с одним генотипом риска – 31%, OR=2,04 и при наличии двух генотипов риск ХБП возрастал более чем в 13 раз – 67%, OR=13,81

## Обсуждение

Работы, посвященные изучению генетических маркеров патологии почек у пациентов с СД2, немногочисленны и очень противоречивы. И связано это не столько с разнородностью этнических групп или межпопуляционными различиями результатов исследований. В первую очередь, само определение поражения почек у пациентов с СД2 вызывает значительные сложности. В условиях многофакторности поражения органов-мишеней при СД2, значительной частоты сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, АГ, мочевого инфекции, широкого использования средств, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (РАС),

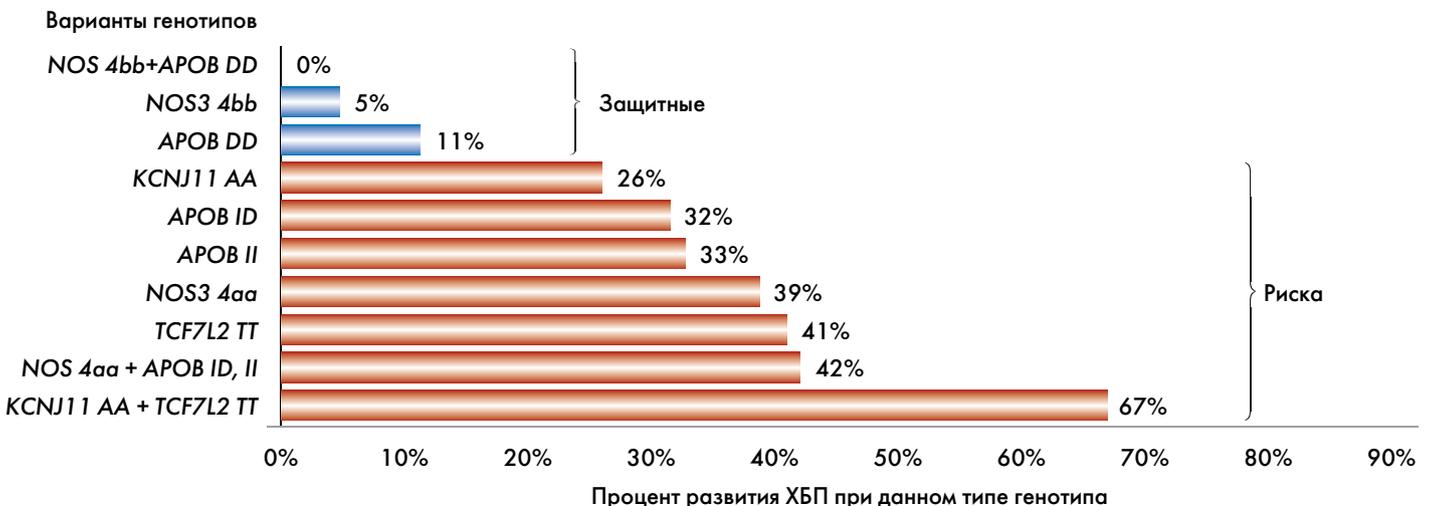


Рис. 2. Частота развития ХБП у пациентов с генотипами риска и «защитными» генотипами генов *NOS3*, *APOB*, *TCF7L2* и *KCNJ11*.

что значительно влияет на оценку экскреции белка, выделение классической ДН крайне затруднительно. В этой связи использование классификации ХБП в качестве основного критерия формирования групп сравнения представляется нам наиболее оптимальным выбором.

На чем основано влияние полиморфизма генов на развитие той или иной патологии и, соответственно, возможность изучения и оценки рисков? Полиморфный маркер гена представляет собой варибельный участок ДНК, носительство определенного варианта которого вызывает изменение продукта экспрессии гена (активность фермента или белка-транспортера), что, в свою очередь, непосредственно или, чаще всего, опосредованно, изменяет некий фенотипический признак. Однако наличие аллеля или генотипа риска *per se* не приводит к развитию заболевания, только при определенной комбинации аллелей и генотипов генетическая предрасположенность может реализоваться в фенотип патологии под воздействием патологических средовых факторов. Поскольку вклад одного гена может быть ничтожно мал, наибольшие перспективы в изучении генетических факторов представляет комплексный полигенный подход. Как правило, в исследование включаются полиморфные маркеры тех генов, которые кодируют модуляторы изучаемой патологии, известные на основе патогенеза заболевания.

В нашем исследовании достоверную ассоциацию с развитием ХБП показали маркеры генов, кодирующих ключевые медиаторы повреждения почек: факторы эндотелия (ген *NOS3*), факторы липидного обмена (ген *APOB*), факторы секреции инсулина (*KCNJ11*, *TCF7L2*).

Традиционно в патогенезе патологии почек при СД важнейшую роль отводят эндотелиальной дисфункции, ведущей к гиперактивации РАС и нарушению продукции вазопротективных факторов. Синтез основного вазопротективного фактора эндотелия – оксида азота (NO) обеспечивает фермент NO-синтетаза. Влияние варианта *4a* связано с нарушением экспрессии гена *NOS3*, что приводит к уменьшению выработки NO. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы: установлена ассоциация маркера *ecNOS4a/4b* гена *NOS* с развитием ХБП [6], с прогрессированием до терминальной стадии поражения почек, требующей проведения заместительной почечной терапии, OR=1,74, и с ДН у пациентов с СД2, OR=2,03 [7]. Для данного полиморфизма также описана ассоциация с различной сердечно-сосудистой патологией: атеросклерозом, ИБС, инфарктом миокарда (ИМ) и АГ при СД 2 [8].

Наиболее изученным геном, кодирующим вазоактивные факторы эндотелия, является *ACE*, полиморфизм типа вставка/отсутствие вставки (*I/D*, insertion/deletion). Данный полиморфизм связан с уровнем ангиотензинпревращающего фермента и, соответственно, регулирует продукцию ангиотензина II – ключевого фактора развития и прогрессирования гломерулосклероза. К настоящему времени накоплено множество данных о наличии ассоциации *I/D* полиморфизма *ACE* с сосудистыми осложнениями СД: ДН, ИБС и инфарктом миокарда. По данным метаанализа, включившего исследования за 10-летний период и 14727 пациентов с СД, генотип *DD* гена *ACE* является независимым

фактором риска развития ДН при СД1 и СД2 [9]. В нашей работе статистически значимых различий между группами ХБП при СД2 выявлено не было, в отличие от проведенного нами ранее исследования, где полиморфизм *I/D* гена *ACE* показал сильную связь с развитием ДН при СД1 [10]. Это может быть обусловлено как недостаточной выборкой для проявления ассоциации при СД2, так и принципиально разным подходом к формированию групп сравнения, основанным на оценке экскреции белка – при СД1 и скорости фильтрации – при СД2. Возможно, основные клинические маркеры патологии почек – альбуминурия и СКФ, вследствие различных механизмов регуляции, могут иметь и различные генетические детерминанты.

Ген *APOB* кодирует аполипопротеин В – структурный апобелок основных атерогенных фракций липидов – хиломикрон, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), который является лигандом для рецепторов ЛПНП, опосредуя поступление холестерина внутрь клетки. В литературе широко обсуждается роль дислипидемии в качестве предиктора прогрессирования патологии почек [11]. Центральная роль, которую аполипопротеин В (*apoB*) играет в транспорте липидов, позволяет предположить, что носительство определенных аллельных вариантов гена *APOB* может быть одной из причин, определяющих индивидуальные различия в уровне липидов. Мы исследовали *I/D* полиморфизм сигнального пептида, связанный с делецией трех кодонов Лей-Ала-Лей в положении -14/-16. Изменения структуры сигнального пептида могут влиять на способность транспорта *apoB* через мембраны, тем самым повышая атерогенные свойства крови. Процессы гломеруло- и атеросклероза имеют общие механизмы развития. Для аллеля *D*, показавшего достоверную ассоциацию с ХБП в нашем исследовании, обнаружена ассоциация с развитием атеросклероза [12].

Ген *APOE* кодирует аполипопротеин Е, который также играет важную роль в метаболизме липидов. Его основная функция – транспорт холестерина к тканям от мест его синтеза или всасывания. Аполипопротеин Е существует в трех изоформах: E2, E3 и E4, которые кодируются одним геном (*APOE*). В проведенном нами ранее исследовании была выявлена ассоциация полиморфного маркера  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  гена *APOE* с развитием ДН при СД1 [13]. В зарубежных работах описана ассоциация данного маркера с развитием ДН при СД2 [14]. В нашей работе при СД2 значимой ассоциации с развитием ХБП установить не удалось. Вследствие наличия трех изоформ, данный маркер наиболее сложен в техническом выполнении, что требует значительного увеличения выборки для выявления статистически значимых различий.

Однако наибольший интерес из полученных результатов, на наш взгляд, представляют маркеры генов, которые традиционно не связывались с патогенезом ХБП – *KCNJ11* и *TCF7L2*.

Продукт гена *KCNJ11* – белок Kir6.2 – является одной из двух субъединиц АТФ-зависимых калиевых каналов, регулирующих секрецию инсулина путем изменения потенциала клеточной мембраны. Полиморфный маркер *rs5219*

гена *KCNJ11* ассоциирован с различными фенотипами нарушений углеводного обмена: от гиперинсулинемии и неонатального диабета до снижения секреции инсулина при СД2. Влияние данного полиморфизма на риск развития сосудистых осложнений, в том числе, ХБП, активно обсуждается в связи с тем, что данный тип калиевых каналов обнаружен не только в  $\beta$ -клетках, но также в стенке сосудов [15]. Мутации в гене *KCNJ11* приводят к структурной модификации белка Kir6.2, что возможно, определяет индивидуальные различия в степени восприимчивости к патологическим эффектам гипергликемии.

Ген *TCF7L2* кодирует транскрипционный фактор 7, подобный фактору 2, который является сигнальным белком передачи информации в клетке. *TCF7L2* может оказывать влияние на пролиферацию и дифференцировку  $\beta$ -клеток, и, что крайне важно, участвует в транскрипции гена проглюкагона, увеличивая продукцию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Традиционно *TCF7L2* ассоциировали с развитием ожирения и маркерами воспаления. Позднее два однонуклеотидных полиморфизма — *rs12255372* и *rs7903146* гена *TCF7L2* показали сильную ассоциацию с развитием СД2 [16]. Гипергликемия и воспаление являются ключевыми в патогенезе сосудистых осложнений и поражения почек при СД. Кроме того, нарушение секреции ГПП-1 в настоящее время рассматривается не только как фактор развития СД, но и наиболее перспективный предиктор и терапевтический субстрат поражения почек при СД [17]. Ассоциация гена *TCF7L2* с ХБП показана на японской популяции [18]. Также хотелось бы отметить исследование, в котором изучали связь 18 генетических маркеров СД2 с развитием нефропатии, показавшее ассоциацию маркеров генов *KCNJ11* и *TCF7L2* с низким уровнем СКФ, но не с альбуминурией [19], что подтверждает нашу гипотезу о различных генетических детерминантах клинических маркеров ХБП.

Для ряда классических генов-кандидатов поражения почек (*ACE*, *NOS3*) показана сочетанная генетическая предрасположенность к развитию СД, что может свидетельствовать об общих патогенетических механизмах развития СД и его осложнений. Поэтому мы включили в поиск генетической предрасположенности к ХБП гены *PPARG2* и *SLC30A8*.

Ген *PPARG2* кодирует ядерный рецептор, посредством которого регулируется синтез жирных кислот, TNF- $\alpha$ , резистина, адипонектина, факторов адипогенеза. Комплекс PPAR $\gamma$  с ретиноидным X рецептором (RXR) связывается с PPAR-связывающими структурными элементами в промоторных областях генов-мишеней, регулируя их экспрессию. Мутации в гене *PPARG* являются причиной PPAR $\gamma$  лиганд-резистентного синдрома, который проявляется комплексом клинических симптомов: инсулинорезистент-

ности, дислипидемии, гипертензии, увеличения массы тела и нарушения гомеостаза глюкозы. Показана ассоциация полиморфизма гена *PPARG2* с СД2 [20]. В нашем исследовании ассоциации гена с риском ХБП получено не было.

Продуктом гена *SLC30A8* является белок-транспортёр цинка типа 8 (ZnT-8), который регулирует концентрацию ионов цинка в  $\beta$ -клетках, необходимых для секреции инсулина. Цинк играет важную роль в регуляции созревания, хранения и секреции инсулина  $\beta$ -клетками. Вовлеченность гена *SLC30A8* в развитие СД2 показана в нескольких крупномасштабных исследованиях [20]. К сожалению, выявить ассоциацию гена с риском ХБП нам не удалось.

При подсчете отношения шансов развития ХБП было выявлено, что риск развития ХБП зависел от количества генотипов риска: при отсутствии генотипов риска (носителем только защитных вариантов) — относительный риск ХБП был минимальным: OR=0,23 и 0,35 в 1-й и 2-й группе соответственно и прогрессивно возрастал по мере увеличения количества генотипов риска до OR=2,13 и 13,8. Безусловно, для построения шкал риска ХБП данных недостаточно — необходимы исследования на большей выборке пациентов. Тем не менее, результаты нашей работы еще раз подтверждают полигенный характер развития ХБП.

## Заключение

В результате исследования установлено, что развитие ХБП при СД2 генетически детерминировано. Выявлена достоверная ассоциация риска ХБП с генами, кодирующими факторы эндотелия (*NOS3*), факторы липидного обмена (*APOB*) и факторы секреции инсулина (*KCNJ11*, *TCF7L2*), продукты экспрессии которых участвуют в основных патогенетических механизмах поражения почек при СД. При комплексном анализе изученных маркеров определяющее значение имело накопление генотипов риска: при наличии только защитных генотипов риск ХБП был очень низким и прогрессивно повышался при накоплении генотипов риска, что позволяет предложить использовать данную панель полиморфных маркеров в качестве генетического диагностикума с целью прогнозирования ХБП и формирования групп риска развития патологии на доклиническом этапе.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов в связи с написанием данной статьи.

Исследование проведено в рамках НИР при поддержке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

## Список литературы

- |  |  |
|--|--|
| 1. Маслова ОВ, Сунцов ЮИ, Шестакова МВ, Казаков ИВ, Викулова ОК, Сухарева ОЮ, и др. Распространенность поражения почек при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2009;(4):47–51. [ Maslova OV, | Suntsov YI, Shestakova MV, Kazakov IV, Vikulova OK, Sukhareva OY, et al. Prevalence of renal lesions in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus in the Russian Federation. Diabetes mellitus. 2009;(4):47–51.] doi: 10.14341/2072-0351-5704 |
|--|--|

2. Шестакова МВ, Дедов ИИ. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Москва; 2009. [Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus and Chronic kidney disease. Moscow; 2009.]
3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1–150. Available from: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
4. Fogarty DG, Rich SS, Hanna L, Warram JH, Krolewski AS. Urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes is heritable and genetically correlated to blood pressure. *Kidney Int*. 2000;57(1):250–257. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00833.x
5. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1989;320(18):1161–1165. doi: 10.1056/NEJM198905043201801
6. Zeng Z, Li L, Zhang Z, Li Y, Wei Z, Huang K, et al. A meta-analysis of three polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) and their effect on the risk of diabetic nephropathy. *Hum Genet*. 2010;127(4):373–381. doi: 10.1007/s00439-009-0783-x
7. Ma Z-J, Chen R, Ren H-Z, Guo X, Chen JG, Chen L-M. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 4b/a polymorphism and the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Meta Gene*. 2014;2:50–62. doi: 10.1016/j.mgene.2013.10.015
8. Pulkkinen A, Viitanen L, Kareinen A, Lehto S, Vauhkonen I, Laakso M. Intron 4 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with elevated blood pressure in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *J Mol Med (Berl)*. 2000;78(7):372–379. doi: 10.1007/s001090000124
9. Ng DP, Tai BC, Koh D, Tan KW, Chia KS. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects. *Diabetologia*. 2005;48(5):1008–1016. doi: 10.1007/s00125-005-1726-2
10. Shestakova MV, Vikulova OK, Gorashko NM, Voronko OE, Babunova NB, Nosikov VV, et al. The relationship between genetic and haemodynamic factors in diabetic nephropathy (DN): Case-control study in type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; 74(2):S41–50. doi: 10.1016/j.diabres.2006.06.013
11. Tolonen N, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, et al. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(12):2522–2530. doi: 10.1007/s00125-009-1541-2
12. Hixson JE, McMahan CA, McGill HC Jr, Strong JP. Apo B insertion/deletion polymorphisms are associated with atherosclerosis in young black but not young white males. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Arterioscler Thromb*. 1992;12(9):1023–1029. doi: 10.1161/01.ATV.12.9.1023
13. Викулова ОК. Клинико-лабораторные и генетические факторы развития и прогрессирования диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2003. [Vikulova OK. Kliniko-laboratornye i geneticheskie faktory razvitiya i progressirovaniya diabeticheskoy nefropatii u bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa [dissertation]. Moscow; 2003]
14. Araki S, Koya D, Makiishi T, Sugimoto T, Isono M, Kikkawa R, et al. APOE polymorphism and the progression of diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes: results of a prospective observational follow-up study. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2416–2420. doi: 10.2337/diacare.26.8.2416
15. Yoshida H, Feig JE, Morrissey A, Ghiu IA, Artman M, Coetzee WA. K ATP channels of primary human coronary artery endothelial cells consist of a heteromultimeric complex of Kir6.1, Kir6.2, and SUR2B subunits. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;37(4):857–869. doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.022
16. Jin T, Liu L. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus. *Mol Endocrinol*. 2008;22(11):2383–2392. doi: 10.1210/me.2008-0135
17. Fujita H, Morii T, Fujishima H, Sato T, Shimizu T, Hosoba M, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int*. 2014;85(3):579–589. doi: 10.1038/ki.2013.427
18. Maeda S, Osawa N, Hayashi T, Tsukada S, Kobayashi M, Kikkawa R. Genetic variations associated with diabetic nephropathy and type II diabetes in a Japanese population. *Kidney Int Suppl*. 2007;(106):S43–48. doi: 10.1038/sj.ki.5002385
19. Franceschini N, Shara NM, Wang H, Voruganti VS, Laston S, Haack K, et al. The association of genetic variants of type 2 diabetes with kidney function. *Kidney Int*. 2012;82(2):220–225. doi: 10.1038/ki.2012.107
20. Hu C, Zhang R, Wang C, Wang J, Ma X, Lu J, et al. PPARG, KCNJ11, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IDE-KIF11-HHEX, IGF2BP2 and SLC30A8 are associated with type 2 diabetes in a Chinese population. *PLoS One*. 2009;4(10):e7643. doi: 10.1371/journal.pone.0007643

**Железнякова Анна Викторовна**

аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация  
**E-mail: azhelez@gmail.com**

Лебедева Надежда Олеговна  
 Викулова Ольга Константиновна

аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация  
 к.м.н., в.н.с. ФГБУ Эндокринологический научный центр; доц. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Носиков Валерий Вячеславович

д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярной генетики, РФ ФГУП «ГосНИИгенетика», Москва, Российская Федерация

Шамхалова Минара Шамхаловна

д.м.н., зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАН, директор Института диабета ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; проф., зав. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

# Длина теломер и состояние сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Дудинская Е.Н.<sup>1</sup>, Ткачева О.Н.<sup>1</sup>, Шестакова М.В.<sup>2, 3</sup>, Браилова Н.В.<sup>1</sup>, Стражеско И.Д.<sup>1</sup>, Акашева Д.У.<sup>1</sup>, Исайкина О.Ю.<sup>1</sup>, Покровская М.С.<sup>1</sup>, Шарашкина Н.В.<sup>1</sup>, Бойцов С.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва (директор – профессор, д.м.н. С.А. Бойцов)

<sup>2</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва (директор – академик РАН И.И. Дедов)

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва (ректор – член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

**Цель.** Изучить изменения структуры и функции артерий в зависимости от длины теломер из периферических лимфоцитов и наличия сахарного диабета 2 типа (СД2).

**Материалы и методы.** В исследование включено 50 пациентов с СД2 без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и 49 человек контрольной группы. Всем участникам выполнена оценка углеводного обмена, дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), наличия атеросклеротических бляшек, измерение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), измерение длины лимфоцитарных теломер.

**Результаты.** Изменения сосудов были более выражены у пациентов с СД2. У пациентов с СД2 длина лимфоцитарных теломер оказалась короче, чем у лиц без диабета ( $9,53 \pm 0,1$  и  $9,86 \pm 0,1$ ,  $p=0,033$ ). Все пациенты были разделены по длине лимфоцитарных теломер. В группе СД2 выявлены достоверные различия в состоянии сосудистой стенки: СРПВ у лиц с «длинными» теломерами –  $10,58 \pm 0,1$  м/с, с «короткими» теломерами –  $15,08 \pm 1,3$  м/с ( $p=0,012$ ), ТКИМ у лиц с «длинными» теломерами –  $0,80 \pm 0,09$  мм, с «короткими теломерами» –  $0,87 \pm 0,05$  мм ( $p=0,024$ ). При сравнении групп с «длинными» теломерами не выявлено достоверных различий в структуре артерий: СРПВ  $10,58 \pm 0,1$  м/с и  $10,5 \pm 0,5$  м/с ( $p=0,913$ ), ТКИМ –  $0,80 \pm 0,09$  мм и  $0,73 \pm 0,03$  мм ( $p=0,12$ ). А при сравнении групп с «короткими» теломерами выявлены достоверные различия в изменениях сосудистой стенки: СРПВ  $15,08 \pm 1,3$  м/с и  $10,7 \pm 0,5$  м/с ( $p=0,015$ ). ТКИМ –  $0,87 \pm 0,1$  мм и  $0,78 \pm 0,1$  мм ( $p=0,03$ ).

**Заключение.** Признаки сосудистого старения были более выражены у пациентов с СД2. Однако несмотря на наличие диабета, сосудистые изменения были минимальны у пациентов с «длинными» лимфоцитарными теломерами и сравнимы с состоянием сосудистой стенки здоровых людей. Длина лимфоцитарных теломер, возможно, обладает протективным действием на сосудистую стенку, предохраняя ее от повреждающего действия нарушений углеводного обмена.

**Ключевые слова:** длина теломер; сосудистое старение; сахарный диабет; инсулинорезистентность

## Telomere length and vascular wall in patients with type 2 diabetes mellitus

Dudinskaya E.N.<sup>1</sup>, Tkacheva O.N.<sup>1</sup>, Shestakova M.V.<sup>2, 3</sup>, Brailova N.V.<sup>1</sup>, Strazhesko I.D.<sup>1</sup>, Akasheva D.U.<sup>1</sup>, Isaykina O.Y.<sup>1</sup>, Pokrovskaya M.S.<sup>1</sup>, Sharashkina N.V.<sup>1</sup>, Boytsov S.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aim.** To study the relationship between changes in the artery structure and function and peripheral lymphocyte telomere length in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2).

**Materials and methods.** A total of 50 patients with T2DM and without clinical manifestations of cardiovascular disease (CVD) were included in the study; the control group consisted of 49 people. The following tests were conducted for all study participants: carbohydrate metabolism evaluation, carotid artery duplex scan to measure intima–media complex thickness (IMT) and to determine the presence of atherosclerotic plaques, carotid–femor pulse wave velocity (PWV) measurement and lymphocyte telomere length measurement.

**Results.** The vascular changes were more pronounced in patients with T2DM than in controls. The telomeres were shorter in patients with T2DM than in those without diabetes ( $9.53 \pm 0.1$  vs  $9.86 \pm 0.1$ ,  $p=0.033$ ). The participants were divided according to the telomere length. Among patients with T2DM, there were significant differences in the condition of the vascular wall [PWV:  $10.58 \pm 0.1$  m/s in patients with ‘long’ telomeres and  $15.08 \pm 1.3$  m/s in patients with ‘short’ telomeres; IMT:  $0.80 \pm 0.09$  mm in patients with ‘long’ telomeres and  $0.87 \pm 0.05$  mm in patients with ‘short’ telomeres ( $p=0.024$ )]. There were no significant differences in the arterial structure between the patient and control groups with ‘long’ telomeres [PWV:  $10.58 \pm 0.1$  m/s vs  $10.5 \pm 0.5$  m/s ( $p=0.913$ ); IMT:  $0.80 \pm 0.09$  mm vs  $0.73 \pm 0.03$  mm ( $p=0.12$ )]. However, there were significant differences in the vascular wall condition between the patient and control groups with ‘short’ telomeres [PWV:  $15.08 \pm 1.3$  m/s vs  $10.7 \pm 0.5$  m/s ( $p=0.015$ ); IMT:  $0.87 \pm 0.1$  vs  $0.78 \pm 0.1$  ( $p=0.03$ )].

**Conclusions.** *The signs of vascular ageing were more pronounced in patients with T2DM than in controls. However, despite diabetes, vascular changes were minimal in patients with 'long' lymphocyte telomeres, comparable with the state of the vascular walls in healthy individuals. Thus, enhanced lymphocyte telomere length may have a protective effect on the vascular wall and may prevent damage from carbohydrate metabolism disorders.*

**Keywords:** *telomere length; vascular aging; diabetes mellitus; insulin resistance*

**DOI:** 10.14341/DM2014331-38

**С**ахарный диабет (СД) — хроническое неинфекционное заболевание, рост распространенности которого приобрел масштабы эпидемии. СД 2 типа (СД2) неизбежно приводит к развитию микро- и макрососудистых осложнений, ухудшает течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и занимает одно из ведущих мест в структуре смертности населения.

К настоящему времени получено огромное количество подтверждений того факта, что связанные со старением эндотелиальная дисфункция, утолщение и повышение жесткости сосудистой стенки создают метаболически и ферментативно активную среду, которая способствует началу или прогрессированию заболевания сосудов [1]. Свой вклад в изменения состояния сосудистой стенки вносят следующие патологические процессы: увеличение количества коллагена с образованием прочных перемычек между его волокнами, фрагментация и уменьшение содержания эластина, увеличение концентрации гликотоксина и накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) [2], а также утолщение комплекса интима-медиа (КИМ), которое происходит за счет накопления белков экстрацеллюлярного матрикса, коллагена, гликозаминогликанов, гладкомышечных клеток, усиления экспрессии молекул адгезии и адгезии моноцитов к эндотелиальной поверхности [3].

Результаты экспериментальных работ показывают, что нарушения углеводного обмена способствуют ускоренным изменениям сосудов. Так, например, Facchini F. и соавт. (2001) установили, что гиперинсулинемия может способствовать усилению окислительного стресса и, тем самым, независимо от гипергликемии, ускорять старение сосудов и появление ассоциированных с возрастом заболеваний [4]. Также было установлено, что инсулинорезистентность (ИР) является предиктором развития атеросклероза и сердечно-сосудистых событий независимо от других факторов риска, включая содержание липидов, а высокая гликемия способствует старению эндотелиальных клеток, дисфункции эндотелия и повышению жесткости сосудистой стенки [5]. В последнее время опубликованы исследования, в которых показано, что повышение жесткости артерий происходит и на начальных этапах нарушения углеводного обмена, когда ИР еще не сопровождается повышением гликемии [6, 7].

Возможно, одной из причин разной скорости сосудистого старения у пациентов с СД2 является изначально разная «генетическая защищенность» сосудов от воздействия внешних факторов. Некоторые открытия в развитии сосудистой биологии позволили проникнуть внутрь молекулярных механизмов старения и предпринять по-

пытки предупредить и замедлить процессы ускоренного старения артерий.

Одним из наиболее обсуждаемых сегодня генетических маркеров старения является длина теломер периферических лимфоцитов. Лимфоцитарные теломеры — это концевые участки линейной молекулы ДНК, которые состоят из повторяющейся последовательности нуклеотидов ТTAGGG. Теломеры, защищая линейные концы хромосом от деградации и слияния, поддерживают стабильность генома. Теломерная ДНК соматических клеток постепенно укорачивается при каждом делении клеток вследствие неполной репликации концевых участков (концевой недорепликации). Как только длина теломерной ДНК становится угрожающе низкой, наступает старение клетки, то есть ее неспособность к дальнейшему делению и репарации повреждений (при сохранении метаболической активности) [8, 9]. Некоторые авторы даже называют теломеру «молекулярными часами», определяющими время жизни клеток [10].

В экспериментальных и клинических работах получены данные о том, что длина лимфоцитарных теломер в лейкоцитах отражает длину теломер в стволовых клетках и соответствуют длине теломер в эндотелиальных прогениторных клетках, что позволяет рассматривать данный параметр как биомаркер старения сосудов. Поэтому измерение длины теломер в легкодоступных тканях — таких как кровь может служить в качестве суррогатного параметра для определения относительной длины теломер в других тканях [11]. Длина и скорость укорочения теломер — генетически детерминированные параметры, однако их изменение происходит и под влиянием внешних факторов [12].

В настоящее время получены первые данные, что для СД2 и нарушенной толерантности к глюкозе характерно ускоренное укорочение длины лимфоцитарных теломер [13, 14]. Это может быть связано как с нарушением секреции инсулина, так и с развитием ИР. По данным некоторых исследований, длина теломер лимфоцитов может считаться маркером прогрессии СД и его осложнений [15]. Короткие теломеры были выявлены у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе в сравнении со здоровыми пациентами, но еще более короткие теломеры наблюдались при СД2 [16]. Существуют данные, позволяющие судить о связи укорочения лимфоцитарных теломер с развитием СД2, ССЗ и с процессами сосудистого старения [17]. Эти наблюдения указывают на существенную роль СД2 в процессах репликативного клеточного старения.

Тем не менее, несмотря на очевидные научные достижения в области сосудистого старения, в настоящее время

остается множество нерешенных вопросов. Клинических публикаций, посвященных изучению процессов клеточного старения у пациентов с СД, явно недостаточно. Эти работы выполнены в основном в экспериментах на животных и в культурах клеток. Особый интерес представляет изучение взаимосвязей ускоренных изменений структуры и функции сосудистой стенки и процессов репликативного старения у больных СД2. Недостаточно изучена связь выраженности окислительного стресса, хронического воспаления, ИР и нарушений углеводного обмена с биологией теломер и возраст-ассоциированными изменениями сосудов.

Учитывая неуклонное старение населения, распространенность СД2 и ССЗ в пожилом возрасте, недостаточное понимание процессов старения у пациентов с СД и отсутствие эффективных методов воздействия на них, актуальным представляется изучение патогенеза изменений сердечно-сосудистой системы у больных СД2.

## Цель

Изучить изменения структуры и функции артерий в зависимости от длины теломер периферических лимфоцитов и наличия СД2.

## Материалы и методы

В одномоментное исследование были включены пациенты, прошедшие амбулаторное обследование в ФГБУ «ГНИЦПМ» в 2012–2013 гг. Основную группу исследования составили пациенты с СД2, с длительностью заболевания не более 12 месяцев после установки диагноза и содержанием гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) от 6,5% до 9,0% в возрасте от 45 до 75 лет. В группу контроля включали пациентов без СД2, не имеющих клинических проявлений ССЗ, обратившихся в центр для профилактического консультирования.

Критерии исключения: СД1 и другие специфические типы СД, АГ 3 степени ( $AD > 180/100$  мм рт.ст.), регулярный прием гипотензивных препаратов, регулярный прием сахароснижающих препаратов с достижением целевых показателей  $HbA_{1c}$ , тяжелые диабетические микроангиопатии (препролиферативная и пролиферативная диабетическая ретинопатия, хроническая болезнь почек (ХБП) 3б, 4 и 5 стадии), наличие ССЗ: хроническая сердечная недостаточность II–IV классов (NYHA), наличие клапанных пороков сердца; хронической печеночной и почечной недостаточности, онкологических заболеваний, беременности, период лактации, отказ от участия в исследовании.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России. Протокол заседания ЛЭК № 8 от 29 ноября 2011 г.

На этапе скрининга всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование: сбор анамнеза, клинический осмотр, в том числе измерение веса и роста с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение систо-

лического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, OmronHealthcare, Kyoto, Japan). АД измеряли после 10-минутного отдыха на правой руке в положении сидя 3 раза через 2 мин., в анализ включали среднее из 3 измерений. Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при  $AD \geq 140/90$  мм рт.ст. Участникам проводили забор крови для лабораторных анализов (клинический и биохимический), регистрацию ЭКГ и пробу с физической нагрузкой (тредмил-тест по протоколу BRUCE (Intertrack, SCHILLER)). Лица с отклонениями в анализах крови, нарушениями ритма и проводимости сердца по данным ЭКГ и положительной пробой с физической нагрузкой считались не соответствующими критериям включения в исследование.

Из 158 пациентов, прошедших скрининг, 99 соответствовали критериям включения. Всем участникам исследования была выполнена оценка углеводного обмена, дуплексное сканирование сонных артерий с определением ТКИМ и наличия атеросклеротических бляшек, измерение каротидно-фemorальной СРПВ и измерение длины теломер.

### Оценка углеводного обмена

Для оценки углеводного обмена исследовали концентрацию глюкозы плазмы глюкозооксидазным методом на анализаторе SAPHIRE-400 с использованием диагностических наборов DiaSys. Содержание  $HbA_{1c}$  методом жидкостной хроматографии на анализаторе Sapphire 400 (Niigata Mechatronics, Япония) проводилось по стандартной методике производителя.

### Измерение длины теломер

Для изучения биологии теломер проводилось измерение относительной длины теломер периферических лимфоцитов на геномной ДНК. Методика определения основана на работе Sawthon R.M. с некоторыми модификациями [18]. В ходе анализа методом ПЦР в реальном времени оценивалось количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме. Параллельно проводилась ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК. Считалось, что отношение количеств теломерной и однокопийной матриц пропорционально длине лимфоцитарных теломер.

### Измерение жесткости артериальной стенки

Для оценки состояния сосудистой стенки проводилось измерение каротидно-фemorальной СРПВ с помощью прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) методом аппланационной тонометрии. Пульсовые волны регистрировались последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывался на проксимальную (сонную) и с коротким промежутком на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрировалась ЭКГ и измерялось центральное АД, систолическое и диастолическое. СРПВ вычислялась с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R

на ЭКГ. Для этого определялось время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации. Повышенной СРПВ считалось значение  $>12$  м/с [1].

#### Оценка ТКИМ и субклинического атеросклероза

Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий проводилась в В-режиме при параллельной записи кривой ЭКГ с помощью специального приложения программы Q-LAB (Philips). Измерение толщины КИМ проводилось по задней стенке общей сонной артерии (ОСА). При сканировании ОСА датчик располагался по переднему и заднему краю *m. sternocleidomastoideus*. Сканирование проводили в 3 плоскостях (двух продольных и поперечной). Измерение толщины КИМ ОСА производилось на 1,5–2 см проксимальнее бифуркации по наиболее удаленной от датчика стенке артерии. При диагностическом сканировании КИМ ОСА, внутренней и наружной сонной артерии оценивали в месте максимального визуального утолщения. Структурная характеристика ТКИМ включала анализ экзогенности и оценку сохранности дифференцировки на слои. За условный эталон при определении экзогенности интимы принималась экзогенность окружающих сосуд тканей, меди и – экзогенность просвета сосуда. При оценке толщины КИМ ОСА использовали нормативы, предложенные экспертами Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов (2003). В качестве нормы считали значения менее 0,9 мм; утолщение ТИМ – от 0,9 мм до 1,3 мм; критерием выраженного атеросклероза – диффузное утолщение ТИМ более 1,3 мм. Наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) было идентифицировано как увеличение ТКИМ  $>1,3$  мм для ОСА или как локальное увеличение ТКИМ на 0,5 мм или 50% от значения близлежащего участка ТКИМ. Бляшкой считали локальное утолщение слоя интима-медиа более 1,3 мм, стенозирующее просвет сосуда или не влияющее на его внутреннюю геометрию. Процент стеноза измерялся при поперечном сканировании ОСА как отношение площади атеросклеротической бляшки к общей площади сосуда. Использовался датчик высокого разрешения (7,5 МГц).

#### Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с помощью пакета прикладных статистических программ SAS 9.1 (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США). Все полученные данные были введены в табличный процессор, после чего был проведен разведочный анализ данных на предмет выявления ошибок ввода и пропущенных значений. Для количественных параметров был проведен тест асимметрии и эксцесса, который выявил, что большинство количественных параметров соответствует нормальному распределению. Количественные данные представлены в виде средних значений и средних квадратичных отклонений (SD). Проводился сравнительный анализ независимых выборок. Средние значения клинических параметров сравнивались в двух группах с использованием одномоментного анализа для непрерывных переменных и критерия  $\chi$ -квадрат для категориальных

переменных. Для частотных показателей применяли модифицированный *t*-критерий Стьюдента с учетом  $\arcsin$ -преобразования Фишера. Для выявления меры линейной связи между параметрами проводился корреляционный анализ (линейные корреляции Пирсона). Для выявления независимых взаимосвязей между параметрами использовались многомерные регрессионные уравнения и множественный линейный регрессионный анализ. Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включены 99 пациентов (33 мужчины и 66 женщин), средний возраст которых составил  $52,4 \pm 12,3$  лет. Пациенты были разделены на 2 группы: с СД2 – 50 пациентов и без СД2 – 49. Пациенты были сопоставимы по возрасту и полу. Количество мужчин/женщин в обеих группах статистически достоверно не различалось: 15 мужчин и 35 женщин (30/70%) в группе СД2 versus 17 мужчин и 32 женщины (33/67%) в группе без диабета ( $p=0,77$ ). Средний возраст пациентов с СД2 составил  $56 \pm 12,1$  лет, а в группе контроля –  $53,47 \pm 11,91$  лет ( $p=0,15$ ). Длительность СД2 составила  $0,9 \pm 0,089$  лет. ИМТ в группе СД2 был достоверно выше, чем у здоровых лиц:  $31,1 \pm 1,08$  versus  $26,6 \pm 0,53$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,002$ ). Показатели САД и ДАД существенно не отличались в обеих исследуемых группах: САД/ДАД в группе СД2 составили  $129,6 \pm 3,2/79,06 \pm 1,8$  мм рт.ст., а в группе контроля –  $123,3 \pm 1,5/77,2 \pm 0,9$  мм рт.ст. ( $p=0,06$  и  $p=0,37$  соответственно). В сравнении со здоровыми лицами, в группе СД2 длина лимфоцитарных теломер оказалась существенно короче ( $p=0,02$ ). В группе диабета концентрация глюкозы плазмы натощак (ГПН) ( $p < 0,001$ ) и HbA<sub>1c</sub> ( $p < 0,001$ ) были достоверно выше, чем в группе сравнения.

Таблица 1

Основные клинические характеристики, результаты дуплексного сканирования сонных артерий, аппланационной тонометрии и длина теломер в исследуемых группах

Параметр	СД2 + (n=50)	СД2 – (n=49)	p
Возраст, годы	$56 \pm 12,1$	$53,47 \pm 11,91$	0,15
Мужчины, n/%	15/30	17/34	0,77
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$31,1 \pm 1,08$	$26,6 \pm 0,53$	0,002
САД, мм рт.ст.	$129,6 \pm 3,2$	$123,3 \pm 1,5$	0,06
ДАД, мм рт.ст.	$79,06 \pm 1,8$	$77,2 \pm 0,9$	0,37
Длительность СД2, годы	$0,9 \pm 0,089$		
HbA <sub>1c</sub> , %	$7,2 \pm 0,6$	$5,09 \pm 0,05$	$<0,001$
ГПН, ммоль/л	$8,1 \pm 0,333,17$	$5,3 \pm 0,051,20$	$<0,001$
СРПВ, м/сек	$13,07 \pm 0,6$	$10,67 \pm 0,23$	$<0,001$
ТКИМ, мм	$0,88 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,01$	$<0,001$
Количество атеросклеротических бляшек	$1,3 \pm 0,2$	$0,84 \pm 0,1$	0,08
Относительная длина теломер	$9,53 \pm 0,1$	$9,86 \pm 0,1$	0,02

Сокращения: значения представлены в виде  $M \pm \sigma$ , ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин, ГПН – глюкоза плазмы натощак.

Таблица 2

Характеристика показателей углеводного обмена, состояния сосудистой стенки и длины теломер в зависимости от наличия СД2

Параметр	СД2+ (n=50)		p	СД2- (n=49)		p
	«Длинные» теломеры (n=29)	«Короткие» теломеры (n=21)		«Длинные» теломеры (n=27)	«Короткие» теломеры (n=22)	
СРПВ, м/сек	10,50±0,1	15,08±1,31	<0,01	10,51±0,51	10,7±0,52	0,025
ТКИМ, мм	0,80±0,09	0,87±0,05	<0,01	0,73±0,03	0,78±0,13	0,04
Количество атеросклеротических бляшек	0,76±0,04	1,02±0,29	0,03	0,78±0,02	0,89±0,22	0,03
НbA <sub>1c</sub> , %	7,44±0,8	7,04±0,37	<0,01	5,3±0,12	5,03±0,12	0,08
ГПН, ммоль/л	7,58±0,9	8,13±0,46	0,57	5,24±0,13	5,23±0,12	0,96

Таблица 3

Характеристика состояния сосудистой стенки в зависимости от относительной длины теломер

Параметр	СД2+ (n=50)		p	СД2- (n=49)		p
	«Длинные» теломеры (n=29)	«Короткие» теломеры (n=21)		«Длинные» теломеры (n=27)	«Короткие» теломеры (n=22)	
СРПВ, м/сек	10,50±0,1	10,51±0,51	0,91	15,08±1,31	10,7±0,52	<0,01
ТКИМ, мм	0,80±0,09	0,73±0,03	0,12	0,87±0,05	0,78±0,13	0,03
Количество атеросклеротических бляшек	0,76±0,04	0,78±0,02	0,97	1,02±0,29	0,89±0,22	0,04

У пациентов с СД2 состояние сосудистой стенки существенно отличалось от такового у лиц без диабета: отмечалась достоверно более высокая СРПВ ( $p<0,001$ ), утолщенный КИМ ( $p<0,001$ ). Количество атеросклеротических бляшек было больше в группе СД2, но не достоверно ( $p=0,08$ ). Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Далее все пациенты были разделены на две группы в зависимости от относительной длины теломер периферических лимфоцитов. Медиана длины теломер составила 9,75. Все пациенты со значением длины лимфоцитарных теломер ниже этого показателя были отнесены к группе «коротких» теломер, равные или выше данного значения – к группе «длинных» теломер.

В зависимости от длины теломер всем пациентам проводилось сравнение состояния сосудистой стенки и показателей углеводного обмена.

Оказалось, что выраженность субклинического атеросклероза и жесткость сосудов у пациентов с «короткими» теломерами выше, чем у пациентов с «длинными» теломерами – как у лиц с СД2, так и без диабета. И, напротив, у пациентов с СД2 и «длинными» теломерами показатели сосудистого старения были значимо меньше, чем у пациентов с диабетом и «короткими» теломерами: СРПВ

и ТКИМ в данной группе были достоверно ниже (в обоих случаях  $p<0,01$ ), количество атеросклеротических бляшек существенно меньше ( $p=0,03$ ) (табл. 2).

Обнаружено, что НbA<sub>1c</sub> у пациентов с СД2 и короткими теломерами лимфоцитов был существенно выше, чем у лиц с СД2 и длинными теломерами. У пациентов с диабетом и «короткими» теломерами выявлены более высокие показатели СРПВ ( $p<0,01$ ), ТКИМ ( $p=0,03$ ) и большее количество атеросклеротических бляшек ( $p=0,04$ ) в сравнении с пациентами без диабета и «короткими» теломерами. Как оказалось, в группе с «длинными» теломерами у лиц с СД2 показатели жесткости сосудов и субклинического атеросклероза не отличались от таковых в группе здоровых лиц: СРПВ и ТКИМ были сопоставимы у пациентов с диабетом и без ( $p=0,91$  и  $p=0,12$  соответственно), количество атеросклеротических бляшек достоверно не отличалось ( $p=0,97$ ).

Результаты этого сравнения у пациентов с «длинными» и «короткими» лимфоцитарными теломерами представлены в табл. 3.

В табл. 4 представлены результаты корреляционного анализа связи СРПВ и толщины КИМ с другими параметрами для пациентов с СД2 и без СД2. В группе СД2 выявлена достоверная положительная корреляцион-

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа (линейные корреляции Пирсона) связи СРПВ и ТКИМ с другими параметрами в исследуемых группах

Показатель	СД2+ (n=50)		СД2- (n=49)	
	СРПВ	ТКИМ	СРПВ	ТКИМ
Возраст	0,1953 $p=0,17$	0,3564 $p=0,1501$	0,3213 $p=0,001$	0,3644 $p=0,0001$
САД	0,2717 $p=0,003$	0,3231 $p=0,007$	0,3784 $p=0,0021$	0,3214 $p=0,0214$
ДАД	0,0983 $p=0,27502$	0,2196 $p=0,133$	0,01024 $p=0,2765$	0,0538 $p=0,4245$
ИМТ	0,3127 $p=0,001$	0,1731 $p=0,142$	0,0054 $p=0,8594$	0,02985 $p=0,4211$
ГПН	0,3621 $p=0,301$	0,2258 $p=0,0674$	0,1738 $p=0,1422$	0,1732 $p=0,1421$
НbA <sub>1c</sub>	0,3526 $p=0,002$	0,1571 $p=0,0699$	0,1528 $p=0,152$	0,1635 $p=0,0672$
Длина теломер	-0,3564 $p=0,019$	-0,3184 $p=0,0278$	-0,3623 $p=0,0014$	0,1673 $p=0,0711$

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа показателей углеводного обмена, состояния сосудистой стенки и длины теломер в группе пациентов с СД2		
Показатель	Длина теломер г	р
Возраст, годы	0,025	0,87
САД, мм рт.ст.	-0,03	0,84
ДАД, мм рт.ст.	0,12	0,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,02	0,85
ГПН, ммоль/л	-0,31	0,52
НbA <sub>1c</sub> %	-0,31	0,03
СРПВ, м/с	-0,35	<0,01
ТКИМ, мм	-0,11	0,41
Количество атеросклеротических бляшек	-0,13	0,14

ная взаимосвязь СРПВ с САД, ИМТ, НbA<sub>1c</sub> и достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь СРПВ и относительной длины теломер лимфоцитов. ТКИМ достоверно положительно коррелировала с САД и отрицательно коррелировала с относительной длиной теломер лимфоцитов.

В группе контроля выявлена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь СРПВ с возрастом, САД, ИМТ и достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь СРПВ и относительной длины теломер лимфоцитов. ТКИМ достоверно положительно коррелировала с возрастом, САД.

При анализе относительной длины лимфоцитарных теломер в группе СД2 была выявлена обратная зависимость между этим показателем и НbA<sub>1c</sub>, СРПВ, но не выявлено корреляций с возрастом, АД, статусом курения, ИМТ, ГПН, ТКИМ и наличием атеросклеротических бляшек (табл. 5).

В дальнейшем был проведен множественный линейный регрессионный анализ с взаимодействием факторов, где в качестве зависимой переменной использовалась относительная длина теломер периферических лимфоцитов, а возраст, СРПВ, ГПН и НbA<sub>1c</sub> – как независимые переменные. В результате выявлено, что из всех указанных параметров независимо связаны с длиной лимфоцитарных теломер лишь СРПВ (обратная связь) и НbA<sub>1c</sub> (прямая связь) (табл. 6).

## Обсуждение

В нашем исследовании выявлено, что состояние сосудистой стенки значимо отличается от ее состояния у здоровых лиц и больных СД2. Полученные результаты вполне согласуются с данными других авторов и находят патофизиологическое обоснование [19, 20, 21]. Одним из возможных объяснений причин повышения жесткости сосудов при СД2 является накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) [20], что ведет к образованию поперечных связей с молекулами коллагена в срединной оболочке сосудистой стенки, приводя к повышению ригидности коллагена и жесткости сосудистой стенки. А при наличии

Таблица 6

Множественный линейный регрессионный анализ зависимости длины теломер от возраста, показателей ГПН, НbA<sub>1c</sub>, СРПВ как независимых переменных в группе пациентов с СД2

Параметр	B	Стандартная ошибка	P
Возраст, годы	0,029	0,530	0,85
СРПВ, м/с	-0,15	2,721	0,037
ГПН, ммоль/л	-0,02	0,537	0,98
НbA <sub>1c</sub> %	0,067	0,841	0,036

еще и хронической гипергликемии на фоне СД гликирование белков и накопление КПГ усиливается, что в результате приводит к значительному увеличению жесткости сосудов и как следствие – к ускоренному процессу старения сосудистой стенки при диабете [19]. В данном исследовании эти механизмы подтверждаются наличием взаимосвязи между жесткостью артерий и основным показателем углеводного обмена – НbA<sub>1c</sub>.

Результаты нашего исследования подтверждают, что у пациентов с СД2 длина теломер периферических лимфоцитов в среднем короче, чем у здоровых людей. Так, в работе Novatta L. и соавт. (2012) обнаружена подобная зависимость [16], хотя в европейском исследовании Sampson M. и соавт. (2006) не выявлено связи между укорочением теломер лимфоцитов и показателями углеводного обмена – возможно, по причине малого количества пациентов в исследовании [20]. В представленной работе нами выявлены не только достоверные различия НbA<sub>1c</sub> у пациентов с СД2 и «длинными» и «короткими» теломерами, но и отрицательная взаимосвязь между длиной лимфоцитарных теломер и НbA<sub>1c</sub>, что может указывать на повреждающее действие гипергликемии на показатели репликативного старения, однако данный факт еще требует уточнения на больших выборках.

Одним из важнейших результатов данной работы можно считать обнаружение независимой обратной связи между длиной теломер и СРПВ и независимой прямой связи между длиной теломер и НbA<sub>1c</sub>. Иными словами, у пациентов с СД2 более короткие теломеры ассоциированы с более жесткими сосудами и с неудовлетворительным контролем диабета. Основной причиной укорочения лимфоцитарных теломер в течение жизни является окислительный стресс и все состояния, с ним связанные (курение, ожирение, ИР, хронический стресс). При наличии СД2 процесс укорочения длины теломер приобретает более выраженный характер, так как присоединяется еще и повреждающее действие хронической гипергликемии, накопления КПГ и др. Об этом свидетельствуют некоторые клинические работы, демонстрирующие высокую корреляцию скорости укорочения теломер лимфоцитов и наличия СД2 [6]. Возможно, именно укорочение теломер на фоне СД2 является важным механизмом старения сосудов и развития связанных с диабетом ССЗ, но эта гипотеза требует дальнейшего изучения и уточнения.

Еще одним важным результатом нашей работы является тот факт, что состояние сосудистой стенки у пациентов с СД2 и «длинными» лимфоцитарными теломерами значимо не отличалось от таковой у здоровых

лиц без диабета. Т.е. при небольшой длительности СД2 (в исследование были включены больные с установленной длительностью диабета менее 1 года) генетически обусловленная большая длина теломер защищала сосуды от ускоренного старения. И, напротив, у пациентов с СД2 и «короткими» лимфоцитарными теломерами, даже не взирая на условно короткую длительность СД, выраженность жесткости сосудов и субклинического атеросклероза была выше. При этом необходимо отметить, что пациенты с СД2 и без диабета были сравнимы по возрасту и по величине отношения САД/ДАД. Таким образом, влияние возраста и АД на длину теломер лимфоцитов было нивелировано. Иными словами, более короткие теломеры связаны с более жесткими сосудами, а более длинные теломеры связаны с более сохранной сосудистой стенкой.

Объяснение этому может быть следующее: в клинической практике длина теломер определяется в лимфоцитах, и по существу она отражает длину теломер в стволовых и прогениторных клетках. Эти клетки, участвуя в репарации повреждения и процессах дифференциации тканей, играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, в том числе в стенке сосуда, обеспечивая сохранную эндотелиальную функцию. Но так как жесткость сосудов в большей степени определяется состоянием внеклеточного матрикса, возможно, существуют клетки и в матриксе, репликативная активность которых определяет сосудистую жесткость. Или, вероятно, более медленное укорочение теломер влияет на состояние матрикса не через репликативную активность.

Накапливается все больше доказательств тому, что укорочение теломер лимфоцитов является ключевым компонентом уменьшения резервов стволовых клеток и возраст-ассоциированной дегенерации тканей, в частности, повышения сосудистой жесткости [20]. Действительно факты установлены, но объяснение пока отсутствует.

## Заключение

Взаимосвязь СД2 с процессами клеточного старения и выраженностью субклинических морфофункциональных изменений сосудистой стенки объясняет более высокую частоту развития ССЗ у лиц с СД2.

Предупреждение этих изменений может послужить основанием для профилактики ССЗ у больных СД 2, особенно у лиц с «короткими» теломерами периферических лимфоцитов.

## Благодарности

Коллектив авторов благодарит Кругликову А.С., Плохову Е.В., Пыхтину В.С., Гомыранову Н.В., Выгодина В.А. ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Скворцова Д.А. Институт Физико-Химической биологии имени А.Н. Белозерского ГБОУ ВПО МГУ им М.В. Ломоносова за помощь в проведении исследования.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

*Исследование было проведено в рамках Государственного задания «Изучение молекулярных механизмов атерогенеза в целях разработки методов ранней диагностики доклинического атеросклероза как основного патофизиологического механизма развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений».*

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением настоящего исследования и публикацией статьи.*

## Список литературы

1. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, Kotsis V, Narkiewicz K, Parati G, et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens.* 2013;31(8):1517–1526. doi: 10.1097/HJH.0b013e328361e4bd
2. Стражеско ИД, Акашева ДУ, Дудинская ЕН, Ткачева ОН. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):93–100. [Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;11(4):93–100.]
3. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1388–1395. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.061
4. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3574–3578. doi: 10.1210/jcem.86.8.7763
5. Lilitkarntakul P, Dhaun N, Melville V, Kerr D, Webb DJ, Goddard J. Risk factors for metabolic syndrome independently predict arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal comorbidity. *Diabetes Care.* 2012;35(8):1774–80. doi: 10.2337/dc11-2345
6. Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, Chen W, Kimura M, Lu X, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation.* 2005;111(17):2171–2177. doi: 10.1161/01.CIR.0000163550.70487.0B
7. Бойцов СА, Стражеско ИД, Акашева ДУ, Дудинская ЕН, Кругликова АС, Ткачева ОН. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(4):91–97. [Boyctsov SA, Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Kruglikova AS, Tkacheva ON. Insulin resistance: good or bad? Development mechanisms and the association with age-related vascular changes. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2013;12(4):91–97.]
8. Samani NJ, Boulby R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. Telomere shortening in atherosclerosis. *The Lancet.* 2001;358(9280):472–473. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05633-1

9. Benetos A, Gardner JP, Zureik M, Labat C, Xiaobin L, Adamopoulos C, et al. Short telomeres are associated with increased carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43(2):182–185. doi: 10.1161/01.HYP.0000113081.42868.f4
10. Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nat Med*. 2006;12(10):1133–1138. doi: 10.1038/nm1006-1133
11. Daniali L, Benetos A, Susser E, Kark JD, Labat C, Kimura M, et al. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *Nat Commun*. 2013;4:1597. doi: 10.1038/ncomms2602
12. Aviv A. Telomeres and human aging: facts and fibs. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2004;2004(51):pe43. doi: 10.1126/sageke.2004.51.pe43
13. Murillo-Ortiz B, Albarrán-Tamayo F, Arenas-Aranda D, Benítez-Bribiesca L, Malacara-Hernández JM, Martínez-Garza S, et al. Telomere length and type 2 diabetes in males: a premature aging syndrome. *Aging Male*. 2012;15(1):54–58. doi: 10.3109/13685538.2011.593658
14. Mulder H. Is shortening of telomeres the missing link between aging and the Type 2 Diabetes epidemic? *Aging (Albany NY)*. 2010;2(10):634–636.
15. Jeanclos E, Krolewski A, Skurnick J, Kimura M, Aviv H, Warram JH, et al. Shortened telomere length in white blood cells of patients with IDDM. *Diabetes*. 1998;47(3):482–286. doi: 10.2337/diabetes.47.3.482
16. Hovatta I, de Mello VD, Kananen L, Lindström J, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, et al. Leukocyte telomere length in the Finnish Diabetes Prevention Study. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e34948. doi: 10.1371/journal.pone.0034948
17. Shah AS, Dolan LM, Kimball TR, Gao Z, Khoury PR, Daniels SR, et al. Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3740–3745. doi: 10.1210/jc.2008-2039
18. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(10):e47. doi: 10.1093/nar/30.10.e47
19. Sell DR, Monnier VM. Molecular basis of arterial stiffening: role of glycation – a mini-review. *Gerontology*. 2012;58(3):227–237. doi: 10.1159/000334668
20. Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):703–713. doi: 10.1038/nrm2241

**Дудинская Екатерина Наильевна**

к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Российская Федерация  
**E-mail: katharina.gin@gmail.com**

## Ткачева Ольга Николаевна

д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Российская Федерация

## Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАН, директор Института диабета ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; проф., зав. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

## Браилова Наталия Васильевна

м.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Российская Федерация

## Стражеско Ирина Дмитриевна

к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Российская Федерация

## Акашева Дарига Уайдинична

к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Российская Федерация

## Исайкина Олеся Юрьевна

с.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Российская Федерация

## Покровская Мария Сергеевна

к.б.н., с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Российская Федерация

## Шарашкина Наталья Викторовна

к.м.н., с.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Российская Федерация

## Бойцов Сергей Анатольевич

д.м.н., профессор, руководитель отдела кардиологии и молекулярной генетики, директор ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Российская Федерация

# Повреждение подоцитов при сахарном диабете

Бобкова И.Н.<sup>1</sup>, Шестакова М.В.<sup>1,2</sup>, Шукина А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва  
(ректор — член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

<sup>2</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор — академик РАН И.И. Дедов)

*В настоящем обзоре подробно рассмотрены механизмы повреждения подоцитов при сахарном диабете, их взаимосвязь с метаболическими и гемодинамическими нарушениями, представлены результаты последних экспериментальных и клинических исследований по данным вопросам. Авторами освещены биомаркеры, отражающие выраженность подоцитарной дисфункции и структурно-функциональных изменений в нефроне при диабетической нефропатии, обсуждены современные возможности коррекции данных нарушений с целью предупреждения прогрессирования поражения почек.*

**Ключевые слова:** подоциты; диабетическая нефропатия; подоцитопатия; нефринурия; подоцитопения; протеинурия; микроальбуминурия; гломерулосклероз; нефропротекция

## Podocyte injury in diabetes mellitus

Bobkova I.N.<sup>1</sup>, Shestakova M.V.<sup>1,2</sup>, Shchukina A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

*The mechanisms of podocyte injury and their correlation with metabolic and haemodynamic disorders in diabetes mellitus are considered in detail; the results of the last experimental and clinical studies on this problem are presented in this review. Authors shined the biomarkers, reflecting expressiveness of podocytopathy and structural and functional glomerular changes at diabetic nephropathy. Modern possibilities of treatment for their correction to prevent diabetic nephropathy progression are discussed.*

**Keywords:** podocytes; diabetic nephropathy; podocytopathy; nephrinuria; podocytopenia; proteinuria; microalbuminuria; glomerulosclerosis; nephroprotection

DOI: 10.14341/DM2014339-50

Сахарный диабет (СД) является заболеванием цивилизации и сопровождает человечество на протяжении всей истории его развития. Первые письменные свидетельства о СД были обнаружены в датированном 1500 годом до нашей эры древнеегипетском папирусе Эберта, в котором заболевание обозначалось как состояние, сопровождающееся обильным мочеотделением. В 30–50 годах нашей эры древнегреческий врач Аретей Каппадокийский впервые описал клиническую картину СД. Отмечая, что у таких пациентов «...жидкость не задерживается в организме, но весь организм сжигается и выходит наружу с мочой...», он назвал заболевание «диабет» (от греческого «диабайно», означающее «проходить через или насквозь»). В XVII в. в Европе английский врач Томас Уиллис впервые выявил сладкий вкус мочи у больных диабетом и предложил к названию болезни добавить «сахарный» (от латинского «mellitus, означающий «сладкий, медовый»).

XX век стал по-настоящему прорывным в истории диабетологии, периодом бурного развития знаний о патогенезе и этиологии СД, стремительного совершенствования инсулинов и средств их введения, создания новых

сахароснижающих препаратов [1–3]. Однако, несмотря на имеющиеся успехи, о решении проблемы СД пока не приходится говорить. Парадоксально, но сегодня, спустя уже более века с момента разработки первых методов лечения СД, это заболевание не только остается одной из крупнейших мировых проблем, но и приобретает все большее распространение, принимая характер пандемии [4].

Наибольшая опасность СД связана с его сосудистыми осложнениями, в частности, с *диабетической нефропатией* (ДН), развивающейся у 30–40% больных СД 1 и 2 типа и занимающей лидирующие позиции среди причин терминальной почечной недостаточности (ТПН) во всем мире [5, 6]. ТПН вследствие ДН остается основной причиной смертности больных СД 1 типа (СД1), а у больных СД 2 типа (СД2) она занимает второе место после сердечно-сосудистой патологии [5, 6]. Затраты на обеспечение заместительной почечной терапией пациентов с ТПН в исходе ДН, а также на лечение ее осложнений постоянно растут и тяжким бременем ложатся на бюджет здравоохранения в разных странах, в том числе в России.

В силу прогрессирующего характера течения ДН и ограниченных возможностей ее лечения на клинически явных и уже продвинутых стадиях, особую актуальность приобретают раннее выявление нефропатии на этапе потенциально обратимых изменений в почках и своевременное начало нефропротекции. Единственным используемым в настоящее время методом ранней диагностики ДН является определение микроальбуминурии (МАУ). Однако, как показали морфологические исследования, у больных СД с МАУ (и даже у некоторых с нормоальбуминурией) уже выявляются характерные изменения в ткани почек [7]. Положительный тест на МАУ «пропускает» начальные структурные и функциональные нарушения, которые развиваются задолго до повышения экскреции альбумина с мочой, поэтому его нельзя считать информативным для доклинической диагностики ДН. Кроме того, МАУ выявляется при целом ряде патологических состояний, в том числе, при сердечно-сосудистой патологии, часто сопутствующей и осложняющей течение СД. Также получены убедительные данные о том, что МАУ малоинформативна не только как ранний маркер развития ДН, но и как предиктор ее прогрессирования [7, 8]. Только у 30–45% больных СД1 с МАУ развивается явная протеинурия (ПУ) через 10 лет течения болезни, в то время как у 30% пациентов с МАУ она сохраняется или снижается до нормоальбуминурии. В этой связи остро назрела проблема поиска маркеров, информативных для ранней диагностики, мониторинга течения и оценки прогноза ДН.

Современные достижения молекулярной медицины и экспериментальной нефрологии позволили расширить представления о механизмах, приводящих к развитию МАУ и протеинурии (ПУ). Подтверждена ключевая роль в этих процессах *подоцитов* – основных компонентов щелевой диафрагмы клубочков [9]. Изучение механизмов повреждения подоцитов при СД, уточнение их взаимосвязи с метаболическими и гемодинамическими нарушениями, поиск биомаркеров, отражающих выраженность подоцитарной дисфункции и структурно-функциональных изменений в нефроне, разработка методов коррекции подоцитарных нарушений с целью предупреждения прогрессирования ДН являются сегодня предметом пристального внимания диабетологов и нефрологов.

В настоящем обзоре представлены новые данные экспериментальных и клинических исследований по данным вопросам.

## Патогенез ДН: фокус на подоциты

За многие десятилетия с момента первого классического описания Kimmelstiel P. и Wilson C. в 1936 г. [10] поражения почек при СД был достигнут большой прогресс в понимании природы этого грозного осложнения. Еще несколько десятков лет назад внимание исследователей было сосредоточено на роли мезангиальных клеток в механизмах повреждения почек при СД («мезангиоцентрическая» концепция развития ДН). Предпосылками к такому направлению работ послужили эксперимен-

тальные и клинические данные, свидетельствующие о раннем накоплении мезангиального матрикса в клубочках почек у больных СД. В настоящее время этот морфологический признак, а также гипертрофию гломерул и утолщение базальной мембраны клубочков (БМК) рассматривают в качестве характерных изменений в почках при ДН.

В последние годы появились экспериментальные и клинические работы, продемонстрировавшие тесную взаимосвязь роста альбуминурии (АУ) с ультраструктурными и функциональными нарушениями в подоцитах [11–13]. Было показано, что эти изменения предшествуют выявлению МАУ и могут обнаруживаться даже при непродолжительном течении СД [14–16]. Полученные данные свидетельствуют о раннем вовлечении подоцитов в процессы инициации почечного повреждения при СД, что и сфокусировало интерес к этим клеткам с целью разработки информативных методов доклинической диагностики и способов торможения ДН.

Сложное структурное устройство подоцита обеспечивает широкий набор его функций и приспособительных реакций в физиологических условиях, но в то же время делает эту клетку очень чувствительной к повреждению. После воздействия различных патогенных факторов (метаболических, токсических, гемодинамических) (рис. 1) подоциты подвергаются структурно-функциональным изменениям (так называемая «*подоцитопатия*») [9, 14, 17, 18]. Признаками подоцитопатии являются сглаживание ножек подоцитов с нарушением проницаемости щелевидной диафрагмы, гипертрофия, апоптоз, отслоение подоцитов от БМК со слущиванием их в мочевое пространство и появлением в моче как целых клеток (подоцитурия), так и его структурных белков (неффрина, подоцина и др.), уменьшение количества подоцитов в клубочке (подоцитопения).

В настоящее время установлено, что феномен *сглаживания ножковых отростков* представляет собой неспецифическую реакцию эпителиальной клетки на действие патогенного фактора. Он обусловлен нарушениями актинового цитоскелета подоцита с реорганизацией его в плотную сеть, что ведет к дислокации щелевидной диафрагмы к апикальной поверхности подоцита, слиянию фильтрационных щелей и увеличению проницаемости гломерулярного фильтра. Феномен сглаживания ножковых отростков подоцитов при СД1 и СД2 подтвержден целым рядом экспериментальных и клинических работ, установлена прямая корреляция выраженности данных изменений со степенью АУ [13, 14, 15, 19].

По современным представлениям, основным барьером гломерулярного фильтра для плазменных белков являются межподоцитарная щелевая диафрагма. С открытием большого количества подоцитарных белков расшифрована сложная молекулярная организация ножковых отростков подоцитов. Идентифицированы особые адгезивные соединения, образующие фильтрационные щели, основным компонентом которых является трансмембранный белок *неффрин*. С одной стороны, он участвует в связывании с актиновым цитоскелетом по-

доцитов, с другой стороны, через взаимодействие экстрацеллюлярных доменов между собой – в формировании межподоцитарной щелевой диафрагмы.

В эксперименте на модели иммунного повреждения подоцитов (Хеймановский нефрит) было показано, что при воздействии мембраноатакующего комплекса (С5в-9) на подоцит происходит повреждение его активного цитоскелета, отщепление экстрацеллюлярной части молекулы нефрина и экскреция ее с мочой (*нефринурия*) [20]. При этом в ткани почки еще до развития ПУ при электронной микроскопии отчетливо визуализируются фокусы деструкции щелевидной диафрагмы, соответствующие участкам сглаженных отростков подоцитов и сниженной экспрессии нефрина. В более поздний период, при развитии массивной ПУ количество этих дефектов резко возрастает, они распределяются неравномерно, чередуются с областями сохранной щелевидной диафрагмы [21]. Подобные признаки подоцитопатии с нефринурией обнаруживаются и при СД [16, 22, 23]. Так, Pätäri A. и соавт. провели кросс-секционное исследование у больных СД1 с определением уровня экскреции с мочой нефрина методом иммуноблоттинга [16]. Авторы выявили нефринурию у 30% больных СД с нормоальбуминурией, у 17% – с МАУ, у 28% – с ПУ, тогда как в моче здоровых лиц нефрин не определялся. По данным Jim B. с соавт., нефринурия выявлялась у 100% больных СД2 с ПУ и МАУ и у 54% больных с нормоальбуминурией [23]. Результаты этих исследований позволили рассматривать повышенную нефринурию у больных СД в качестве раннего маркера развития ДН. При изучении биоптатов почек у животных моделей и у больных с СД было выявлено уменьшение экспрессии нефрина в клубочках, установлена взаимосвязь этих нарушений со структурными изменениями ножковых отростков подоцитов [23–26].

Подоцитарное повреждение сопровождается появлением в моче не только структурно-функциональных белков, но и самих подоцитов. В экспериментальных моделях поражения почек при СД1 и СД2 было показано, что уже на ранних стадиях ДН снижается экспрессия подоцитами  $\alpha_3\beta_1$ -интегринов (а в БМК –  $\alpha_3\beta_1$ -интегриновых рецепторов) [27, 28], в результате чего подоциты *теряют связь с БМК*, слущиваются в мочевое пространство и экскретируются с мочой (*подоцитурия*). Увеличение подоцитурии коррелирует с ростом АУ, развитием ПУ. По данным Nakimura T. с соавт., подоциты в моче выявлялись у 53% больных СД2 с МАУ и у 80% больных СД2 с ПУ [29]. Отсоединившиеся от БМК подоциты вследствие нарушения клеточно-матриксных взаимосвязей, необходимых для сохранения их жизнеспособности, погибают. Хотя была продемонстрирована возможность слущивания в мочу еще жизнеспособных подоцитов [30].

При длительном и/или выраженном воздействии повреждающего фактора происходит активация запрограммированной гибели подоцитов – *апоптоза*. Это еще один механизм потери подоцитов при ДН. Регуляция выживаемости и смерти подоцитов зависит от баланса про- и антиапоптотических факто-

ров [9]. Апоптоз в подоцитах активируют ангиотензин II (АТ-II), АТ<sub>1</sub>-рецептор, трансформирующий фактор роста  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), Smad-7, активные кислородные радикалы, отслоение от БМК, механическое растяжение, снижение ингибиторов активированных циклических киназ – p27 и p21, основной фактор роста фибробластов, апоптоз-индуцирующий фактор. Антиапоптотическим действием обладают циклин I, подоцитарные белки нефрин и CD2AP, внутриклеточный ингибитор апоптоза Bcl-2, сохраненные клеточно-клеточные контакты, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста гепатоцитов, инсулиноподобный фактор, белок теплового шока 27 и др. [9, 31].

В эксперименте на мышинных моделях ДН при СД1 и СД2 была продемонстрирована интенсивная экспрессия подоцитами маркеров апоптоза, коррелирующая с выраженностью АУ [32]. У 37% мышей с СД1 и у 27% мышей с СД2 активация апоптоза предшествовала потере подоцитов в клубочках. Роль апоптоза в механизмах развития ДН подтверждена сегодня в экспериментальных и клинических исследованиях [33].

Потере подоцитов способствует активация механизмов *эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировки* (ЭМТ) [34]. В эксперименте на животных моделях и в культуре эпителиальных клеток показано, что под воздействием главного индуктора ЭМТ – TGF- $\beta_1$  подоциты утрачивают способность экспрессировать специфические подоцитарные белки (нефрин, подоцин, Р-кадгерин, ZO-1 и др.), меняют эпителиальный фенотип и начинают экспрессировать маркеры мезенхимальных клеток (FSP-1, десмин, MMP-9, PAX-2 и др.). В результате этих процессов подоциты теряют нормальную структуру цитоскелета, клеточную полярность, межклеточные контакты, становятся подвижными, что приводит к их усиленному слущиванию с БМК и развитию подоцитурии. Подобно фибробластам, трансдифференцированные подоциты приобретают способность продуцировать матриксные белки (фибронектин, коллаген и др.), ускоряя таким образом формирование гломерулосклероза.

Подоциты являются высокоорганизованными, конечно дифференцированными клетками, утратившими в процессе эволюции способность к делению. Крылатое выражение «нервные клетки не восстанавливаются» можно в полной мере применить к подоцитам. Зрелые подоциты пребывают в G<sub>0</sub>-фазе клеточного цикла. Прохождение фаз клеточного цикла клеток управляется системой, состоящей из тесно взаимодействующих белков циклинов и циклинзависимых киназ, а также регулирующих их активность ингибиторов. Синтез ряда белков клеточного цикла в зрелых подоцитах репрессирован, поэтому *деление их ограничено*. В частности, показана высокая экспрессия подоцитами ингибиторов клеточного цикла p57 и p27 и установлено, что гипергликемия дополнительно индуцирует синтез в подоцитах p27 [35, 36]. Для того чтобы подоциты смогли пролиферировать, им необходимо дедифференцироваться в незрелые формы и только потом вступить в G<sub>1</sub>-фазу

клеточного цикла, за которой последуют S-фаза синтеза ДНК, M-фаза митоза. Основываясь на связи между дифференцировкой и пролиферацией подоцитов, были выделены варианты течения подоцитопатий. При одном из них подоциты сохраняются дифференцированными, не способными к пролиферации, и заболевание протекает с уменьшением числа подоцитов в клубочках. К этой группе нефропатий относят практически все прогрессирующие формы гломерулярных болезней, включая ДН. По второму сценарию с дедифференцировкой, патологической пролиферацией и увеличением количества подоцитов протекает меньшая группа подоцитопатий – клеточный/коллапсирующий вариант фокально-сегментарного гломерулосклероза и мезангио-капиллярный гломерулонефрит с полулуниями.

Одним из ответов подоцитов на действие повреждающих факторов является *гипертрофия* [9]. Биохимически этот процесс характеризуется вступлением подоцитов в G<sub>1</sub>-фазу клеточного цикла, сопровождающимся увеличением в клетке белка; однако под влиянием определенных обстоятельств подоциты останавливаются в G<sub>1</sub>/S точке, за которой не следует свойственное S-фазе увеличение синтеза ДНК. Именно эти внутриклеточные события определяют увеличение размеров (но не числа) подоцитов. Полагают, что на начальном этапе повреждения гипертрофия подоцитов носит адаптивный характер. Таким способом близлежащие к месту повреждения эпителиальные клетки пытаются «залатать» участки БМК, обнажившиеся из-за потери подоцитов. Однако по истечении определенного времени гипертрофия становится малоадаптивной, поскольку индуцирующие ее механизмы одновременно активируют процессы апоптоза в гипертрофированных и прилежащих к ним подоцитах. Было продемонстрировано *in vitro*, что гипертрофию подоцитов вызывают высокие концентрации глюкозы [37]. АТ-II индуцирует гипертрофию подоцитов и регулирует ее интенсивность посредством увеличения синтеза ингибиторов циклинзависимых киназ p21 и p27, что было подтверждено в работах *in vitro* и *in vivo* при диабете [37, 38].

В условиях ограниченной способности подоцитов к пролиферации усиленная подоцитурия приводит к уменьшению количества подоцитов в клубочке – *подоцитопении*. Подоцитопения усугубляет нарушения гломерулярной проницаемости. На месте потери подоцита БМК оголяется, срастается с капсулой Шумлянско-Боумана [39]. Показано, что потери 20–40% подоцитов в клубочке сопровождаются образованием синехий с капсулой, при потере 40–60% подоцитов развивается гломерулосклероз, выраженное истощение подоцитов >60% приводит к необратимому дефекту гломерулярного фильтра с персистенцией высокой ПУ и к глобальному гломерулосклерозу с редукцией почечной функции [40].

Накоплено большое число клинических данных, свидетельствующих о том, что число подоцитов в клубочке является важной детерминантой прогрессирования поражения почек у больных СД. Так, Steffes и соавт. в продольном исследовании пациентов с СД1 убедительно продемонстрировали, что снижение числа по-

доцитов в клубочках прямо коррелирует с ростом ПУ, авторы показали возможность развития подоцитопении даже при небольшой длительности СД [41]. Meyer T. и соавт. в продольном исследовании популяции индейцев племени Пима, страдающих СД2, установили, что из всех морфологических характеристик число подоцитов в клубочке является наиболее достоверным предиктором прогрессирования ДН – ускоренный рост ПУ и снижение функции почек отмечались у больных с более выраженной подоцитопенией [42]. Обследовав европейскую когорту больных СД2, Vestra M. с коллегами показали, что число подоцитов в клубочках почек у пациентов с нормоальбуминурией уменьшается при дальнейшем развитии у них ПУ [19]. В кросс-секционном исследовании биоптатов почек в популяции больных СД2 White K. с соавт. установили достоверную взаимосвязь между ПУ и снижением плотности подоцитарного слоя и уменьшением числа подоцитов в клубочках [43].

### Медиаторы подоцитарного повреждения при диабетической нефропатии и возможности воздействия на них

#### Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)

К началу XXI в. было достоверно установлено, что компоненты РААС синтезируются локально в тканях различных органов, в том числе в почках. Именно это обстоятельство объясняет во многом патогенетическую роль РААС в поражении органов-мишеней даже при нормальной или низкой ее активности в системном русле. Повреждающее действие активированной локально-почечной РААС наглядно проявляется в ходе развития ДН, в частности, в индукции подоцитарной дисфункции (табл. 1).

Подоциты являются одним из источников синтеза компонентов РААС в почке. Установлено, что под воздействием повреждающих факторов они экспрессируют АТ<sub>1</sub>- и, возможно, АТ<sub>2</sub>-рецепторы, приобретая, таким образом, способность отвечать на действие циркулирующего АТ-II. Высокие концентрации глюкозы индуцируют синтез подоцитами АТ-II через активацию экспрессии ангиотензиногена [13]. Помимо гипергликемии, продукцию АТ-II подоцитами активируют TGF-β<sub>1</sub>, реактивные кислородные радикалы (РОС), механическое растяжение, компоненты протеинурии [44, 45].

Недавно получены данные об экспрессии подоцитами рецептора проренина, предполагающие прямое модулирующее действие этого компонента РААС на подоциты [46]. Показана возможность рецептора проренина связываться с проренином и ренином. Эти данные раскрывают перспективы воздействия на подоцитарную дисфункцию с помощью ингибиторов ренина. Было также продемонстрировано, что прямой ингибитор ренина алискирен может подавлять продукцию подоцитами АТ-II не только через традиционный сигнальный путь с прорениновым рецептором, но и посредством внеклеточной сигнал-связанной протеинкиназы (ERK). По-видимому, данным механизмом можно объяснить

Таблица 1

Медиаторы повреждения подоцитов при СД	
Повреждающий фактор	Механизмы воздействия на подоциты
АТ-II	Гипертрофия Нарушение актинового цитоскелета ↑Апоптоз ↑СОР ↑TGF-β <sub>1</sub> ↑ММП ↑VEGF ↑Проницаемости щелевидной диафрагмы ↓Нефрина ↓Отрицательно заряженных протеогликанов ↓Пролиферации
TGF-β <sub>1</sub>	↑Синтез матриксных белков ↑Синтез провоспалительных цитокинов ↑Апоптоз ↑ЭМТ ↑ММП ↑VEGF ↓Пролиферации
VEGF	↑TGF-β <sub>1</sub> ↑Синтез подоцитами α3(IV) коллагена ↑Проницаемости щелевидной диафрагмы ↓Нефрина
СОР	Повреждение ДНК подоцитов Нарушение цитоскелета Перекисное окисление липидов ↑Апоптоз ↑Проницаемости щелевидной диафрагмы
КПГ	↑Апоптоз ↑ТФР-β <sub>1</sub> ↓Нефрина ↑Проницаемости щелевидной диафрагмы
Гипергликемия	↑Синтез подоцитами компонентов РААС (ангиотензиноген, АТ-II, АТ <sub>1</sub> -рецепторы, проренин и др.) ↑СОР ↑КПГ ↑Проницаемости щелевидной диафрагмы
Механическое растяжение (гиперфилтрация, внутриклубочковая гипертензия)	Отщепление от БМК Гипертрофия ↑Синтез подоцитами компонентов РААС (ангиотензиноген, АТ-II, АТ <sub>1</sub> - и АТ <sub>2</sub> -рецепторы, проренин) ↑Апоптоз ↑Проницаемости щелевидной диафрагмы ↓Пролиферации
Дефицит адипонектина	↑Окислительный стресс ↑Апоптоз ↑Проницаемости щелевидной диафрагмы

В таблице: АТ-II – ангиотензин II, БМК – базальная мембрана клубочка, КПГ – конечные продукты гликирования, ММП – матриксные металлопротеиназы, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СОР – свободные окисленные радикалы, VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, TGF-β<sub>1</sub> – трансформирующий фактор роста β<sub>1</sub>, ЭМТ – эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация

дополнительное нефропротективное действие прямых ингибиторов ренина в комбинации с БРА, которое наблюдали Parving H. при лечении больных ДН при СД2 [47].

Подоциты экспрессируют минералокортикоидные рецепторы, необходимые для связи с еще одним компонентом РААС – альдостероном. Это подразумевает реализацию через данную связь его системных и плейотропных эффектов. Применение антагонистов альдостерона может быть еще одним из путей коррекции подоцитарных нарушений, что нуждается в дальнейшем изучении.

АТ-II прямо или через TGF-β<sub>1</sub> активирует процессы апоптоза подоцитов через Smad-синальные пути и пода-

вление ядерного фактора транскрипции NFκB [48, 49]. Выше указывалось, что подоциты являются конечно дифференцированными клетками, неспособными к клеточному делению, что обусловлено высокой активностью в них ингибиторов клеточного цикла p57 и p27. АТ-II, гипергликемия дополнительно активируют синтез в подоцитах ингибитора циклинкиназы p27 [35], в результате чего подоциты из-за стойкой супрессии механизмов пролиферации не могут восполнить свои потери. Эти процессы способствуют развитию подоцитопении.

Под воздействием АТ-II подоцит продуцирует ряд провоспалительных цитокинов, участвуя, таким образом, в местной воспалительной реакции. АТ-II также стиму-

лирует синтез подоцитами матриксных белков, ускоряя формирование гломерулосклероза (см. табл. 1).

Исследованиями в клеточной культуре продемонстрировано, что АТ-II вызывает *деполяризацию* подоцитов, способствуя нарушению их барьерной функции.

АТ-II модулирует дисфункцию подоцитов, *подавляя экспрессию* важного структурного белка шелевидной диафрагмы – *нефрина* (см. табл. 1). В экспериментальных исследованиях на модели ДН у крыс со стрептозотцин-индуцированным СД (модель СД1) было показано, что подавление РААС с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) оказывало защитное действие на подоциты, восстанавливая нормальную экспрессию нефрина, предупреждая потерю подоцитов [50, 51]. Подобные данные были получены и в клинических условиях – терапия ИАПФ больных СД2 тормозила снижение экспрессии нефрина в подоцитах [25] и уменьшала выраженность подоцитурии [29]. Молекулярные механизмы АТ-II-индуцированной супрессии нефрина, приводящие к потере подоцитов, до конца не расшифрованы. Обсуждается роль процессов трансактивации рецептора эпидермального фактора роста с помощью АТ<sub>1</sub>- и АТ<sub>2</sub>-рецепторов подоцитов с вовлечением через эти сигнальные пути митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) [52].

Избирательной проницаемости гломерулярного фильтра способствует отрицательный заряд его структурных компонентов, в том числе подоцитов. *Снижение продукции протеогликанов* приводит к утрате зарядоселективности фильтрационного барьера и развитию ПУ (см. табл. 1). Исследования с использованием клеточной культуры подоцитов человека продемонстрировали значительное снижение в подоцитах после экспозиции с АТ-II отрицательно заряженного протеогликана агрина [53]. Эти результаты могут отчасти объяснять антипротеинурический эффект ИАПФ и БРА при ДН.

АТ-II, связываясь с АТ<sub>1</sub>-рецепторами на подоцитах, индуцирует синтез ими *VEGF-медиатора*, играющего важную роль в формировании сосудистых осложнений при СД, в том числе, в механизмах повышенной гломерулярной проницаемости у пациентов с ДН [54]. Через экспрессируемые подоцитами АТ<sub>2</sub>-рецепторы осуществляется стимуляция синтеза в подоцитах индуцируемого гипоксией фактора-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), регулирующего синтез VEGF.

АТ-II через активацию НАДФ-Н оксидазы способствует *образованию свободных окисленных радикалов* (СОР) [55], которые инициируют при ДН целый ряд патологических процессов в подоцитах (см. табл. 1), приводящих в конечном итоге к их потере [56].

### Трансформирующий фактор роста $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )

TGF- $\beta_1$  играет важную роль в патогенезе ДН (см. табл. 1). С помощью метода микропункций было подтверждено увеличение содержания этого профиброгенного цитокина в ткани почек крыс со стрептозотциновым СД. Гипергликемия, АТ-II, конечные

продукты гликирования (КПГ), компоненты ПУ (преимущественно альбумин) активируют синтез подоцитами TGF- $\beta_1$  [14, 57, 58].

Значительное повышение TGF- $\beta_1$  в подоцитах *индуцирует процессы их апоптоза*, что способствует развитию подоцитурии и подоцитопении. TGF- $\beta_1$  регулирует процессы апоптоза через Smad-сигнальные пути. Показано, что при стимуляции рецепторов TGF- $\beta_1$ , которые в значительном количестве экспрессируются на поверхности подоцитов при СД, происходит активация клеточного трансдуктора Smad3, который транслоцируется в ядро подоцита и стимулирует ряд проапоптотических сигнальных молекул. Кроме того, TGF- $\beta_1$  через Smad3 активирует Smad7 сигнальный путь, который, в свою очередь, ингибирует NF- $\kappa$ B, кодирующий синтез отдельных факторов клеточной выживаемости [13, 14, 57, 58, 59]. Наконец, TGF- $\beta_1$  активирует MAPK-p38, через которую запускается ряд проапоптотических факторов. В итоге активируются каспазы, разрушающие ядерный материал подоцитов с последующей клеточной гибелью.

TGF- $\beta_1$  является *ключевым медиатором ЭМТ*, поскольку индуцирует все характерные для нее процессы, включая разрушение десмосом, клеточно-матриксное ремоделирование, образование стрессовых волокон (ремоделирование F-актина), активацию факторов прогениторных клеток [57, 59]. В ряде исследований была показана важная роль TGF- $\beta_1$  как профиброгенного цитокина и индуктора ЭМТ при целом ряде заболеваний почек, в том числе ДН [34]. В работе Li и соавт. продемонстрировано изменение фенотипа подоцитов под воздействием TGF- $\beta_1$ , характеризующееся снижением экспрессии ими основных белков шелевидной диафрагмы, увеличением экспрессии матриксных белков (коллагена, фибронектина), матриксной металлопротеиназы 9, что сопровождалось ростом альбуминурии [60]. Yamaguchi Y., используя биоптаты почек и образцы мочи у больных СД2, обнаружил, что уровень FSP1 (маркера фибробластов) в подоцитах коррелировал с макроальбуминурией, отщеплением подоцитов от БМК и более выраженными склеротическими изменениями в клубочках [61].

TGF- $\beta_1$  *стимулирует экспрессию подоцитами  $\alpha 3(IV)$  коллагена*, способствуя утолщению БМК и развитию гломерулосклероза. Этот цитокин также стимулирует *экспрессию в подоцитах VEGF*, который, аутокринно увеличивая свою активность, оказывает повреждающее действие в почках [13].

### Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)

VEGF хорошо известен как фактор выживаемости эндотелиальных клеток и основной регулятор ангиогенеза. В последние годы ему придается большое значение в развитии сосудистых осложнений СД, в том числе ДН [62]. В эксперименте на животных моделях ДН при СД1 и СД2 была показана четкая взаимосвязь повышенной экспрессии VEGF в почках с развитием ПУ, в то время как нейтрализация VEGF путем введения антител к этому фактору снижала экскрецию альбумина

с мочой [13]. Эти данные свидетельствуют об участии VEGF в механизмах повышения проницаемости гломерулярного фильтра.

Наиболее выраженная экспрессия этого фактора при ДН наблюдалась именно в подоцитах [13]. Она выявлялась уже на ранних стадиях поражения почек и значительно снижалась в очагах гломерулосклероза, что, по-видимому, связано с развитием подоцитопении [13]. У экспериментальных животных и у больных с ДН также была выявлена повышенная экскреция VEGF с мочой [63, 64].

*In vitro* и *in vivo* было показано, что синтез VEGF в подоцитах активируют высокие концентрации глюкозы, АТ-II (через АТ<sub>1</sub>- и АТ<sub>2</sub>-рецепторы), TGF- $\beta$ <sub>1</sub>, HIF-1 $\alpha$  (через АТ-II- и АТ<sub>2</sub>-рецепторы), конечные продукты гликирования, свободные окисленные радикалы [13].

В физиологических условиях синтезируемый в подоцитах VEGF, соединяясь со своими рецепторами VEGFR<sub>2</sub>, вызывает аутокринную активацию сигнальных путей собственной выживаемости. Кроме того, VEGFR<sub>2</sub> образует связь с нефрином и актином, а VEGF, соединяясь с комплексом VEGFR<sub>2</sub>-нефрин-актин, активирует его и регулирует таким образом размеры и форму подоцитов [13, 62]. Нефрин, кроме своей роли как основной структурно-функциональной единицы шелевой диафрагмы, оказывает антиапоптотический эффект и действует как аутокринный фактор выживаемости подоцита. В эксперименте установлено, что антиапоптотическое действие нефрина связано с его фосфорилированием под влиянием VEGF [62, 65]. Фосфорилирование цитоплазматического домена нефрина с помощью VEGF обеспечивает, в свою очередь, фосфорилирование протективных антиапоптотических молекул (обсуждается активация протеина Bcl-2) и повышение жизнеспособности подоцитов. Напротив, уменьшение фосфорилирования нефрина способствует его связыванию с  $\beta$ -аррестином-2, эндоцитозу сформированного комплекса, ослаблению сигнала и созданию условий для апоптоза подоцитов [66].

При СД нарушается ауторегуляция VEGF-сигнальных путей. Так, VEGF *ингибирует* образование нефрина в подоцитах, способствуя, таким образом, нарушению функции ножковых отростков. А снижение VEGF *ослабляет выживаемость подоцитов* [62], ускоряя развитие подоцитопении.

Сегодня получены данные, свидетельствующие о том, что VEGF *стимулирует продукцию подоцитами  $\alpha$ 3 цепи коллагена IV типа*, эффект этот реализуется через VEGFR1-сигнальные пути [13]. Продукция подоцитами коллагена способствует утолщению БМК и нарушению ее проницаемости, а также формированию очагов гломерулосклероза. Полагают также, что синтез подоцитами коллагена IV типа медируют TGF- $\beta$ <sub>1</sub> и фактор роста соединительной ткани (CTGF), образование которых, в свою очередь, активирует VEGF [62]. В подтверждение существования такого механизма добавление к культуре мышечных подоцитов специфического ингибитора рецептора VEGF приводило к снижению на 50%

TGF- $\beta$ <sub>1</sub>-индуцированной продукции подоцитами  $\alpha$ 3-коллагена (IV) [13].

#### Свободные окисленные радикалы

Гипергликемия, активация РААС инициируют оксидативный стресс и образование свободных окисленных радикалов (СОР) – O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NO, ONOO- [11]. Свободные радикалы – очень активные окислители, играющие важную роль в процессах клеточного метаболизма в физиологических условиях, а при образовании в избыточных концентрациях они дезорганизуют структуру клеток и в конечном итоге приводят к их гибели. В эксперименте на мышечных моделях ДН была продемонстрирована индукция в подоцитах под воздействием СОР процессов полимеризации актиновых волокон с последующим повреждением цитоскелета и слиянием ножковых отростков, активация механизмов отщепления подоцитов от БМК (воздействуя на  $\alpha$ 3 $\beta$ <sub>1</sub>-интегрины) и их апоптоза [11, 13]. Установлено, что образование СОР в подоцитах происходит при участии НАДФ-Н оксидазы. Так, у мышей со стрептозотоциновым СД выявлялись высокая экспрессия в ткани почки НАДФ-Н оксидазы и интенсивная почечная продукция СОР [11]. В то же время, ингибирование активности НАДФ-Н оксидазы с помощью апоцинина у мышей со стрептозотоциновым СД приводило к уменьшению признаков повреждения подоцитов и снижению альбуминурии [11]. В эксперименте на мышечной модели ДН при СД1 были продемонстрированы защитные свойства антиоксиданта супероксиддисмутаза, проявлявшиеся уменьшением образования СОР, восстановлением экспрессии подоцитами  $\alpha$ 3-интегринов, снижением альбуминурии [13].

#### Конечные продукты гликирования

Конечные продукты гликирования (КПГ), образующиеся при неферментативной гликации и окислении белков, являются биомаркерами метаболического стресса. Накапливаясь в сосудах и различных структурах почек (мезангии, эндотелии, БМК, подоцитах), они оказывают токсические эффекты, способствующие формированию ДН. Подоциты являются мишенью для КПГ, о чем свидетельствует экспрессия ими рецепторов КПГ. Так, *in vitro* в культуре подоцитов было продемонстрировано снижение экспрессии нефрина под воздействием гликированного альбумина, который проявлял свои эффекты при соединении с рецепторами КПГ. Это было подтверждено у экспериментальных животных и у пациентов с СД [11].

Установлено, что АТ-II через АТ<sub>2</sub>-рецепторы активирует экспрессию подоцитами рецепторов КПГ [11]. Эти сигнальные пути могут представлять интерес как потенциальный объект воздействия препаратов, блокирующих РААС, и с точки зрения новых аспектов нефропротекции при СД – уменьшение токсических эффектов КПГ.

Повреждающее действие на подоциты КПГ реализуют также путем активации апоптоза через повышение синтеза ингибитора клеточного цикла p27 [11]. В эксперименте

у крыс линии Zucker с ожирением и СД2 убедительно показано, что ингибиторы КПП (КИОМ-79, ALT-711, LR-90) тормозили прогрессирование ДН, в том числе, путем подавления апоптоза [11]. Это направление терапевтического воздействия при СД представляется перспективным и нуждается в дальнейшем исследовании.

#### **Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR $\gamma$ )**

Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR), – группа ядерных рецепторов, функционирующих в качестве фактора транскрипции. Субтип PPAR $\gamma$  играет важную роль в регуляции жирового обмена, а также индуцируемого липидами воспаления. Ряд синтетических лигандов PPAR $\gamma$  являются эффективными средствами для лечения дислипидемии и диабета. В частности, розиглитазон (агонист PPAR $\gamma$ ) корригирует инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, гипергликемию.

В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что агонисты PPAR $\gamma$  снижают АУ у пациентов с ДН [67, 68]. Сегодня получены данные, объясняющие подобный эффект агонистов PPAR $\gamma$ , в том числе, путем воздействия на подоциты. Так, было показано, что препараты этой группы усиливают экспрессию подоцитами нефрина [69], обсуждается возможность прямого взаимодействия PPAR $\gamma$  как транскрипционного фактора, с промотором гена нефрина. Подоциты являются инсулин-чувствительными клетками и способны переносить глюкозу с помощью GLUT1-транспортера. Показано, что этот процесс зависит от продукции нефрина, который необходим для транслокации GLUT1 в подоциты [70].

Помимо влияния на экспрессию нефрина, подтверждена способность агонистов PPAR $\gamma$  тормозить апоптоз подоцитов и оксидативный стресс [71].

#### **Адипонектин**

Продуцируемый жировой тканью адипонектин является важным пептидным гормоном, регулирующим обмен глюкозы и катаболизм жиров.

Он выполняет защитную функцию против гипергликемии, инсулинорезистентности, оказывает противовоспалительный и антиатерогенный эффекты за счет снижения синтеза ряда провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , MCP-1, PAI-1). Недостаток выработки адипонектина имеет важное значение в развитии ряда органных поражений при ожирении, метаболическом синдроме, СД [72–74].

Подоциты экспрессируют два вида рецепторов адипонектина AR $_1$  и AR $_2$ , что позволяет рассматривать подоциты в качестве «мишени» воздействия этого гормона. Sammisotto P.G. и соавт. продемонстрировали, что стимуляция рецептора адипонектина в подоцитах приводит к активации аденозинмонофосфат (АМФ) активированной протеинкиназы, которая контролирует оксидативный стресс и апоптоз клеток [11].

В эксперименте показано, что у мышей, не способных синтезировать адипонектин, развивается тяжелая ПУ и подоцитарное повреждение, связанное со сниже-

нием в подоцитах АМФ-активируемой протеинкиназы, увеличением НАДФ-Н оксидазы (ключевого фермента образования СОР), снижением белка ZO $_1$  в подоцитах с разрушением их межклеточных контактов. При электронной микроскопии ткани почек выявлялось слияние ножек подоцитов. В то же время, введение этим мышам рекомбинантного адипонектина сопровождалось восстановлением активности АМФ-активируемой протеинкиназы, снижением НАДФ-Н оксидазы и уменьшением АУ [18, 75].

Lee с соавт. продемонстрировали, что применение БРА у экспериментальных животных с СД2 сопровождалось уменьшением инсулинорезистентности, увеличением в жировой ткани числа малых дифференцированных адипоцитов – продуцентов адипонектина, а также ростом сывороточного уровня адипонектина и снижением провоспалительных цитокинов [76, 77]. Данные результаты характеризуют еще одну сторону протективного действия препаратов, блокирующих РААС, и расширяют область их применения.

#### **Микро-РНК**

Микро-РНК – класс некодирующих одноцепочечных РНК, которые присоединяются к длинным молекулам РНК и не дают им транслироваться в белки, регулируя, таким образом, биологические функции организма. В настоящее время идентифицировано пять специфичных для почек микро-РНК, которые объединены в два класса по месту локализации – преимущественно в корковом слое и преимущественно в мозговом.

Накапливаются данные о важной роли микро-РНК в регуляции функции подоцитов. Так, в эксперименте на моделях трансгенных мышей было продемонстрировано, что подавление в подоцитах активности микро-РНК приводило к развитию тяжелой ПУ, сопровождающейся структурными изменениями щелевидной диафрагмы, снижением экспрессии в подоцитах нефрина и подоцина, слиянием ножковых отростков подоцитов, изменениями цитоскелета [78, 79].

Kato M. и соавт. показали, что уровень микро-РНК-192 значительно выше у животных с СД1 и СД2 по сравнению со здоровыми особями. Повышенный уровень микро-РНК-192 прямо коррелировал с уровнем профиброгенного TGF- $\beta_1$  и коллагена 1 $\alpha_2$  [80].

Дальнейшее изучение механизмов регуляции биологических процессов в почке при участии микро-РНК раскрывает возможности их использования в качестве биомаркеров повреждения почек, в т.ч. при СД. Перспективными представляются разработки новых методов лечения СД и ДН на основе регуляции с помощью микро-РНК синтеза отдельных белков (например, инсулина, провоспалительных, профиброгенных цитокинов, факторов апоптоза и др.) (рис. 1).

#### **Заключение**

Таким образом, убедительно подтверждено участие подоцитов в механизмах развития ДН. Струк-

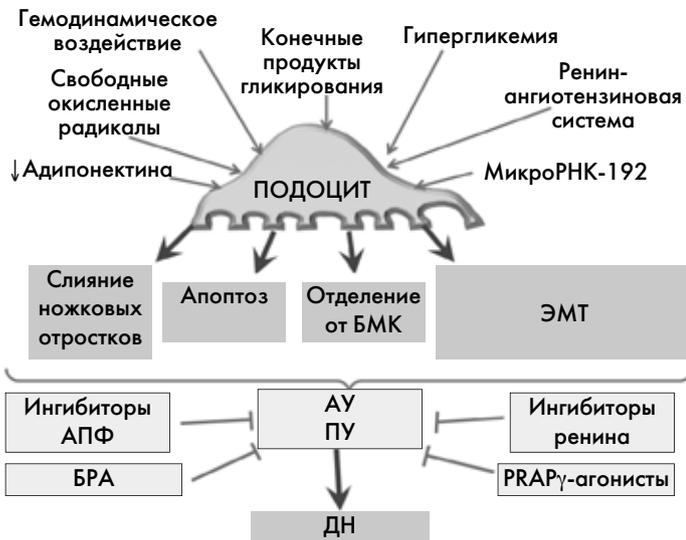


Рис. 1. Механизмы повреждения подоцитов при ДН, пути коррекции подоцитарной дисфункции.

турные и функциональные нарушения подоцитов, ассоциированные с метаболическими, эндокринными и гемодинамическими расстройствами при СД, наблюдаются уже на ранних этапах формирования ДН, предшествуя развитию клинически значимой АУ. Нарастание признаков подоцитопатии тесно связано с морфологиче-

скими и клиническими проявлениями прогрессирования ДН. В настоящее время появились доступные методы неинвазивной оценки подоцитарного повреждения с помощью мочевых тестов (в частности, определение нефринурии и подоцитурии), их использование для ранней диагностики, мониторинга течения и оценки риска прогрессирования ДН представляет большой интерес и, несомненно, имеет перспективы.

Расшифровка механизмов реализации подоцитарного повреждения при СД расширяет показания к назначению уже традиционно применяемых диабетологами средств нефропротекции, в частности, с целью нивелирования неблагоприятных эффектов активированной РААС на подоциты. Перспективными представляются новые подходы к торможению ДН путем целенаправленного воздействия на отдельные медиаторы и сигнальные пути подоцитарной дисфункции (VEGF, TGF- $\beta_1$ , адипокины, PPAR $\gamma$  и др.).

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явного и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

## Список литературы

1. Дедов ИИ. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (плерная лекция). Сахарный диабет. 2010;(3):6–12. [Dedov II. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnostics, treatment and prevention. Diabetes mellitus. 2010;(3):6–13.] doi: 10.14341/2072-0351-5480
2. Шамхалова МШ, Трубицына НП, Шестакова МВ. Новые перспективы терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2012;(4):109–114. [Shamkhalova MS, Trubitsyna NP, Shestakova MV. New prospects in the treatment of diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2012;(4):109–114.] doi: 10.14341/2072-0351-5547
3. Лебедева НО, Викулова ОК. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет. 2012;(2):38–45. [Lebedeva NO, Vikulova OK. Pre-clinical markers for diagnosis of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2012;(2):38–45.] doi: 10.14341/2072-0351-5517
4. IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Москва: Медицинское информационное агентство; 2009. [Dedov II, Shestakova MV. Diabetes mellitus and Chronic kidney disease. Moscow: Medical news Agency; 2009.]
6. Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ, Клефтортова ИИ, Сухарева ОЮ, Викулова ОК, и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. Сахарный диабет. 2011;(1):81–88. [Shestakova MV, Shamkhalova MS, Yarek-Martynova IY, Klefortova II, Sukhareva OY, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unresolved problems, and prospects for therapy. Diabetes mellitus. 2011;(1):81–88.] doi: 10.14341/2072-0351-6254
7. Granier C, Makni K, Molina L, Jardin-Watelet B, Ayadi H, Jarraya F. Gene and protein markers of diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(3):792–799. doi: 10.1093/ndt/gfm834
8. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? Diabetes. 2000;49(9):1399–1408. doi: 10.2337/diabetes.49.9.1399
9. Shankland SJ. Podocyte's response to injury: role in proteinuria and sclerosis. Kidney Int. 2006;69(12):2131–2147. doi: 10.1038/sj.ki.5000410
10. Kimmelstiel P, Wilson C. Inter-capillary lesion in the glomeruli of the kidney. Am J Pathol. 1936;12(1):83–98.
11. Siitt-Cavanagh E, MacLeod L, Kennedy CRJ. The podocyte in diabetic kidney disease. Scientific World Journal. 2009;9:1127–1139. doi: 10.1100/tsw.2009.133
12. Reddy GR, Kotlyarevska K, Ransom RF. The podocyte and diabetes mellitus: is the podocyte key to the origins of diabetic nephropathy? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008;17(1):32–36. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f2904d
13. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. Diabetes. 2005;54(6):1626–1634. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1626
14. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. Curr Diabetes Rev. 2008;4(1):39–45. doi: 10.2174/157339908783502370

15. Steffes MW, Schmidt D, McGregory R, Basgen JM. Glomerular cell number in normal subject and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int.* 2001;59(6):2104–2113. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00725.x
16. Pätäri A, Forsblom C, Havana M, Taipale H, Groop PH, Holthöfer H. Nephriuria in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(12):2969–2974. doi: 10.2337/diabetes.52.12.2969
17. Lewko B, Stepinski J. Hyperglycemia and mechanical stress: Targeting the renal podocyte. *J Cell Physiol.* 2009;221(2):288–295. doi: 10.1002/jcp.21856
18. Diez-Sampedro A, Lenz O, Fornoni A. Podocytopathy in diabetes: a metabolic and endocrine disorder. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(4):637–646. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.03.035
19. Dalla Vestra M, Masiero A, Roiter AM, Saller A, Crepaldi G, Fioretto P. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? Studies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(4):1031–1035. doi: 10.2337/diabetes.52.4.1031
20. Nakatsue T, Koike H, Han GD, Suzuki K, Miyachi N, Yuan H, et al. Nephriin and podocin dissociate at the onset of proteinuria in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2005;67(6):2239–2253. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00328.x
21. Huh W, Kim DJ, Kim MK, Kim YG, Oh HY, Ruotsalainen V, et al. Expression of nephriin in acquired human glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):478–484. doi: 10.1093/ndt/17.3.478
22. Ng DP, Tai BC, Tan E, Leong H, Nurbaya S, Lim XL, et al. Nephriuria associates with multiple renal traits in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2508–2514. doi: 10.1093/ndt/gfq738
23. Jim B, Ghanta M, Qipo A, Fan Y, Chuang PY, Cohen HW, et al. Dysregulated nephriin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: a cross sectional study. *PLoS One.* 2012;7(5):e36041. doi: 10.1371/journal.pone.0036041
24. Pätäri A, Forsblom C, Havana M, Taipale H, Groop PH, Holthöfer H. Nephriuria in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(12):2969–2974. doi: 10.2337/diabetes.52.12.2969
25. Koop K, Eikmans M, Baelde HJ, Kawachi H, De Heer E, Paul LC, et al. Expression of podocyte-associated molecules in acquired human kidney diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2063–2071. doi: 10.1097/01.ASN.0000078803.53165.C9
26. Benigni A, Gagliardini E, Tomasoni S, Abbate M, Ruggerenti P, Kalluri R, et al. Selective impairment of gene expression and assembly of nephriin in human diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2004;65(6):2193–2200. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00636.x
27. Chen HC, Chen CA, Guh JY, Chang JM, Shin SJ, Lai YH. Altering expression of alpha3beta1 integrin on podocytes of human and rats with diabetes. *Life Sci.* 2000;67(19):2345–2353. doi: 10.1016/S0024-3205(00)00815-8
28. Regoli M, Bendayan M. Alteration in the expression of alpha3beta1 integrin in certain membrane domains of the glomerular epithelial cells (podocytes) in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1997;40(1):15–22. doi: 10.1007/s001250050637
29. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Ebihara I, et al. Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(9):1379–1383. doi: 10.1093/ndt/15.9.1379
30. Vogelmann SU, Nelson WJ, Myers BD, Lemley KV. Urinary excretion of viable podocytes in health and renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285(1):F40–48. doi: 10.1152/ajprenal.00404.2002
31. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Sanchez-Lopez E, Ruiz-Ortega M, Benito-Martin A, Saleem MA, et al. HSP27/HSPB1 as an adaptive podocyte antiapoptotic protein activated by high glucose and angiotensin II. *Lab Invest.* 2012;92(1):32–45. doi: 10.1038/labinvest.2011.138
32. Susztak K, Raff AC, Schiffer M, Böttinger EP. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2006;55(1):225–233. doi: 10.2337/diabetes.55.01.06.db05-0894
33. Verzola D, Gandolfo MT, Ferrario F, Rastaldi MP, Villaggio B, Gianiorio F, et al. Apoptosis in the kidneys of patients with type II diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2007;72(10):1262–1272. doi: 10.1038/sj.ki.5002531;72(10):1262-1272
34. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition contribute in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(2):212–222. doi: 10.1681/ASN.2008121226
35. Wolf G, Wenzel U, Ziyadeh FN, Stahl RA. Angiotensin converting-enzyme inhibitor treatment reduces glomerular p16 INK4 and p27Kip1 expression in diabetic BBdp rats. *Diabetologia.* 1999;42(12):1425–1432. doi: 10.1007/s001250051314
36. Griffin SV, Petermann AT, Durvasula RV, Shankland SJ. Podocyte proliferation and differentiation in glomerular disease: role of cell-cycle regulatory proteins. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 6:vi8–13. doi: 10.1093/ndt/gfg1069
37. Xu ZG, Yoo TH, Ryu DR, Cheon Park H, Ha SK, Han DS, et al. Angiotensin II receptor blocker inhibits p27Kip1 expression in glucose-stimulated podocytes and in diabetic glomeruli. *Kidney Int.* 2005;67(3):944–952. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00158.x
38. Hoshi S, Shu Y, Yoshida F, Inagaki T, Sonoda J, Watanabe T, et al. Podocyte injury promotes progressive nephropathy in Zucker diabetic fatty rats. *Lab Invest.* 2002;82(1):25–35. doi: 10.1038/labinvest.3780392
39. Kriz W, LeHir M. Pathway to nephron loss starting from glomerular diseases—insights from animal models. *Kidney Int.* 2005;67(2):404–419. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67097.x
40. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2007;71(12):1205–1214. doi: 10.1038/sj.ki.5002222
41. Steffes MW, Schmidt D, McCrery R, Basgen JM; International Diabetic Nephropathy Study Group. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int.* 2001;59(6):2104–2113. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00725.x
42. Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG et al. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia.* 1999;42(11):1341–1344. doi: 10.1007/s00125005144
43. White KE, Bilous RW; Diabiospies Study Group. Structural alterations to the podocyte are related to proteinuria in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(6):1437–1440. doi: 10.1093/ndt/gfh129
44. Abbate M, Zoja C, Morigi M, Rottoli D, Angioletti S, Tomasoni S, et al. Transforming growth factor-beta1 is up-regulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of proteins: a central pathway in progressive glomerulosclerosis. *Am J Pathol.* 2002;161(6):2179–2193. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64495-1
45. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K, Blonski M, Pippin J, Mundel P, et al. Activation of a local tissue angiotensin system in

- podocytes by mechanical strain. *Kidney Int.* 2004;65(1):30–39. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00362.x
46. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Itoh H. The (pro)renin receptor and the kidney. *Semin Nephrol.* 2007;27(5):524–528. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.07.00
  47. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008 5;358(23):2433–2446. doi: 10.1056/NEJMoa0708379
  48. Ding G, Reddy K, Kapasi AA, Franki N, Gibbons N, Kasinath BS, et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283(1):F173–180. doi: 10.1152/ajprenal.00240.2001
  49. Schiffer M, Mundel P, Shaw AS, Böttinger EP. A novel role for the adaptor molecule CD2-associated protein in transforming growth factor-beta-induced apoptosis. *J Biol Chem.* 2004;279(35):37004–37012. doi: 10.1074/jbc.M403534200
  50. Mifsud SA, Allen TJ, Bertram JF, Hulthén UL, Kelly DJ, Cooper ME, et al. Podocyte foot process broadening in experimental diabetic nephropathy: amelioration with renin-angiotensin blockade. *Diabetologia.* 2001;44(7):878–882. doi: 10.1007/s001250100561
  51. Gross ML, El-Shakmak A, Szábo A, Koch A, Kuhlmann A, Münter K, et al. ACE-inhibitors but not endothelin receptor blockers prevent podocyte loss in early diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2003;46(6):856–868. doi: 10.1007/s00125-003-1106-8
  52. Flannery PJ, Spurney RF. Transactivation of epidermal growth factor receptor by angiotensin II in glomerular podocytes. *Nephron Exp Nephrol.* 2006;103(3):e109–118. doi: 10.1159/000092196
  53. Yard BA, Kahlert S, Engelleiter R, Resch S, Waldherr R, Groffen AJ, et al. Decreased glomerular expression of agrin in diabetic nephropathy and podocytes, cultured in high dglucose medium. *Exp Nephrol.* 2001;9(3):214–222. doi: 10.1159/000052614
  54. Chen S, Lee JS, Iglesias-de la Cruz MC, Wang A, Izquierdo-Lahuerta A, Gandhi NK, et al. Angiotensin II stimulates alpha3(IV) collagen production in mouse podocytes via TGF-beta and VEGF signalling: implications for diabetic glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(7):1320–1328. doi: 10.1093/ndt/gfh837
  55. Wolf G. Free radical production and angiotensin. *Curr Hypertens Rep.* 2000;2(2):167–173. doi: 10.1007/s11906-000-0078-z
  56. Kritz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases—insights from animal models. *Kidney Int.* 2005;67(2):404–419. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67097.x
  57. Böttinger EP. TGF-beta in renal injury and disease. *Semin Nephrol.* 2007;27(3):309–320. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.02.009
  58. Chen S, Jim B, Ziyadeh FN. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis buildup. *Semin Nephrol.* 2003;23(6):532–543. doi: 10.1053/S0270-9295(03)00132-3
  59. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J.* 2004;18(7):816–827. doi: 10.1096/fj.03-1273rev
  60. Li Y, Kang YS, Dai C, Kiss LP, Wen X, Liu Y. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol.* 2008;172(2):299–308. doi: 10.2353/ajpath.2008.070057
  61. Yamaguchi Y, Iwano M, Suzuki D, Nakatani K, Kimura K, Harada K, et al. Epithelial-mesenchymal transition as a potential explanation for podocyte depletion in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(4):653–664. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.05.009
  62. Tufro A, Veron D. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 2012;32(4):385–393. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.06.010
  63. Veron D, Bertuccio CA, Marlier A, Reidy K, Garcia AM, Jimenez J, et al. Podocyte vascular endothelial growth factor (Vegf<sub>164</sub>) overexpression causes severe nodular glomerulosclerosis in a mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2011;54(5):1227–1241. doi: 10.1007/s00125-010-2034-z
  64. Kim NH, Kim KB, Kim DL, Kim SG, Choi KM, Baik SH, et al. Plasma and urinary vascular endothelial growth factor and diabetic nephropathy in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2004;21(6):545–551. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01200.x
  65. Fan Q, Xing Y, Ding J, Guan N. Reduction in VEGF protein and phosphorylated nephrin associated with proteinuria in adriamycin nephropathy rats. *Nephron Exp Nephrol.* 2009;111(4):e92–e102. doi: 10.1159/000209209
  66. Foster RR, Saleem MA, Mathieson PW, Bates DO, Harper SJ. Vascular endothelial growth factor and nephrin interact and reduce apoptosis in human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288(1):F48–57. doi: 10.1152/ajprenal.00146.2004
  67. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Hara M, Shimada N, Koide H. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metabolism.* 2001;50(10):1193–1196. doi: 10.1053/meta.2001.26703
  68. Zhang Y, Guan Y. PPAR-gamma agonists and diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep.* 2005;5(6):470–475. doi: 10.1007/s11892-005-0057-5
  69. Benigni A, Zoja C, Tomasoni S, Campana M, Corna D, Zanchi C, et al. Transcriptional regulation of nephrin gene by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist: molecular mechanism of the antiproteinuric effect of pioglitazone. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(6):1624–1632. doi: 10.1681/ASN.2005090983
  70. Lennon R, Welsh GI, Singh A, Satchell SC, Coward RJ, Tavaré JM, et al. Rosiglitazone enhances glucose uptake in glomerular podocytes using the glucose transporter GLUT1. *Diabetologia.* 2009;52(9):1944–1952. doi: 10.1007/s00125-009-1423-7
  71. Zhang H, Saha J, Byun J, Schin M, Lorenz M, Kennedy RT, et al. Rosiglitazone reduces renal and plasma markers of oxidative injury and reverses urinary metabolite abnormalities in the amelioration of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;295(4):F1071–1081. doi: 10.1152/ajprenal.90208.2008
  72. Крячкова АА, Савельева СА, Галлямов МГ, Шестакова МВ, Кутырина ИМ. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. *Нефрология и диализ.* 2010; 12(1): 34–38. [Kryachkova AA, Savelyeva SA, Gallyamov MG, Shestakova MV, Kutyrina IM. The role of obesity in renal injury in patients with metabolic syndrome. *Nefrologiia i dializ.* 2010; 12(1): 34–38.]
  73. Савельева СА, Крячкова АА, Курумова КО, Шамхалова МШ, Кутырина ИМ, Шестакова МВ. Ожирение – фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2010; (2): 45–49. [Savel'eva SA, Kryachkova AA, Kurumova KO, Shamkhalova MS, Kutyr-

- ina IM, Shestakova MV. Obesity – a risk factor of renal pathology in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;(2):45–49. doi: 10.14341/2072-0351-5673
74. Сагинова ЕА, Северова ММ, Галлямов МГ, Ермаков НВ, Родина АВ, Фомин ВВ, и др. Клиническое значение адипонектинемии в формировании поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме, ассоциированном с неалкогольной жировой болезнью печени. *Клиническая нефрология*. 2011;(6):36–41. [Saginova EA, Severova MM, Gallyamov MG, Ermakov NV, Rodina AV, Fomin VV, i dr. Klinicheskoe znachenie adiponektinemii v formirovanii porazheniya organov-misheney pri metabolicheskom sindrome, assotsirovannom s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni. *Klinicheskaja nefrologija*. 2011;(6):36–41.]
75. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dunn SR, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest*. 2008;118(5):1645–1656. doi: 10.1172/JCI32691
76. Lee MH, Song HK, Ko GJ, Kang YS, Han SY, Han KH, et al. Angiotensin receptor blockers improve insulin resistance in type 2 diabetic rats by modulating adipose tissue. *Kidney Int*. 2008;74(7):890–900. doi: 10.1038/ki.2008.313
77. Lenz O, Fornoni A. Renin-angiotensin system blockade and diabetes: moving the adipose organ from the periphery to the center. *Kidney Int*. 2008;74(7):851–853. doi: 10.1038/ki.2008.391
78. Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J, Goldberg S, Schermer B, Harfe BD, et al. Podocyte-specific deletion of *dicer* alters cytoskeletal dynamics and causes glomerular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(11):2150–2158. doi: 10.1681/ASN.2008020233
79. Ho J, Ng KH, Rosen S, Dostal A, Gregory RI, Kreidberg JA. Podocyte-specific loss of functional microRNAs leads to rapid glomerular and tubular injury. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(11):2069–2075. doi: 10.1681/ASN.2008020162
80. Kato M, Zhang J, Wang M, Lanting L, Yuan H, Rossi JJ, et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF-beta-induced collagen expression via inhibition of E-box repressors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(9):3432–3437. doi: 10.1073/pnas.0611192104

**Бобкова Ирина Николаевна**

д.м.н., проф. кафедры нефрологии и гемодиализа института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация  
**E-mail: irbo.mma@mail.ru**

**Шестакова Марина Владимировна**

член-корр. РАН, директор Института диабета ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; проф., зав. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

**Щукина Анна Александровна**

аспирант кафедры нефрологии и гемодиализа института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

# Роль адипокинов в регуляции метаболических процессов при коррекции ожирения

Литвинова Л.С.<sup>1</sup>, Василенко М.А.<sup>1</sup>, Затолокин П.А.<sup>2</sup>, Аксенова Н.Н.<sup>1</sup>, Фаттахов Н.С.<sup>1</sup>, Вайсбейн И.З.<sup>1</sup>, Миронюк Н.И.<sup>2</sup>, Кириенкова Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград  
(ректор – доктор политических наук, проф. Клемешев А.П.)

<sup>2</sup>Областная клиническая больница, Калининград  
(главный врач – заслуженный врач РФ Поляков К.И.)

Бариатрические операции представляют модель, позволяющую оценить взаимосвязь между снижением индекса массы тела (ИМТ) и изменением продукции адипокинов, а также изучить инкреторную функцию поджелудочной железы на фоне отсутствия проксимального отдела тонкого кишечника.

**Цель.** Оценка биохимических показателей и уровней в плазме адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина, ингибитора активатора пламиногена (PAI-1), резистина, висфатина), инсулина, С-пептида, грелина и инкретин – глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида – 1 (GLP-1) в сравнительном аспекте у больных морбидным ожирением (МО) после хирургического лечения (гастрошунтирование (ГШ)) и терапевтической коррекции.

**Материал и методы.** 75 пациентов (34 мужчины и 41 женщина в возрасте от 24 до 67 лет) с ожирением были разделены на две группы в зависимости от вида коррекционных мероприятий. Методами биохимического анализа проведена оценка углеводного и жирового обменов, методом проточной флуориметрии – плазменных уровней адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина, PAI-1, резистина, висфатина), инсулина, С-пептида, грелина и инкретин (GIP и GLP-1).

**Результаты.** Хирургическое лечение больных ожирением приводило к существенному снижению ИМТ (с  $45,67 \pm 9,87$  до  $32,45 \pm 5,35$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). После ГШ (через 18 мес) показатели углеводного обмена и индекс HOMA-IR, независимо от ИМТ, были сопоставимы с контрольными. Показана прямая зависимость плазменных уровней PAI-1 и лептина от ИМТ в группах с консервативным ( $r = 0,800$ ,  $p = 0,004$  и  $r = 0,780$ ,  $p = 0,010$ ) и хирургическим лечением ( $r = -0,670$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = 0,760$ ,  $p = 0,01$ ). Повышенное содержание лептина у больных МО после ГШ на фоне нормальных уровней глюкозы и инсулина свидетельствует об опосредованном влиянии лептина на развитие инсулинорезистентности при метаболическом синдроме.

**Заключение.** ГШ является более эффективным подходом к снижению избыточного веса. Выявлена закономерность, указывающая на прямую зависимость продукции адипокинов (лептина и PAI-1) от массы жировой ткани.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; инсулинорезистентность; адипокины; бариатрическая хирургия

## Adipokines in metabolic processes regulating during obesity treatment

<sup>1</sup>Litvinova L.S., <sup>1</sup>Vasilenko M.A., <sup>2</sup>Zatolokin P.A., <sup>1</sup>Aksenova N.N., <sup>1</sup>Fattakhov N.S., <sup>1</sup>Vaysbeyn I.Z., <sup>1</sup>Mironyuk N.I., <sup>1</sup>Kirienkova E.V.

<sup>1</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russian Federation

Bariatric surgery serves as a model for the assessment of the relationship between body mass index (BMI) reduction and changes in adipokine production and for exploring the endocrine function of the pancreas in patients who do not have the proximal part of the small intestine.

**Aim** of the study was to assess the biochemical parameters and plasma levels of adipokines [adiponectin, adipisin, leptin, plasminogen activator inhibitor (PAI-1), resistin and visfatin], insulin, C-peptide, ghrelin and incretins [glucose insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1)] in patients with morbid obesity after surgery (gastric bypass) and therapeutic correction.

**Materials and methods.** A total of 75 patients (34 men and 41 women; age range: 24–67 years) diagnosed as obese were divided into two groups according to the treatment they received. Biochemical analysis was performed to estimate carbohydrate and lipid metabolism rates and plasma levels of adipokines (adiponectin, adipisin, leptin, PAI-1, resistin, visfatin), insulin, C-peptide, ghrelin and incretins (GIP and GLP-1) using the flow fluorometry.

**Results.** Surgical treatment of obesity resulted in a significant decrease in BMI (from  $45.67 \pm 9.87$  to  $32.45 \pm 5.35$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ). Carbohydrate metabolism parameters and HOMA-IR index independent of BMI were comparable to the reference values after

gastric bypass (18 months later). A direct correlation of plasma PAI-1 and leptin levels with BMI in groups with conservative ( $r=0.800$ ,  $p=0.004$  and  $r=0.780$ ,  $p=0.010$ ) and surgical treatment ( $r=-0.670$ ,  $p=0.001$  and  $r=0.760$ ,  $p=0.01$ ) was observed. Elevated leptin levels in patients with morbid obesity after gastric bypass with normal glucose and insulin levels indicated an indirect effect of leptin levels on the development of insulin resistance in metabolic syndrome.

**Conclusions.** Gastric bypass is a more efficient approach to reduce obesity. Adipokine (leptin and PAI-1) production and adipose tissue mass are directly correlated.

**Keywords:** type 2 diabetes; insulin resistance; adipokines; bariatric surgery

DOI: 10.14341/DM2014351-59

Становится очевидным, что в мире развивается эпидемия ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2). Жировая ткань (ЖТ) является активным эндокринным и паракринным органом, который секретирует биологически активные медиаторы – адипокины [1]. Доказано, что особое значение имеет системное влияние адипокинов на внутренние органы – мозг, печень, мышцы, сердце,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, приводящее к развитию СД2, артериальной гипертензии, атеросклероза. Совсем недавно ЖТ признана источником провоспалительных медиаторов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и др.), способствующих развитию инсулинорезистентности (ИР) и, в конечном итоге, СД2 [2].

Однако, несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований, направленных на выяснение клеточных и гуморальных механизмов формирования осложнений (атеросклероза, ИР, артериальной гипертензии и др.), опосредованных ожирением, ключевые моменты, определяющие очередность возникновения и взаимосвязь между этими патологическими процессами, до конца не выяснены.

Главная проблема заключается в том, что не всегда экспериментально полученные данные подтверждаются в клинических исследованиях. Поэтому большой интерес вызывают больные после хирургической коррекции морбидного ожирения (МО), которые представляют собой уникальную клиническую модель, дающую возможность проводить оригинальные исследования. Одной из наиболее распространенных комбинированных бариатрических операций является лапароскопическое гастрощунтирование (ГШ), которое сочетает рестриктивный и шунтирующий компоненты. Уменьшение количества потребляемой пищи достигается путем создания в верхней части желудка «малого желудка» объемом до 20–30 мл, который соединяется непосредственно с тонкой кишкой (зона выработки кишечных пептидов). Таким образом, после ГШ небольшое количество пищи попадает из «малого желудка» сразу в тонкий кишечник, минуя большую часть желудка и двенадцатиперстную кишку. При этом ускоренное попадание пищи в тонкую кишку вызывает выраженное и устойчивое чувство насыщения, а также равнодушие к еде [3].

В связи с вышесказанным появляется возможность у пациентов с МО, перенесших ГШ, с одной стороны,

оценить взаимосвязь между снижением индекса массы тела (ИМТ) и изменением продукции адипокинов, с другой – изучить инкреторную функцию поджелудочной железы на фоне отсутствия проксимального отдела тонкого кишечника.

## Цель

Оценка биохимических показателей и уровней в плазме адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина, ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), резистина, висфатина), инсулина, С-пептида, грелина и инкретинов – глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида – 1 (GLP-1) в сравнительном аспекте у больных МО после хирургического лечения (ГШ) и терапевтической коррекции.

## Материалы и методы

В программу исследования были включены 75 пациентов с МО (34 мужчины и 41 женщина, средний возраст которых составил  $47,62 \pm 8,91$  лет), поступивших на лечение в Областную клиническую больницу г. Калининграда. Всеми больными было подписано информированное согласие на участие в исследовании. У всех пациентов, вошедших в исследование, ожирение имело алиментарно-конституциональный характер с абдоминальным типом локализации, гипертрофическим по морфологии. Данные анамнеза показали наличие СД2 и нарушение толерантности к глюкозе у 57% ( $n=43$ ), артериальной гипертензии – у 74,46% ( $n=56$ ), ишемической болезни сердца (ИБС) – у 10% ( $n=8$ ) пациентов. ИМТ на момент включения в обследование составил, в среднем,  $45,67 \pm 9,87$  кг/м<sup>2</sup>. ИМТ по половому признаку не имел достоверных различий и составлял у женщин  $45,89 \pm 6,21$  кг/м<sup>2</sup>, у мужчин –  $45,13 \pm 7,5$  кг/м<sup>2</sup>.

Больные были распределены на две группы, в зависимости от вида проведенного лечения: пациенты 1-й группы ( $n=31$ , 15 женщин и 16 мужчин, средний возраст составил  $46,82 \pm 8,5$  лет) были подвергнуты ГШ. У больных этой группы наличие СД2 и нарушение толерантности к глюкозе было верифицировано у 52% ( $n=16$ ), артериальной гипертензии – у 58% ( $n=18$ ), ИБС – у 10% ( $n=3$ ) пациентов.

У больных после проведенного хирургического лечения МО, в связи с ускоренными попаданием химуса

в тонкий кишечник и его всасыванием, чувство насыщения развивается после приема небольшого объема пищи (порция составляет около 120–150 г). Пациентам, перенесшим ГШ, рекомендуется ограничивать прием жирной пищи, продуктов с высоким содержанием углеводов, так как после приема пищи такого характера у многих пациентов отмечаются явления демпинг-синдрома, – резкая слабость, потливость, головокружение. Для большинства больных это является регулирующим моментом при попытке нарушить рекомендации хирурга, выполнявшего операцию. Также пациентам рекомендуется употреблять не менее 100–120 г мяса или рыбы в день. Как правило, больные, перенесшие операцию, не придерживаются диеты, однако отмечается превалирование так называемого ограничительного пищевого поведения и снижение желания употреблять пищу под воздействием эмоций.

Вторая группа (n=44, из них 26 женщин и 18 мужчин, средний возраст  $48,06 \pm 9,2$  лет) получала консервативное лечение МО (изменение образа жизни: диета (ограничение потребления пищи с высоким содержанием жиров и углеводов), физические нагрузки; прием метформина в дозе от 500 до 1500 мг в сутки и эксенатида в дозе 5 мкг 2 раза в день) в течение года и более. У лиц в терапевтической группе наличие СД2 и нарушение толерантности к глюкозе было верифицировано у 59% (n=26), артериальной гипертензии – у 86% пациентов (n=38), ИБС – у 11% (n=5) пациентов.

Все пациенты посещали школу ожирения при КОКБ г. Калининграда (ведущий специалист – к.м.н., врач-эндокринолог Н.И. Миرونюк). На момент начала обследования, учитывая хроническое течение заболеваний (СД2, ИБС, гипертоническая болезнь), пациенты терапевтической группы продолжали лечение.

Через 18 мес после проведенных коррекционных мероприятий каждая из групп была ранжирована на подгруппы в зависимости от ИМТ: 26–30, 31–35, 36–40 и выше 40 кг/м<sup>2</sup>. Контрольную группу составили 11 здоровых человек с нормальным ИМТ (с 18,9 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>), сопоставимых с группами исследования по возрастным и гендерным характеристикам.

Материалом для исследования служила венозная кровь.

Биохимические исследования уровней глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), а также триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП) проводились на автоматическом анализаторе СА-180 FURUNO (Япония) с использованием сертифицированных тест-систем «ДИАСИС» (Россия).

Для выявления нарушения толерантности к глюкозе определяли индекс НОМА-IR (homeostasis model assessment – insulin resistance), который рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = (\text{Инс} \times \text{Гл}) / 22,5,$$

где Инс – инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл);

Гл – глюкоза плазмы натощак (ммоль/л).

Содержание в плазме крови С-пептида, грелина, GIP, GLP-1, глюкагона, инсулина, лептина, PAI-1,

резистина, висфатина, адипонектина и адипсина оценивали методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-PlexProteinAssaySystem, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем (Bio-PlexProHumanDiabetes 10-Plex Assay и BioPlexProHumanDiabetes AdipsinandAdiponectinAssays, Bio-Rad, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. При статистической обработке значения уровней аналитов, выходящие за нижнюю границу чувствительности метода (<2 пг/мл), принимались за 1 пг/мл.

Показатели углеводного и липидного обменов, а также уровни в плазме адипокинов, инсулина, С-пептида, грелина, а также глюкагона, GIP и GLP-1, оценивали до и через 1,5 года (18 мес) от начала коррекционных мероприятий.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences). Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При соответствии нормальному закону распределения признака в исследуемых выборках проверку гипотезы о равенстве средних выборочных величин осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. В случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением для оценки различий между зависимыми выборками применяли непараметрический критерий Вилкоксона. С помощью рангового критерия Манна-Уитни оценивали достоверность различий независимых выборок. Наличие связи между изучаемыми показателями проводили с использованием корреляционного анализа по методу Спирмена. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В соответствии с общепринятыми в настоящее время рекомендациями (JFSO, Европейские междисциплинарные рекомендации и Национальные клинические рекомендации по лечению МО, стандарты Американской диабетической ассоциации по лечению СД2), показаниями к проведению бариатрических операций являются ожирение с ИМТ >40 либо >35 кг/м<sup>2</sup> с заболеваниями, связанными с избыточным весом, которые, по предварительным данным, могут быть излечены после операции (СД2, гипертоническая болезнь, обструктивное апноэ сна, гиперлипидемия).

Согласно полученным результатам, хирургическое лечение больных ожирением приводило к существенному снижению ИМТ (с  $45,67 \pm 9,87$  до  $32,45 \pm 5,35$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ), что позволило сформировать 3 группы, ранжированных по ИМТ. При этом число пациентов, имеющих ИМТ 26–30 кг/м<sup>2</sup>, составило 39% (12 человек), и отсутствовали лица с ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup> (табл. 1). В группе пациентов, получавших консервативное лечение МО, в целом было зарегистрировано лишь не-

Таблица 1

Показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с хирургической коррекцией ожирения (до и после лечения)					
Показатели	Контроль	До ГШ	После ГШ		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<24,9 (1)	>40 (2)	26-30 (3)	31-35 (4)	36-40 (5)
Кол-во больных, п, из них:	11	31	12	11	8
Жен/Муж	6/5	15/16	6/6	5/6	4/4
Возраст, лет	43,90±9,23	46,82±8,51	45,0±9,11	47,0±7,71	45,21±10,3
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,5-5,2)	7,8 (7,2-9,6) P <sub>1-2</sub> <0,05	5,4 (5,0-5,8) P <sub>2-3</sub> <0,01	5,5 (4,8-5,7) P <sub>2-4</sub> <0,05	5,4 (5,2-6,0) P <sub>2-5</sub> <0,05
НbA <sub>1c</sub> %	5,15 (5,0-5,3)	8,31 (7,5-9,8) P <sub>1-2</sub> <0,001	5,65(5,5-5,8) P <sub>2-3</sub> <0,01	5,7 (5,4-5,75) P <sub>2-4</sub> <0,05	5,65 (5,5-5,9) P <sub>2-5</sub> <0,01
Инсулин, мкЕд/мл	5,45 (3,12-8,23)	32,56 (28,37-65,38) P <sub>1-2</sub> <0,001	6,47 (2,44-10,94) P <sub>2-3</sub> <0,01	4,17 (2,15-9,35) P <sub>2-4</sub> <0,001	6,9 (2,30-14,25) P <sub>2-5</sub> <0,01
С-пептид, пг/мл	648,5 (474,5-754,5)	1270,2 (822,0-1966,4) P <sub>1-2</sub> <0,01	430,9 (375,1-618,6) P <sub>2-3</sub> <0,05	605,9 (504,8-908,6) P <sub>2-4</sub> <0,05	738,0 (640,0-909,7) P <sub>2-5</sub> <0,01
НОМА-IR, усл. ед.	1,26 (0,76-1,91)	11,5 (9,5-27,2) P <sub>1-2</sub> <0,001	1,56 (0,56-2,83) P <sub>2-3</sub> <0,001	1,02 (0,46-2,37)	1,8 (0,46-2,37)
ОХ, ммоль/л	4,8 (4,1-5,1)	6,1 (5,9-7,5) P <sub>1-2</sub> <0,01	3,6 (3,2-4,4) P <sub>2-3</sub> <0,05	3,9 (3,1-4,7) P <sub>2-4</sub> <0,01	4,1 (3,2-4,8) P <sub>2-5</sub> <0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,2-1,8)	0,9 (0,8-1,1) P <sub>1-2</sub> <0,001	1,4 (1,1-1,8) P <sub>2-3</sub> <0,01	1,3 (1,1-1,5) P <sub>2-4</sub> <0,05	1,2 (1,1-1,6) P <sub>2-5</sub> <0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,4 (2,0-2,8)	3,7 (3,0-4,6) P <sub>1-2</sub> <0,05	1,8 (1,5-2,4) P <sub>2-3</sub> <0,01	2,1 (1,9-2,7) P <sub>2-4</sub> <0,05	2,5 (1,9-3,0)
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,6-1,3)	2,8 (2,0-3,1) P <sub>1-2</sub> <0,001	0,8 (0,6-0,9) P <sub>2-3</sub> <0,05	0,8 (0,7-1,7) P <sub>2-4</sub> <0,01	1,2 (0,9-1,7) P <sub>2-5</sub> <0,05

Таблица 2

Показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с терапевтической коррекцией ожирения (до и после лечения)					
Показатели	Контроль	До терапии	После терапии		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<24,9 (1)	>40 (2)	31-35 (3)	36-40 (4)	>40 (5)
Кол-во больных, п, из них:	11	44	13	14	17
Жен/Муж	6/5	15/16	5/8	9/5	12/5
Возраст, лет	43,90±9,23	48,06±9,2	49,0±9,8	47,0±10,71	48,21±10,3
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,5-5,2)	7,9 (7,5-9,8) P <sub>1-2</sub> <0,001	5,9 (5,5-6,7) P <sub>2-3</sub> <0,001	6,7 (6,5-7,6) P <sub>1-4</sub> <0,05	7,3 (6,8-8,8) P <sub>1-5</sub> <0,001 P <sub>2-5</sub> <0,01
НbA <sub>1c</sub> %	5,15 (5,0-5,3)	8,52 (7,3-9,7) P <sub>1-2</sub> <0,001	6,0 (5,7-6,5) P <sub>2-3</sub> <0,05	6,45(6,2-6,6) P <sub>1-4</sub> <0,01 P <sub>2-4</sub> <0,01	7,85(6,02-8,1) P <sub>1-5</sub> <0,05
Инсулин, мкЕд/мл	5,45 (3,12-8,23)	35,02 (29,79-70,01) P <sub>1-2</sub> <0,001	8,61 (4,27-12,85) P <sub>2-3</sub> <0,05	24,51 (20,32-35,26) P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,01 P <sub>3-4</sub> <0,05	33,27 (26,38-68,39) P <sub>1-5</sub> <0,001 P <sub>3-5</sub> <0,01 P <sub>4-5</sub> <0,05
С-пептид, пг/мл	648,5 (474,5 - 754,5)	1320,2 (1100,0-2050,1) P <sub>1-2</sub> <0,01	883,7 (556,7- 968,2) P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05	967,5 (736,0-1004,8) P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,01 P <sub>3-4</sub> <0,05	1160,1 (976,0-1800,2) P <sub>1-5</sub> <0,01 P <sub>3-5</sub> <0,01
НОМ-IR, усл. ед.	1,26 (0,76-1,91)	12,4 (10,3-30,9) P <sub>1-2</sub> <0,001	2,31 (1,22-3,62) P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,001	7,32 (5,65-11,82) P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05	10,71 (7,90-25,43) P <sub>1-5</sub> <0,05 P <sub>3-5</sub> <0,05 P <sub>4-5</sub> <0,01
ОХ, ммоль/л	4,8 (4,1-5,1)	6,1 (5,9-7,5) P <sub>1-2</sub> <0,01	4,2 (3,9-4,7) P <sub>2-3</sub> <0,05	5,0 (4,4-5,3) P <sub>2-4</sub> <0,05	6,2 (4,9-6,4) P <sub>1-5</sub> <0,01 P <sub>2-5</sub> <0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,2-1,8)	0,9 (0,8-1,1) P <sub>1-2</sub> <0,01	1,2 (0,9-1,2) P <sub>1-3</sub> <0,05	1,1 (1,0-1,3) P <sub>1-4</sub> <0,05	1,0 (0,8-1,1) P <sub>1-5</sub> <0,01
ЛПНП, ммоль/л	2,4 (2,0 - 2,8)	3,7 (3,0-4,6) P <sub>1-2</sub> <0,05	2,5 (2,3-2,9) P <sub>2-3</sub> <0,05	3,1 (2,7-3,4) P <sub>1-4</sub> <0,05	3,7 (3,0-4,6) P <sub>1-5</sub> <0,01 P <sub>2-5</sub> <0,01
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,6-1,3)	3,0 (2,2-3,6) P <sub>1-2</sub> <0,001	1,5 (1,1-1,8) P <sub>2-3</sub> <0,05	1,8 (1,3-2,1)	2,8 (2,0-3,2) P <sub>1-5</sub> <0,01 P <sub>2-5</sub> <0,01

значительное снижение этого параметра (с  $45,67 \pm 9,87$  до  $38,92 \pm 6,83$  кг/м<sup>2</sup>). Распределение по ИМТ позволило констатировать отсутствие группы с избытком массы тела и, напротив, число больных, имеющих III ст. ожирения (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>), составило 39% (17 человек) (табл. 2).

Результаты оценки углеводного и жирового обмена у пациентов с разными типами коррекции МО представлены в табл. 1 и 2.

Учитывая данные ранее проведенных нами исследований [4], рост концентраций инсулина и С-пептида в плазме крови, а также сывороточных уровней глюкозы и гликированного гемоглобина у пациентов с МО на фоне консервативного лечения оказался вполне ожидаемым. Достоверно высокие значения этих показателей (по сравнению с нормой и с аналогичными значениями лиц после ГШ), а также индекса НОМА-IR, характеризующего состояние ИР, регистрировались в группах пациентов со II и III ст. ожирения. У пациентов с III ст. ожирения показатели углеводного обмена были сопоставимы с начальными цифрами (до лечения) (табл. 2).

В целом, результаты биохимического исследования липидного спектра у больных МО, до и после терапии, ранжированных по ИМТ, указывают на отсутствие серьезных его изменений. Следует отметить, что увеличение уровней ОХ, ТГ и ЛПНП выше референтных значений в группе пациентов с III ст. ожирения (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>) было незначительным и несоизмеримым в сравнении с больными другими заболеваниями, сопровождающимися нарушением липидного профиля, не ассоциированными с изменением веса, — заболеваниями печени, наследственными гиперхолестеринемиями, эндокринопатиями и т.д. Вероятно, что при ожирении увеличение продукции ОХ, ЛПНП и ТГ нивелируется повышенным липогенезом в ЖТ. В противном случае, уровни показателей липидного спектра многократно бы повышались на фоне нормальной или незначительно повышенной массы тела.

После ГШ показатели углеводного обмена значительно снижались по сравнению с начальным уровнем и не отличались от контрольных величин. Как уже упоминалось, бариатрическая хирургия является клинически значимой альтернативой в лечении СД2. По данным мета-анализа, опубликованного в 2004 г., после различных бариатрических вмешательств ремиссия СД2 была отмечена в 76,8% случаев [5]. По-видимому, оперативное лечение способно разорвать «порочный круг» дальнейшего прогрессирования МС и, как следствие, повлиять на качество жизни пациентов [3]. Анализ динамики липидного спектра у пациентов с ГШ позволил констатировать отсутствие серьезных отклонений от контрольных и референтных величин (табл. 1).

Не вызывает сомнения, что висцеральное ожирение является доминирующей причиной развития ИР и гиперинсулинемии. При этом продукция инсулина находится в прямой зависимости от степени висцерального ожирения [6]. Учитывая особенности и ком-

бинированный характер ГШ, можно предположить, что исключение из процесса пищеварения двенадцатиперстной кишки и проксимальной части тонкого кишечника может восстанавливать чувствительность к инсулину на фоне висцерального ожирения.

При проведении сравнительного анализа показателей: глюкагона, инкретиннов (*GIP* и *GLP-1*), грелина и адипокинов (лептин, адипонектин, PAI-1, резистин, висфатин) между группами пациентов с МО до проведения коррекционных мероприятий, статистически значимых различий выявлено не было, что позволило объединить пациентов в одну группу (до коррекции), представленную в таблице 3.

В нашем исследовании были определены уровни в плазме глюкагона и инкретиннов — *GIP* и *GLP-1*, которые секретируются специализированными клетками в желудочно-кишечного тракта и имеют рецепторы на инсулоцитах. Секреция инкретиннов наблюдается в ответ на поступление питательных веществ, вызывающих усиленную продукцию инсулина клетками поджелудочной железы. Назначение инкретиннов при СД2 является перспективным методом лечения [7]. В литературе высказывается мнение о том, что снижение уровня глюкозы у больных после хирургического лечения можно также объяснить повышением секреции инкретинных гормонов [8]. Наиболее распространенные методы хирургического лечения МС исключают проксимальные отделы тонкого кишечника, а значит, в подвздошную кишку поступает пища недостаточно обработанная, что может стимулировать инкретинную секрецию [8]. Однако право на существование имеет и «антиинкретиновая» теория, предполагающая выработку в проксимальном отделе тонкого кишечника антиинкретиннов, к которым сегодня относят глюкагон и *GLP-2* [9]. Поскольку бариатрическая операция — ГШ приводит к исключению проксимального отдела кишечника из пищеварения, то представляется вполне вероятным, что отсутствие продукции антиинкретиннов вызывает нормализацию уровня глюкозы у больных СД2. Однако полученные нами результаты не показали существенных отличий содержания *GIP* и *GLP-1*, а также глюкагона во всех исследуемых группах пациентов по сравнению с начальным уровнем (до коррекции) и контролем. Наличие или отсутствие регуляторного влияния инкретиннов или антиинкретиннов на секрецию инсулина в поджелудочной железе у наших пациентов можно оценить, определяя их продукцию через час после пробного завтрака. Подобное исследование нами запланировано на ближайшее время.

Как уже упоминалось ранее, адипокины участвуют не только в регуляции энергетических процессов, но и в прогрессировании ожирения, ИР и ассоциированных с ними кардиоваскулярных заболеваний [10].

Учитывая разную степень выраженности изменений углеводного и жирового обмена у больных МО с разными коррекционными мероприятиями (табл. 1, 2), оценка динамики плазменных уровней

Таблица 3

Содержание адипокинов (адипонектина, адипсина, лептина, PAI-1, резистина, висфатина), грелина и инкретинов в плазме крови у пациентов с коррекцией ожирения (до и после лечения), Ме (Q1-Q3)								
Показатели	Контроль	До коррекции	Терапевтические мероприятия			ГШ		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<25 (1) n=11	>40 (2) n=75	31–35 (3) n=13	36–40 (4) n=14	>40 (5) n=17	26–30 (6) n=12	31–35 (7) n=11	36–40 (8) n=8
Адипонектин, мкг/мл	3,6 (2,7–4,2)	2,02 (1,4–3,1) P <sub>1-2</sub> <0,05	2,9 (1,8–3,9)	3,6 (2,3–5,2)	4,0 (2,4–5,1)	1,7 (1,2–4,2)	3,2 (2,2–7,0)	1,8 (1,4–4,0)
Адипсин, пг/мл	1,6 (1,4–2,1)	1,9 (1,5–2,8)	2,7 (2,0–3,2) P <sub>1-3</sub> <0,05	2,6 (1,7–3,4) P <sub>1-4</sub> <0,05	2,1 (1,5–3,3)	1,6 (1,4–2,0)	1,9 (1,7–2,3)	2,2 (1,9–2,6)
Грелин, пг/мл	738,6 (687,7–888,0)	503,4 (408,7–730,1) P <sub>1-2</sub> <0,01	702,5 (540,7–872,4) P <sub>2-3</sub> <0,01	569,2 (507,0–650,6) P <sub>1-4</sub> <0,01	591,9 (423,2–809,5) P <sub>1-5</sub> <0,05	713,3 (650,6–816,5) P <sub>2-6</sub> <0,05	658,1 (571,6–858,4) P <sub>2-7</sub> <0,05	577,2 (515,5–727,7)
GIP, пг/мл	109,4 (79,2–205,5)	110,8 (83,5–187,1)	112,2 (90,7–126,5)	102,3 (79,6–192,6)	114,2 (74,3–149,4)	110,2 (76,8–183,6)	100,1 (80,2–140,0)	83,3 (68,5–143,4)
GLP-1, пг/мл	50,4 (46,5–67,3)	55,2 (43,9–72,1)	52,9 (47,8–68,8)	60,0 (41,1–66,7)	58,9 (43,8–74,9)	71,4 (54,1–79,9)	56,4 (38,2–91,2)	47,9 (30,2–79,0)
Глюкагон, пг/мл	192,2 (174,7–232,9)	202,5 (182,7–245,1)	205,8 (197,4–226,0)	217,8 (171,4–41,6)	201,7 (175,9–239,7)	224,0 (162,0–274,8)	209,9 (190,0–245,4)	217,0 (209,8–256,8)
Лептин, пг/мл	2067,0 (1227,2–3156,7)	5800,9 (3856,2–6340,0) P <sub>1-2</sub> <0,01	2504,1 (1669,7–3410,8) P <sub>2-3</sub> <0,01	5211,3 (4245,2–5781,2) P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,01	5643,6 (3904,9–6414,0) P <sub>1-5</sub> <0,05 P <sub>3-5</sub> <0,01	2351,8 (1538,8–4463,6) P <sub>2-6</sub> <0,05 P <sub>4-6</sub> <0,05 P <sub>5-6</sub> <0,05	4023,2 (3007,1–4604,2) P <sub>1-7</sub> <0,05 P <sub>3-7</sub> <0,05 P <sub>6-7</sub> <0,05	4356,5 (3956,6–5744,5) P <sub>1-8</sub> <0,05 P <sub>3-8</sub> <0,05 P <sub>6-8</sub> <0,05
PAI-1, нг/мл	79,59 (50,46–113,51)	610,4 (332,3–890,3) P <sub>1-2</sub> <0,01	389,4 (294,2–601,8) P <sub>1-3</sub> <0,01 P <sub>2-3</sub> <0,01	349,5 (185,7–936,0) P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05	560,0 (215,3–900,0) P <sub>1-5</sub> <0,05 P <sub>3-5</sub> <0,001 P <sub>3-6</sub> <0,001	128,8 (68,6–186,2) P <sub>2-6</sub> <0,01 P <sub>3-6</sub> <0,05 P <sub>5-6</sub> <0,01	222,3 (129,0–325,1) P <sub>1-7</sub> <0,05 P <sub>2-7</sub> <0,05 P <sub>4-7</sub> <0,05 P <sub>5-7</sub> <0,05	264,0 (123,6–379,8) P <sub>1-8</sub> <0,05 P <sub>2-8</sub> <0,05 P <sub>5-8</sub> <0,05 P <sub>6-8</sub> <0,05
Резистин, нг/мл	1,4 (1,1–1,8)	1,5(1,1–3,6)	2,2 (1,7–3,4)	1,7 (1,3–4,9)	1,8 (1,4–5,2)	2,1 (1,4–7,2)	1,7 (1,3–5,9)	2,1 (1,3–3,6)
Висфатин, нг/мл	1,1 (0,56–3,27)	1,5 (0,9–2,5)	1,38 (0,99–1,84)	1,32 (0,99–1,86)	1,84 (1,16–2,66)	1,23 (0,91–2,73)	1,18 (0,82–1,39)	1,24 (0,91–2,13)

адипокинов – адипсина и лептина кажется вполне логичной. Адипсин вырабатывается в процессе липолиза и стимулирует центр голода, а синтез лептина активируется при липогенезе и, как следствие, является стимулятором центра насыщения. Оба гормона имеют специальные рецепторы в гипоталамусе. Нормальный жировой обмен в организме регулируется чередованием выделения адипсина – при голодании, лептина – при насыщении [11, 12].

Адипсин, совместно с протеином, стимулирующим ацетилирование, повышает поступление глюкозы в адипоциты и усиливает в них синтез ТГ, регулируя, тем самым, плазменные уровни этих метаболитов [11]. Повышение концентрации адипсина (по сравнению с контролем) было зафиксировано у пациентов с ИМТ до 35 кг/м<sup>2</sup>, на фоне консервативного лечения составляя 2,7 (2,0–3,2) пг/мл. Возможно, высокий уровень адипсина компенсаторно нормализует сыровоточные уровни глюкозы и ТГ. У больных МО с ИМТ от 36 до 40 кг/м<sup>2</sup> содержание адипсина в сыворотке крови также оставалось повышенным (по сравнению с контролем). Однако у этой категории пациентов были зарегистрированы выраженные нарушения углеводного обмена на фоне нормальных показателей липидного обмена (табл. 2). У пациентов с ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup> значения адипсина не превышали норму и были сопоставимы со значениями, полученными до лечения. Данное

обстоятельство может быть связано с формированием компенсаторной реакции организма, предотвращающей избыточную гипертрофию адипоцитов и их гибель. Кроме того, возможно, как следствие такой реакции, – не только дальнейшее повышение уровней глюкозы до 7,3 (6,8–8,8) ммоль/л, но и рост сыровоточной концентрации ТГ – до 2,8 (2,0–3,2) ммоль/л.

У пациентов после ГШ, независимо от ИМТ, значения плазменных уровней адипсина были сопоставимы с аналогичными показателями до коррекции и не отличались от контрольных цифр (табл. 2).

Анализ причинно-следственных взаимосвязей между изменением углеводного и липидного профилей больных МС и содержанием адипсина однозначно свидетельствует об ауто- и паракринной регуляции активности адипоцитов: синтезируя адипсин, жировые клетки оказывают влияние на системные метаболические процессы, регулируя энергетический обмен.

Лептин является одним из главных регуляторов пищевого поведения. Продукция лептина жировыми клетками находится в прямой зависимости от ИМТ. Доказано, что лептинорезистентность является одним из патогенетических факторов развития ожирения [13]. Наше исследование позволило выявить, что у пациентов с ИМТ >31 кг/м<sup>2</sup>, независимо от способа коррекции МО, лептин значимо превышал контрольные цифры (табл. 3). Подтверждением явилось обнаружение по-

ложительных взаимосвязей между содержанием этого адипокина в плазме крови и ИМТ как у терапевтических ( $r=-0,780$ ,  $p=0,010$ ), так и у хирургических пациентов ( $r=-0,670$ ,  $p=0,01$ ).

Подавляющее количество исследователей считают, что рост лептина приводит к нарушению реализации инсулинового сигнала в клетках инсулинзависимых тканей [1, 2, 14]. В нашем исследовании было показано, что несмотря на увеличение плазменных уровней лептина у больных, перенесших ГШ (через 18 мес), пропорциональное росту ИМТ, показатели углеводного обмена, а также количество инсулина (с учетом показателей, полученных до лечения) было сопоставимым с контрольными значениями (табл. 2). На наш взгляд, выявленный факт свидетельствует об опосредованном влиянии лептина на развитие ИР при МС. Данная точка зрения поддерживается и другими авторами [14].

Грелин – лиганд рецептора гормона роста (GHS-R1a), продуцируемый преимущественно X/A-подобными клетками в слизистой оболочке желудка [15], оказывает непосредственное влияние на пищевое поведение, являясь так называемым «гормоном голода» [16]. Снижение циркулирующего грелина выявлено на фоне ИР при различных заболеваниях (ожирение, гипертония, СД2, синдром поликистозных яичников) [17].

Проведенное нами исследование свидетельствует о достоверно низких (по сравнению с контролем) уровнях грелина в плазме у больных МО до лечения и у больных МО, имеющих ИМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup>, на фоне консервативных мероприятий. Анализ литературы, а также наши собственные данные указывают на наличие отрицательных корреляций между грелином и секрецией инсулина в группах пациентов до лечения ( $r=-0,800$ ,  $p=0,020$ ) и больных с ИМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup> на фоне терапевтической коррекции ( $r=-0,780$ ,  $p=0,001$ ) [16, 17]. Точных механизмов, посредством которых инсулин регулирует секрецию грелина, пока не выявлено [16, 17]. Кроме того, выявленные нами отрицательные связи между содержанием грелина и лептина в плазме у пациентов с МО до лечения ( $r=-0,950$ ,  $p=0,001$ ), а также больных МО с ИМТ  $>36$  кг/м<sup>2</sup>, получающих терапевтическую коррекцию ( $r=-0,760$ ,  $p=0,023$ ), свидетельствуют о формировании у них лептинорезистентности и нарушении пищевого поведения, способствующих развитию порочного круга в патогенезе ожирения. Принимая во внимание положительное кардиопротекторное действие и гипотензивный эффект грелина [16, 17], можно предположить более благоприятный, в целом, прогноз хирургического лечения МО.

Важным клиническим признаком МС является склонность к тромбозам [18]. Одной из главных причин развития состояния гиперкоагуляции является повышенная продукция адипоцитами ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1). При этом уровень PAI-1 строго определяется массой висцерального жира и не зависит от чувствительности к инсулину, возраста и общей массы ЖТ [19].

В исследовании мы продемонстрировали прямую зависимость плазменного уровня PAI-1 от ИМТ в группах с консервативным ( $r=0,800$ ,  $p=0,004$ ) и хирургическим лечением МО ( $r=0,760$ ,  $p=0,001$ ). У терапевтических больных с ИМТ  $>40$  кг/м<sup>2</sup>, а также у пациентов до коррекционных мероприятий, уровень этого адипокина оказался самым высоким, превышая (в среднем) более чем в 7 раз контрольные цифры (табл. 3).

Выявленная нами динамика изменений плазменных уровней PAI-1 может свидетельствовать о высоком риске развития тромботических осложнений при МС, что позволило включить тромботические осложнения в качестве одного из критериев диагноза МС.

Отдельного внимания заслуживает оценка у пациентов с МО содержания адипокинов – адипонектина, висфатина и резистина, секреция которых зависит от массы жировой ткани [12]. Согласно полученным результатам, плазменные уровни резистина – адипокина, вызывающего развитие ИР при ожирении, достоверно не изменялись во всех группах больных (терапевтических и хирургических) (в сравнении с нормой и аналогичными показателями до коррекции). Также не было обнаружено значимых изменений содержания в плазме (по сравнению с контролем) адипонектина и висфатина – адипокинов, напротив, повышающих чувствительность к инсулину [1].

Однако следует отметить, что концентрация *адипонектина* в плазме крови у пациентов до начала лечения была сниженной относительно контрольных значений, составляя, в среднем, 2,02 (1,4–3,1) против 3,6 (2,7–4,2) мкг/мл ( $p<0,05$ ). Физиологическое действие адипонектина направлено, прежде всего, на повышение чувствительности тканей к инсулину и усиление его эффектов в периферических тканях, в первую очередь в мышцах, печени и жировой ткани. Снижение секреции адипонектина при ожирении рассматривается как ведущий фактор развития ИР [20]. Учитывая полученные данные, терапевтическая и хирургическая коррекция ожирения нормализуют плазменные уровни адипонектина.

В то же время, отсутствие положительной динамики уровней адипонектина, резистина и висфатина *в зависимости от ИМТ* в терапевтической и хирургической группах подтверждает тот факт, что полученные в эксперименте результаты не всегда экстраполируются в клинику [21], и что может свидетельствовать в пользу того, что основные механизмы ауто- и паракринного регуляторного влияния адипокинов на метаболизм осуществляются в пределах ЖТ, путем изменения ее чувствительности к инсулину. На наш взгляд, необходимо определение тканеспецифической экспрессии этих медиаторов клетками ЖТ – адипоцитами.

## Заключение

1. ГШ является более эффективным подходом к снижению избыточного веса.

2. У больных с терапевтической коррекцией МО появление гипергликемии и ИР при II ст. ожирения предшествует развитию гиперхолестеринемии и дислипотеидемии при III ст. ожирения.
3. У пациентов после бариатрической операции (ГШ), независимо от ИМТ, отсутствуют значимые отклонения углеводного и жирового обмена относительно контроля.
4. Нормальные показатели углеводного обмена, инсулина и С-пептида у больных после ГШ во всех исследуемых группах, в отличие от терапевтических пациентов, могут свидетельствовать о том, что кроме общепризнанного адипокинового влияния (лептин, адипонектин, резистин, висфатин и др.) на чувствительность к инсулину и на его продукцию, могут влиять другие механизмы, связанные с секреторной активностью двенадцатиперстной кишки.
5. Выявленные отрицательные корреляции между грелином и секрецией инсулина и лептина в группах пациентов до лечения и больных с ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup> на фоне терапевтической коррек-

ции свидетельствуют о формировании у них лептинорезистентности и нарушении пищевого поведения, способствующих развитию порочного круга в патогенезе ожирения.

6. Выявлена закономерность, указывающая на прямую зависимость продукции адипокинов – лептина и РАІ-1 от массы ЖТ. Основные механизмы ауто- и паракринного регуляторного влияния адипокинов на метаболизм осуществляются в пределах ЖТ, путем изменения ее чувствительности к инсулину.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

*Исследование выполнено в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (ГК №П329), а также в рамках Соглашения № 14.А18.21.1518.*

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

### Список литературы

1. Preedy VR, Hunter RJ. Adipokines. 6th ed. Enfield, N.H.: Science Publishers; 2011. p 458.
2. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):85–97. doi: 10.1038/nri2921
3. Лаврик АС. Лечение морбидного ожирения: без хирургического вмешательства не обойтись. Здоровье Украины. 2008;8(1):55–56. [ Lavrik AS. Lechenie morbidnogo ozhireniya: bez khirurgicheskogo vmeshatel'stva ne obyotis'. Zdorov'e Ukrainy. 2008; 8(1):55–56.] Available from: <http://health-ua.com/articles/2655.html>
4. Кириенкова ЕВ, Литвинова ЛС, Селедцов ВИ, Затолокин ПА, Аксенова НН. Влияние хирургической коррекции ожирения (лапароскопическое гастрешунтирование) при метаболическом синдроме на биохимические показатели крови. Клиническая и лабораторная диагностика. 2012;(12):3–5. [ Kiriienkova YeV, Litvinova LS, Seledzov VI, Zalotkin PA, Aksenova NN. The impact of surgical correction of obesity (laparoscopic gastro-bypass surgery) under metabolic syndrome on the biochemical blood indicators. Klinicheskaja i laboratornaja diagnostika. 2012;(12):3–5. Available from: <http://www.medlit.ru/journal/1010> ]
5. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004;292(14):1724–1737. doi: 10.1001/jama.292.14.1724
6. Бутрова СА, Плохая АА. Ожирение и сахарные диабет: общность этиологии и профилактики. Сахарный диабет. 2005;(3):45–50. [ Butrova SA, Plokhaya AA. Ozhirenie i sakharnye diabet: obshchnost' etiologii i profilaktiki. Diabetes Mellitus. 2005;(3):45–50.] doi: 10.14341/2072-0351-5578
7. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology. 2007;132(6):2131–2157. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
8. Mason EE. The Mechanisms of Surgical Treatment of Type 2 Diabetes. Obes Surg. 2005;15(4):459–461. doi: 10.1381/0960892053723330
9. Шестакова ЕА. Инкретиновая и «антиинкретиновая» системы в патогенезе сахарного диабета 2 типа: факты и гипотезы. Сахарный диабет. 2011;(3):26–29. [ Shestakova EA. New glance at pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: incretin and antiincretin systems. Diabetes mellitus. 2011;(3):26–29.] doi: 10.14341/2072-0351-6220
10. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган. Проблемы эндокринологии. 2009;55(1):38–44. [ Schwarz V. Adipose tissue as an endocrine organ. Problemy Endokrinologii. 2009;55(1):38–44.]
11. Xia Z, Stanhope KL, Digitale E, Simion O, Chen L, Havel P, et al. Acylation-stimulating protein (ASP)/complement C3adesArg deficiency results in increased energy expenditure in mice. J Biol Chem. 2003;279(6):4051–4057. doi: 10.1074/jbc.M311319200
12. Ouchi N, Ohashi K, Shibata R, Murohara T. Adipocytokines and obesity-linked disorders. Nagoya J Med Sci. 2012;74(1–2):19–30.
13. Ahima RS, Flier JS. Leptin. Annu Rev Physiol 2000;62(1):413–437. doi: 10.1146/annurev.physiol.62.1.413
14. Soodini GR. Adiponectin and leptin in relation to insulin sensitivity. Metab Syndr Relat Disord. 2004;2(2):114–123. doi: 10.1089/met.2004.2.114
15. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the

- growth hormone secretagogue receptor. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2001;12(3):118–122. doi: 10.1016/S1043-2760(00)00362-3
16. Кириенкова ЕВ, Литвинова ЕВ, Селедцов ВИ, Затолокин ПА, Аксенова НН, Селедцова ИА. Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты грелина. Ожирение и метаболизм. 2012; (1): 3–8. [Kirienkova EV, Litvinova LS, Seledtsov VI, Zatolokin PA, Akse nova NN, Seledtsova IA. Metabolic and cardiovascular effects of ghrelin. Obesity and metabolism. 2012;(1):3–8.] doi: 10.14341/2071-8713-5048
17. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschöp M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(12):5625–5629. doi: 10.1210/jc.2002-020776
18. Северина АС, Шестакова МВ. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2004;(1):62–67. [Severina AS, Shestakova MV. Narushenie sistemy gemostaza u bol'nykh sakharnym diabetom. Diabetes mellitus. 2004;(1):62–67.] doi: 10.14341/2072-0351-5905
19. Zagotta I, Dimova EY, Funcke JB, Wabitsch M, Kietzmann T, Fischer-Posovszky P. Resveratrol suppresses PAI-1 gene expression in a human in vitro model of inflamed adipose tissue. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013:793525. doi: 10.1155/2013/793525
20. Coughlin CC, Finck BN, Eagon JC, Halpin VJ, Magkos F, Mohammed BS, Klein S. Effect of marked weight loss on adiponectin gene expression and plasma concentrations. Obesity (Silver Spring). 2007;15(3):640–645. doi: 10.1038/oby.2007.556
21. Ziemke F, Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. Am J Clin Nutr. 2010;91(1):258S–261S. Am J Clin Nutr. 2010;91(1):258S–261S. doi: 10.3945/ajcn.2009.28449C

**Литвинова Лариса Сергеевна**

д.м.н., зав. лабораторией иммунологии и клеточных биотехнологий Инновационного парка БФУ им. И. Канта; Калининград, Российская Федерация

**E-mail: larisalitynova@yandex.ru**

Василенко Мария Александровна  
Затолокин Павел Анатольевич

аспирант БФУ им. И. Канта; Калининград, Российская Федерация

к.м.н., зав. отделением реконструктивной и эндоскопической хирургии КОКБ; Калининград, Российская Федерация

Аксенова Наталья Николаевна

биолог лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий Инновационного парка БФУ им. И. Канта; Калининград, Российская Федерация

Фаттахов Николай Сергеевич  
Вайсбейн Игорь Зиновьевич

аспирант БФУ им. И. Канта; Калининград, Российская Федерация

к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части КОКБ; Калининград, Российская Федерация

Миронюк Наталья Ивановна  
Кириенкова Елена Витальевна

к.м.н., врач-эндокринолог КОКБ; Калининград, Российская Федерация

к.м.н., доцент кафедры фундаментальной медицины медицинского института БФУ им. И. Канта; Калининград, Российская Федерация

# Рациональный и эмоциональный компоненты отношения к болезни пациентов с сахарным диабетом 1 типа: взаимосвязь с психологическим благополучием

Мотовилин О.Г., Шишкова Ю.А., Суркова Е.В.

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

**Цель.** Изучение взаимосвязи двух компонентов отношения к сахарному диабету 1 типа (СД1) — рационального и эмоционального — как между собой, так и с психологическим благополучием.

**Материалы и методы.** Обследовано 129 пациентов (43 мужчины, 86 женщин) с СД1. Для оценки отношения к болезни применялись методики «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ) и «Цветовой тест отношения» (ЦТО). Для оценки психологического благополучия были использованы методики «Краткая форма оценки здоровья» SF-36, «Реактивная и личностная тревожность» (РЛТ) Спилбергера-Ханина, Шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D), методика исследования самооценки Дембо-Рубинштейн и методика «Смыслжизненные ориентации» (СЖО) Д.А. Леонтьева.

**Результаты.** В результате кластерного анализа методики ТОБОЛ были выделены две группы пациентов: с адаптивным и дезадаптивным отношением к болезни. В группе пациентов с адаптивным рациональным отношением к болезни отмечены более высокие показатели по большинству шкал опросников РЛТ, CES-D, SF-36, СЖО. В результате кластерного анализа методики ЦТО также были выделены две группы пациентов: с благоприятным и неблагоприятным эмоциональным восприятием болезни. Группа пациентов с благоприятным эмоциональным восприятием болезни также имела более высокие показатели по большинству шкал опросников РЛТ, CES-D, SF-36, СЖО, Дембо-Рубинштейн. Сравнительный анализ взаимосвязи рационального и эмоционального компонентов в отношении к своему заболеванию показал неполное их совпадение между собой.

**Заключение.** Как рациональный, так и эмоциональный компоненты отношения больных к СД связаны с психологическим благополучием пациентов. Высокий уровень благополучия характерен для людей с адаптивным рациональным отношением к болезни и высоким уровнем ее эмоционального принятия.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа; отношение к болезни; психологическое благополучие

## Rational and emotional components of attitude to the disease in patients with type 1 diabetes: relationship with psychological well-being

Motovilina O.G., Shishkova Yu.A., Surkova E.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

**Aim.** To study the relationship between two components of the attitude (rational and emotional) of patients with type 1 diabetes (T1D) to the disease among themselves as well as the relationship of each component with psychological well-being of patients.

**Materials and methods.** One hundred twenty-nine T1D patients (43 males, 86 females) were studied. The attitude towards the disease was studied using the Colour Attitude Test (CAT) by A.M. Etkind and the Psychological Diagnosis of the Type of Person's Attitude to the Disease (TAD) developed at the Bekhterev Psychoneurological Research Institute (St. Petersburg). Psychological well-being was evaluated using the 36-item Short-Form Health Survey (SF-36), the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) by C.D. Spielberger that was adapted by Y.L. Khanin, the Centre for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), the self-assessment diagnostic technique by Dembo-Rubinstein and the Purpose in Life Test (PILT) by Crumbaugh & Maholick that was adapted by D. Leontyev.

**Results.** There were two groups of patients in the results of cluster analysis of TAD: those with rational adaptive and maladaptive attitudes towards the disease. In the group of patients with the rational adaptive attitude towards the disease, scores were higher on most scales of STAI, CES-D, SF-36 and PILT. In the result of cluster analysis of CAT, there were two groups of patients: those with favourable and unfavourable emotional acceptance of the disease. The group of patients with favourable emotional acceptance of the disease also had higher scores on most scales of STAI, CES-D, SF-36, PILT and the Dembo-Rubinstein technique. The comparative analysis of the relationship of rational and emotional components in attitude to the disease showed their incomplete coincidence among themselves.

**Conclusions.** Both the rational and emotional components of the attitude towards the disease are associated with the psychological well-being of patients. Patients with the adaptive rational attitude towards the disease and a high level of emotional acceptance are characterised by a high level of psychological well-being.

**Keywords:** type 1 diabetes; attitude towards the disease; psychological well-being

DOI: 10.14341/DM2014360-69

Сахарный диабет (СД) является уникальным заболеванием по степени вклада в результаты лечения фактора поведения больного. Эффективность терапии СД может быть недостаточной даже при привлечении всех фармакологических и технологических ресурсов, а также высоком профессионализме медицинских работников; можно сказать, что это заболевание в большой мере управляется самим пациентом [1]. От того, насколько точно он понимает и реализует медицинские рекомендации, контролирует свое состояние и самостоятельно адаптирует лечение, зависят в конечном итоге медицинские исходы СД.

Поведение пациента в условиях заболевания детерминировано множеством факторов, среди которых едва ли не первое место занимают его индивидуальные психологические характеристики. Одна из них, а именно, отношение к болезни, давно привлекла внимание медицинских специалистов в силу ее значимой роли не только в поведении, но и в психическом состоянии больного в условиях заболевания.

Еще в XIX в. выдающиеся отечественные клиницисты: М.Я. Мудров, А.Г. Захарьин и др. — отмечали важность формирования правильного отношения к болезни для ее эффективного лечения. В начале XX века немецким исследователем А. Гольдшейдером было введено понятие аутопластической картины болезни, которое включало в себя видение пациентом своего заболевания. В последующем феноменология восприятия болезни самим больным была описана в медицине под множеством разных названий: переживание болезни, психосоциальные реакции на болезнь, позиция к болезни и т.д. Понятием, наиболее полно охватывающим все стороны этого явления, можно считать «внутреннюю картину болезни» (ВКБ). Термин был введен отечественным врачом Р.А. Лурией [2], а само явление многосторонне исследовано такими авторами, как В.В. Николаева, А.Ш. Тхостов, Г.А. Арина и другие [3, 4, 5].

В данной работе не ставилась задача анализа всей полноты ВКБ, рассматривалась важнейшая его составляющая — отношение пациента к своей болезни, которая в рамках уровневой концепции строения ВКБ В.В. Николаевой занимает высший ее «этаж» — мотивационный [3]. Данный уровень ВКБ отражает то, как больной воспринимает заболевание в контексте своей жизни, что эта болезнь значит лично для него, как он относится к лечению, какой в целом он видит свою жизнь и свое будущее в условиях заболевания.

Можно выделить две стороны влияния отношения к болезни на жизнь пациента. Во-первых, оно, так или иначе, отражается на лечебной мотивации и комплаент-

ности больного, его готовности выполнять медицинские предписания, контролировать заболевание. Во-вторых, отношение к болезни опосредует качество жизни и психологическое благополучие пациента в целом.

Кажущаяся простота понятия «отношение к болезни» порождает серьезную методологическую трудность. Нередко возникает иллюзия, что для того, чтобы о нем узнать, достаточно спросить самого пациента. Именно таким образом, в виде прямых опросников, и построены немногочисленные существующие методики, в том числе и наиболее известная из них — «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ). Испытуемому предлагается высказать свое согласие или несогласие с различными утверждениями, например, «Из-за болезни я часто бываю нетерпеливым и раздражительным», «Моя болезнь меня пугает», «Стараюсь перебороть болезнь, работать как прежде и даже еще больше» и т.д. [6]

Действительно, таким способом можно получить важную информацию об отношении пациента к своему заболеванию. Однако подобная информация нередко подвергается искажению под влиянием сознательного контроля. Так, широко известен феномен социальной желательности: в ситуации проверки (в т.ч. на приеме у врача или при проведении тестирования) человек пытается давать «правильные», как ему кажется, ответы для того, чтобы получить одобрение значимых лиц (в указанных ситуациях — врача или психолога).

Подобные ответы нередко свидетельствуют о том, как, по мнению больного, он должен был бы относиться к своей болезни, а не о том, как он относится на самом деле. При этом основной проблемой является не то, что пациент пытается обмануть (хотя иногда и сознательный обман вполне возможен), а в том, что он не до конца понимает свое глубинное эмоциональное отношение к болезни. Под влиянием врача, родственников, СМИ и т.д. он формирует рациональное суждение о СД, которое далеко не всегда соответствует его непосредственным переживаниям, связанным с заболеванием.

В связи с этим необходимо разделять две стороны или два уровня отношения, первый из которых можно назвать рациональным представлением о болезни, а второй — ее эмоциональным переживанием.

С высокой вероятностью можно предполагать, что два данных уровня отношения могут быть диссоциированы между собой, причем каждый из них оказывает влияние и на комплаентность, и на психологическое благополучие пациента.

Изучение этих уровней сопряжено со значительной методологической проблемой: если рациональный уровень отношения может быть относительно легко

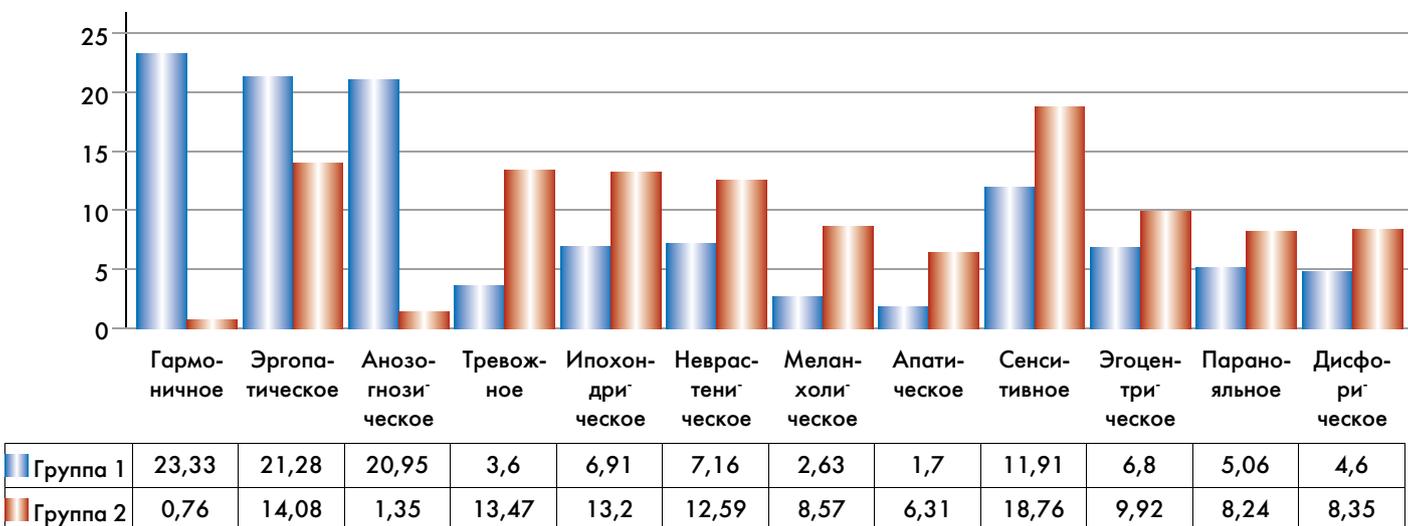


Рис. 1. Значения по шкалам различных вариантов отношения к своей болезни (ТОБОЛ), баллы. Различия между группами значимы по всем шкалам,  $p < 0,01$ .

исследован при помощи методик, подобных ТОБОЛ, то эмоциональный является более «закрытым», недоступным для прямого опроса. Для его анализа требуются иные методики, например, такие, которые получили в психологии название проективных и которые адресуются к более глубинным, нередко слабо осознаваемым пластам психики.

**Целью** данного исследования было изучение взаимосвязи двух уровней отношения к болезни – рационального и эмоционального – как между собой, так и с различными сторонами психологического благополучия.

## Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 129 больных СД 1 типа (СД1) (43 мужчины, 86 женщин) в возрасте от 17 до 27 лет (средний возраст  $22,7 \pm 3,2$  года) с продолжительностью заболевания не менее 1 года (средняя длительность  $12,5 \pm 5,6$  лет).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для исследования отношения к болезни применялись две методики:

- 1) рациональный уровень отношения (уровень представлений) изучался при помощи методики «Тип отношения к болезни» Санкт-Петербургского Психоневрологического НИИ им. В.М. Бехтерева (ТОБОЛ);
- 2) эмоциональный уровень отношения к болезни (уровень переживаний) оценивался при помощи методики «Цветовой тест отношений» А.М. Эткинды (ЦТО). Перед использованием данной методики проводился тест «Метод цветовых выборов» М. Люшера.

Для изучения психологического благополучия при разных типах отношения к болезни использовались методики «Краткая форма оценки здоровья» (SF-36),

«Реактивная и личностная тревожность» Спилбергера-Ханина (СЛТ), Шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D), методика исследования самооценки Дембо-Рубинштейн и методика «Смысловые ориентации» Д.А. Леонтьева (СЖО).

Для обработки результатов применялись статистические процедуры: корреляционный анализ, критерий U Манна-Уитни, t-критерий Стьюдента. Вычисления производились с помощью статистической программы SPSS 15.

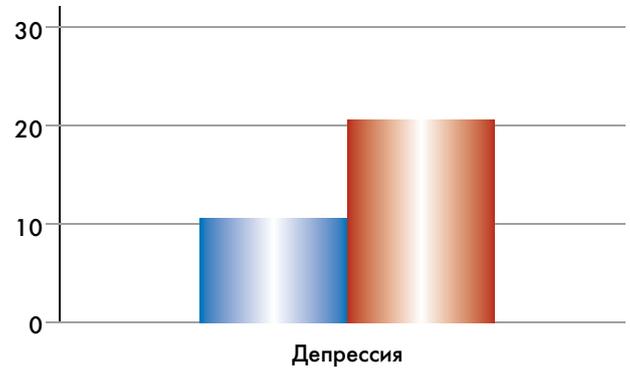
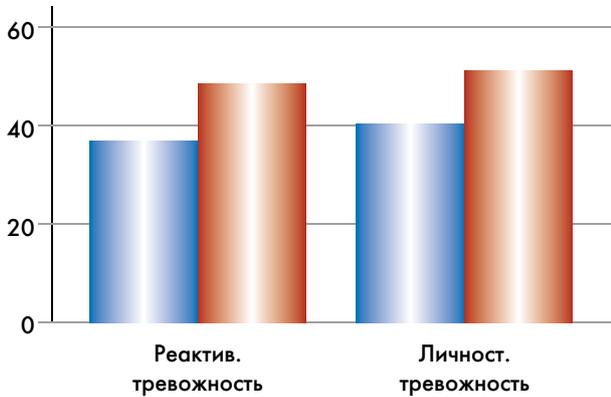
## Результаты исследования и их обсуждение

### Рациональный компонент отношения к болезни

В результате кластерного анализа результатов методики ТОБОЛ все испытуемые были разделены на две группы, различающиеся по степени выраженности того или иного варианта отношения к болезни. Группу 1 составили 80 человек, группу 2 – 49 человек (рис. 1).

В группе 1 показатели трех первых шкал существенно превышают девять последних. С точки зрения авторов методики, три первые шкалы опросника (гармоничное, эргопатическое и анозогнозическое) отражают адаптивное отношение к болезни, а девять шкал (тревожное, неврастеническое, меланхолическое, сенситивное, дисфорическое, эгоцентрическое, параноальное, ипохондрическое, апатическое) – дезадаптивное [6]. В силу этого можно говорить о том, что отношение пациентов из группы 1 к своей болезни является достаточно благоприятным, способствующим адаптации.

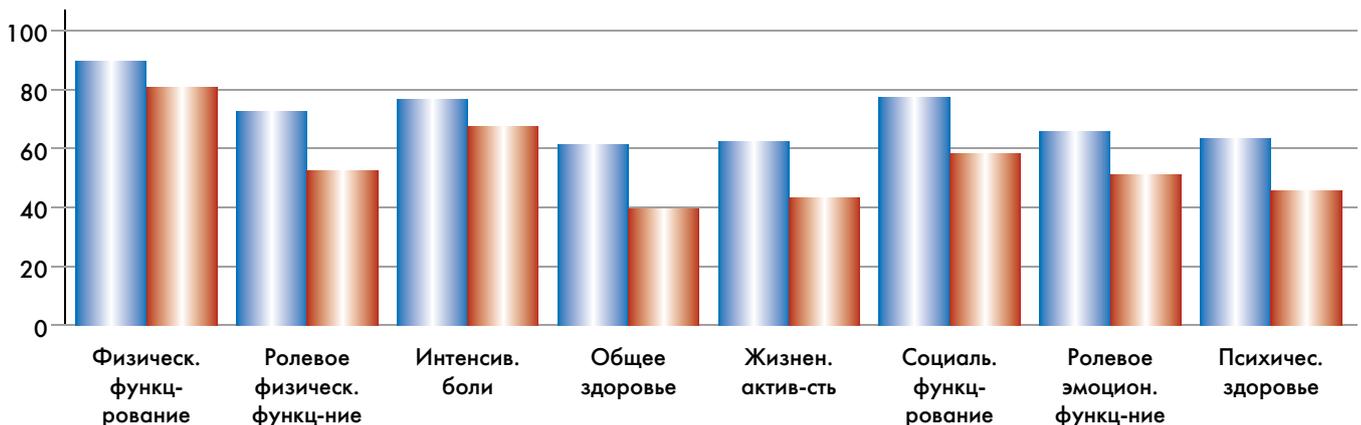
В группе 2 наиболее высоким является значение по шкале сенситивного отношения, которое относится к дезадаптивным. Лишь на втором месте располагаются результаты по одной из шкал адаптивного отношения – эргопатического, тогда как две другие на очень низком уровне. Таким образом, представления группы 2 о своем заболевании могут быть охарактеризованы как дезадаптивные.



Группа 1	36,6	39,9
Группа 2	48,3	51,2

Группа 1	10,54
Группа 2	20,41

Рис. 2. Показатели тревожности (PPT) и депрессии (CES-D) у пациентов с разным отношением к болезни, баллы. Различия между группами значимы по всем шкалам,  $p < 0,001$ .



Группа 1	89,36	72,12	76,5	61,17	62,05	76,91	66,24	63,04
Группа 2	80,11	52,66	67,64	39,19	43,4	57,98	51,77	46,55

Рис. 3. Качество жизни у пациентов с разным отношением к болезни (SF-36), баллы. Различия между группами значимы по всем шкалам (кроме интенсивности боли),  $p < 0,05$  и ниже.

Если введенное авторами методики деление вариантов отношения к болезни релевантно, то испытуемые первой группы должны характеризоваться более высоким уровнем адаптации и психологического благополучия по сравнению со второй группой.

#### Связь рационального компонента отношения к болезни с психологическим благополучием

Действительно, наше исследование подтверждает такое предположение. Ниже приведены данные сопоставления психологического благополучия пациентов двух групп (рис. 2).

Пациенты из группы 1 имеют более благоприятное эмоциональное состояние. У них меньше выражены симптомы тревоги и депрессии, по сравнению с пациентами из группы 2 (рис. 3).

Можно констатировать, что пациенты из группы 1 воспринимают свою жизнь как более благополучную, испытывают меньше трудностей, обусловленных СД, считают себя более здоровыми по сравнению с больными из группы 2.

С психологическим благополучием тесно связана самооценка, умение позитивно относиться к своим индивидуальным особенностям.

Как видно на рис. 4, представления о своей болезни тесно связаны лишь с двумя сторонами самооценки — оценкой своего здоровья (что очевидно) и счастья. Последняя связь подтверждает ранее обнаруженные тенденции повышения удовлетворенности своей жизнью при формировании более благоприятного отношения к своему заболеванию. Однако удивительно то, что не обнаружено связи отношения к СД с ощущением своей способности им управлять. Можно предположить, что это ощущение в большей степени связано не с рациональными представлениями, а с эмоциональным компонентом отношения к болезни.

Наконец, обратимся к сравнению пациентов групп 1 и 2 по такому параметру как общая осмысленность жизни. Данная характеристика является интегральной и отражает уровень удовлетворенности не отдельными аспектами своей жизни (состоянием здоровья или социальным благополучием), но жизнью в целом (рис. 5).

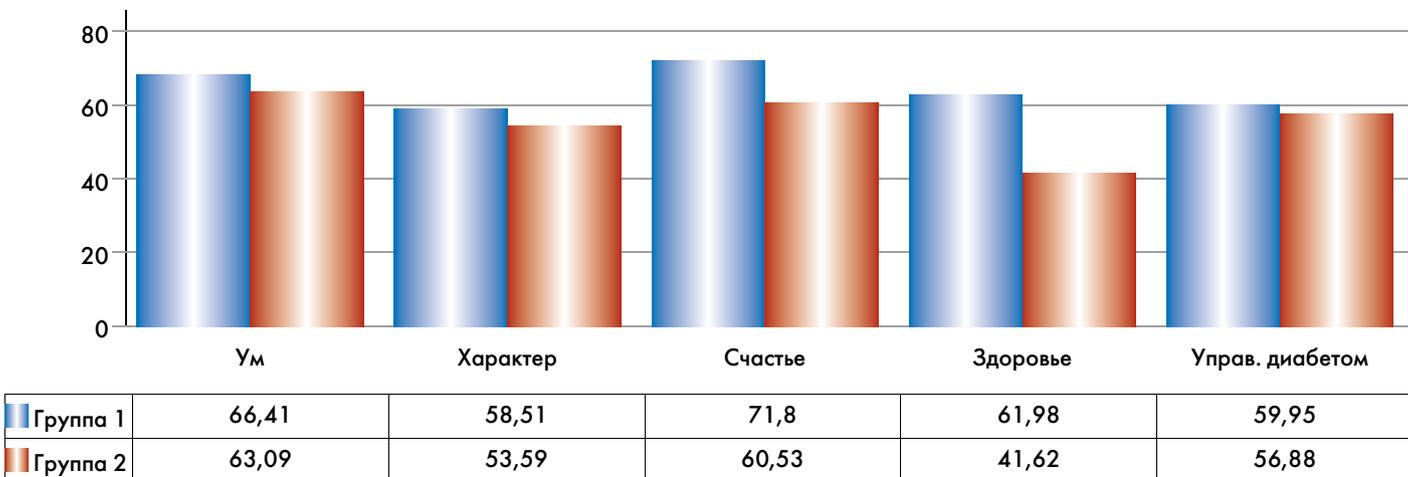


Рис. 4. Самооценка пациентов с разным отношением к болезни (методика Дембо-Рубинштейн), баллы. Различия между группами значимы по шкалам Счастье и Здоровье,  $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно.

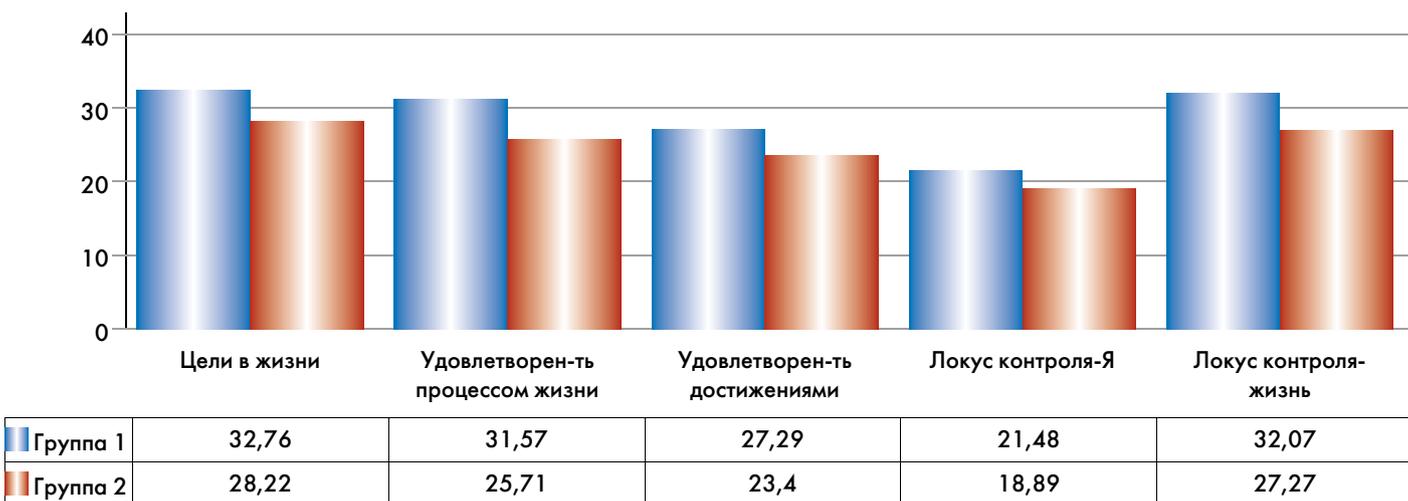


Рис. 5. Осмысленность жизни пациентов с разным отношением к болезни (СЖО), баллы. Различия между группами значимы по всем шкалам,  $p < 0,001$ .

Пациенты из группы 1 рассматривают свою жизнь как насыщенную смыслом, а себя – как имеющих возможность своей жизнью управлять. Они ставят перед собой более четкие цели, вследствие чего оказываются более удовлетворенными и процессом жизни, и достигнутыми результатами.

Таким образом, анализ результатов методики ТОБОЛ показывает тесную связь рационального компонента отношения к своему заболеванию (представлений о болезни) с психологическим благополучием пациентов.

Далее приведен подобный анализ связи психологического благополучия также и с эмоциональным компонентом отношения пациента к болезни (обусловленными ею переживаниями).

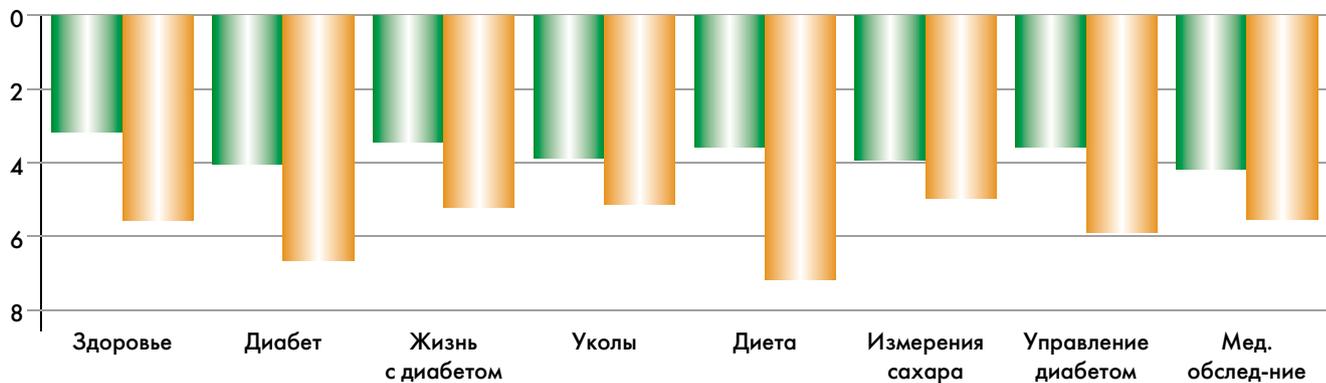
#### Эмоциональный компонент отношения к болезни

Тестирование методикой ЦТО прошли 103 человека. Результаты методики ЦТО также были подвергнуты кластеризации. В качестве слов-стимулов, подвергавшихся процедуре кластеризации, были использованы понятия, отражающие жизнь человека в условиях СД: «диабет», «жизнь с диабетом», «уколы», «диета», «измерения сахара», «управление диабетом», «медицинское обследование».

В результате применения кластерного анализа в исследуемой выборке сформировались две группы (А и В), не совпадающие по составу с описанными ранее группами 1 и 2. В группу А вошли 82 человека, в группу В – 21 человек. На рис. 6. представлены средние ранговые места цветов, ассоциированных с тем или иным словом.

Испытуемые группы А ассоциировали понятия, связанные с СД, с субъективно более предпочитаемыми цветами. Подобные ассоциации свидетельствуют о том, что жизнь в условиях СД у пациентов группы А вызывает менее негативные переживания. При этом большинство понятий ассоциировано с цветами, занимающими места от 3,2 до 3,9 (кроме «медицинского обследования») из 8 возможных. Поскольку эти цвета находятся в первой, предпочитаемой половине рангового ряда, то можно говорить скорее о позитивном отношении к данным понятиям.

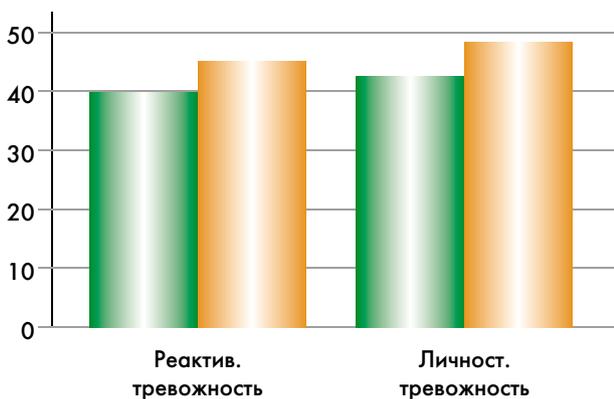
В группе В все приведенные понятия ассоциированы с цветами, занимающими места от 4,9 до 7,1 из 8, т.е. находящимися во второй, отвергаемой половине рангового ряда цветов. Следовательно, отношение пациентов к этим понятиям является достаточно негативным.



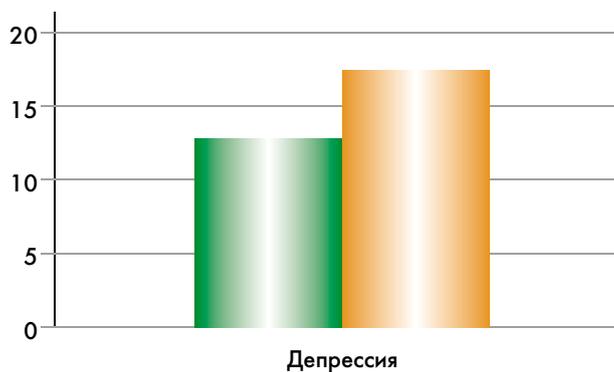
Группа А	3,17	3,94	3,39	3,84	3,54	3,89	3,56	4,12
Группа В	5,57	6,62	5,19	5,1	7,14	4,95	5,9	5,57

Рис. 6. Средние ранговые места цветов, ассоциированных пациентами с понятиями (ЦТО).

Чем длиннее столбик, тем негативнее отношение к соответствующему понятию. Различия между группами значимы по всем понятиям,  $p < 0,05$  и ниже.



Группа А	39,7	42,6
Группа В	44,8	48,2



Группа 1	12,8
Группа 2	17,4

Рис. 7. Показатели тревожности (РЛТ) и депрессии (CES-D) у пациентов с разным отношением к болезни, баллы.

Различия между группами значимы по всем шкалам,  $p < 0,05$ .

Особое внимание вызывает межгрупповое расхождение по таким словам, как «здоровье», «диабет», «управление диабетом» и «диета».

Несмотря на то, что понятие «диета» не вполне применимо к современным взглядам на питание при СД1, т.к. пациенты не имеют существенных ограничений в питании, и речь идет лишь о количественном учете углеводов, — мы сочли необходимым использовать слово «диета» в методике ЦТО. Это связано с тем, что среди пациентов по-прежнему распространены представления о жестких диетических рамках (необходимость полного исключения ряда продуктов, обязательной дробности питания и т.д.), сформировавшиеся в прежние годы. Таким образом, данное понятие охватывает весь диапазон представлений пациентов о питании при СД1 — как близких к современным, так и далеких от них.

Опираясь на эти расхождения, можно сформировать общий психологический портрет пациентов из двух групп.

Испытуемые из группы А придают большое значение здоровью, считают его значимой для себя ценностью.

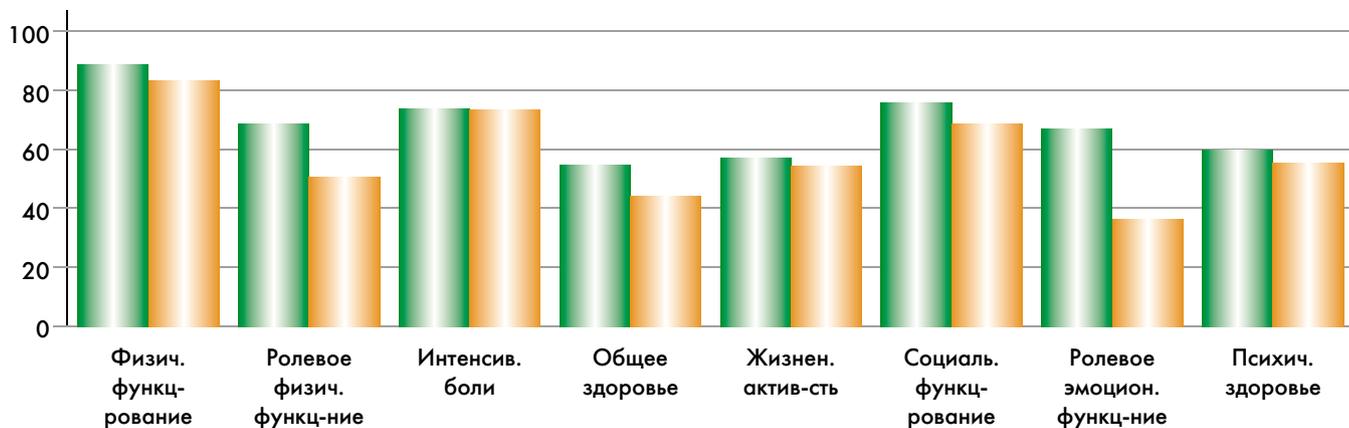
Они воспринимают СД достаточно спокойно, без выраженных негативных переживаний, в целом позитивно относятся к необходимости управления заболеванием, в т.ч. к выполнению медицинских рекомендаций, касающихся контроля питания.

Больные из группы В обесценивают само понятие здоровья, возможно потому, что считают его недостижимым для себя. Понятие «диабет» вызывает у них неблагоприятные переживания. В силу низкой субъективной ценности здоровья они весьма негативно относятся к идее управления своим заболеванием и особенно тяжело переживают ограничения в питании.

Итак, мы видим значительное расхождение в эмоциональном переживании в связи с заболеванием у пациентов двух групп. Отражаются ли эти переживания на психологическом благополучии пациентов?

#### Связь эмоционального компонента отношения к болезни с психологическим благополучием

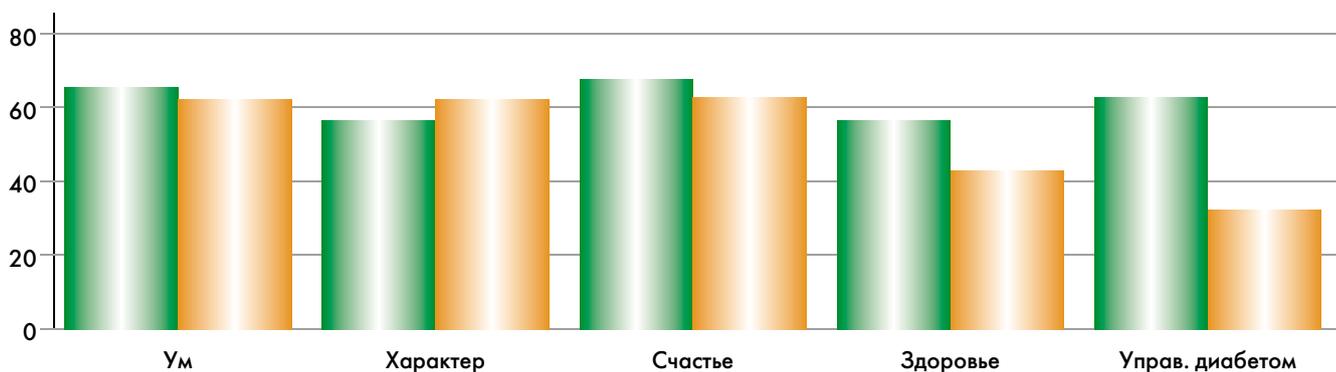
Пациенты из группы А имеют более благоприятное эмоциональное состояние. У них ниже уровень как тре-



Группа А	88,5	68,75	73,9	55,03	57,56	75,62	66,67	59,61
Группа В	83,16	51,32	73,21	44,95	54,47	69,05	36,84	55,79

Рис. 8. Качество жизни пациентов с разным отношением к болезни, согласно SF-36, баллы.

Различия между группами значимы по шкале Ролового эмоционального функционирования,  $p < 0,001$ .



Группа 1	65,8	56,7	67,9	56,6	62,9
Группа 2	62,4	62,4	62,8	43,4	32,8

Рис. 9. Самооценка пациентов с разным отношением к болезни (методика Дембо-Рубинштейн), баллы.

Различия между группами значимы по шкалам Здоровье и Управление диабетом,  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно.

возможности, так и депрессии, по сравнению с пациентами из группы В (рис. 7).

Опросник SF-36 также отразил различия именно в эмоциональном состоянии больных. Пациенты группы А, характеризующиеся более позитивным отношением к жизни в условиях СД, испытывают меньше трудностей эмоционального характера в своей повседневной деятельности (рис. 8).

Как видно на рис. 9, эмоциональное отношение к заболеванию связано с двумя сторонами самооценки – оценкой своего здоровья и способности управления СД. Интересно, что управление диабетом обнаруживает более тесную связь не с рациональным, а именно с эмоциональным уровнем отношения пациента к своему заболеванию.

Лечебная мотивация тесно связана с уверенностью пациента в том, что он может добиться успеха в контроле заболевания. Если пациент не верит в свои силы по управлению СД, то он не будет прикладывать усилий для выполнения медицинских предписаний. Очевидно, что в этом случае повышается и иждивенческая позиция, перекладывание ответственности на врача.

Итогом может стать ухудшение состояния пациента, в т.ч. и метаболических показателей. Действительно, это подтверждается нашим исследованием: между  $HbA_{1c}$  и самооценкой своих возможностей по управлению диабетом обнаруживается отрицательная корреляция ( $rs = -0,237$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, наше исследование показывает, что для формирования лечебной мотивации и уверенности в возможностях контролировать свое заболевание значение имеет не только правильное информирование пациентов, но и помощь ему в эмоциональном принятии своего заболевания.

Обратимся к анализу результатов тестирования опросником «Смысложизненные ориентации» Д.А. Леонтьева, а именно оценке общего уровня осмысленности своей жизни у пациентов с разными переживаниями в условиях СД.

Ранее мы видели, что общая осмысленность жизни и удовлетворенность ею тесно связаны с рациональными представлениями о своей болезни. Из рис. 10 следует, что этот интегральный показатель психологического благополучия испытывает на себе значи-

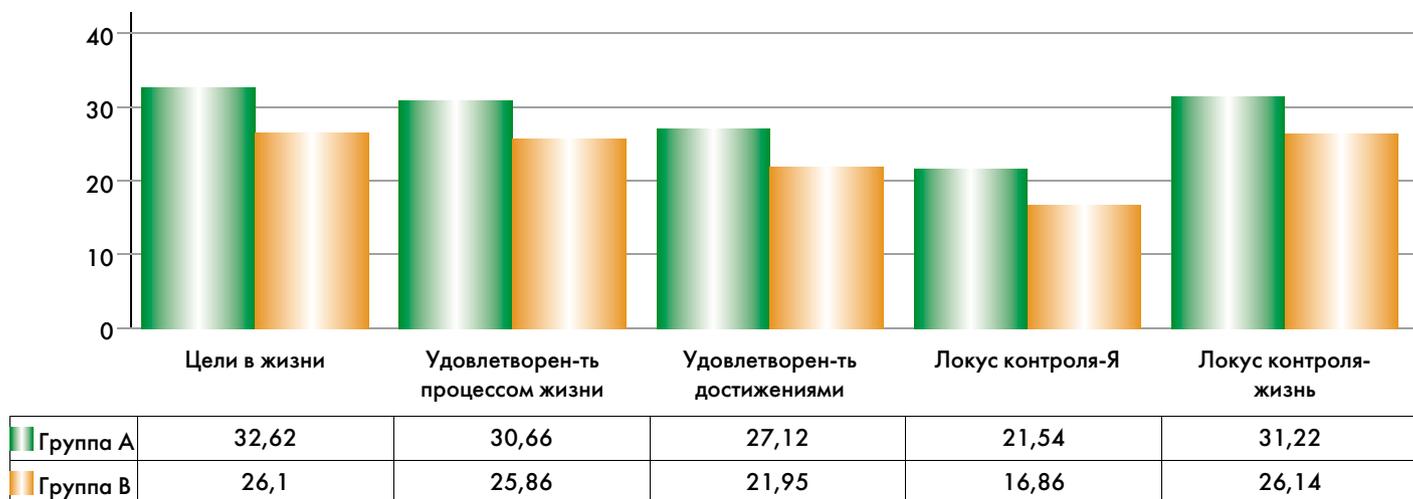


Рис. 10. Осмысленность жизни пациент с разным отношением к болезни (СЖО), баллы. Различия между группами значимы по всем шкалам,  $p < 0,01$  и ниже.

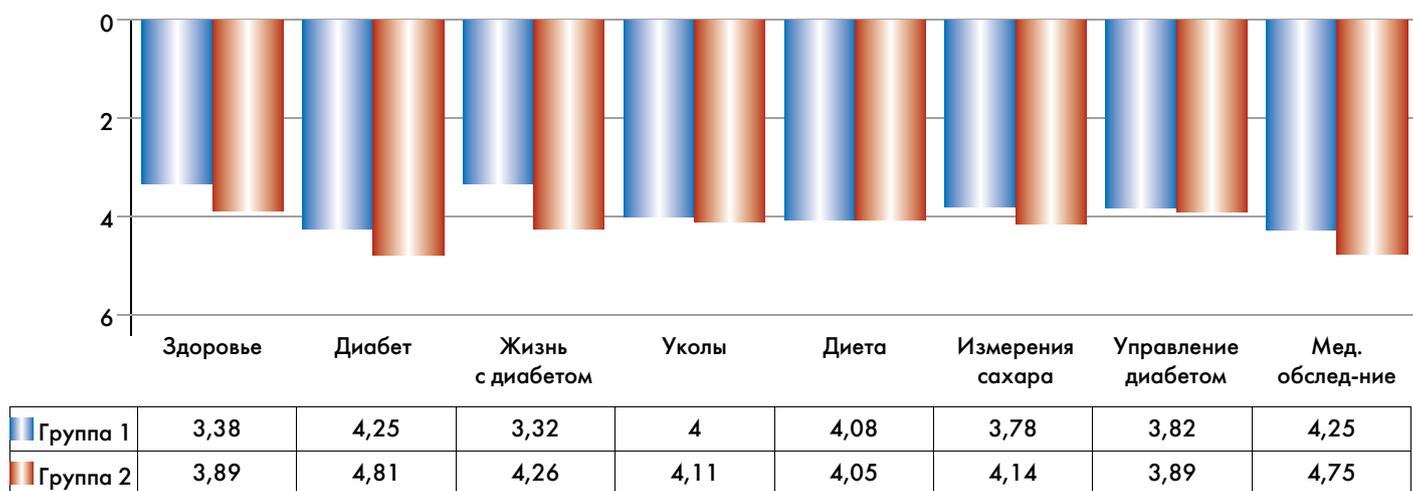


Рис. 11. Средние ранговые места цветов, ассоциированных с понятиями (ЦТО) пациентами из групп 1 и 2. Различия между группами значимы по понятию «Жизнь с диабетом»,  $p < 0,05$ .

тельные влияния также и со стороны эмоционального компонента отношений к болезни. Т.е. отсутствие негативных переживаний, связанных с СД, позволяет пациентам не терять жизненные цели, относиться к своей жизни в целом позитивно, воспринимать ее как более насыщенную, чувствовать свои возможности по управлению ею.

Таким образом, обе методики, направленные на изучение отношения пациентов к своему заболеванию, позволяют дифференцировать их на две группы. В одну попадают испытуемые, демонстрирующие более благоприятное отношение к диабету (в ТОБОЛ – представления о болезни, способствующие адаптации пациента, в ЦТО – менее негативные переживания, связанные с болезнью и ее лечением). В другую группу соответственно входят те, чьи представления о болезни и переживания, связанные с ней, являются неблагоприятными.

Мы выяснили также, что психологическое благополучие связано как с рациональным компонентом отношения к болезни (представлениями о ней), так и с эмоциональным (переживаниями). При этом обнаруживается более тесная связь психологического

благополучия с представлениями о болезни, а не с обусловленными ею переживаниями. На первый взгляд такая связь является несколько неожиданной. Можно было предполагать, что глубинные эмоциональные переживания сильнее влияют на удовлетворенность своей жизнью.

Однако необходимо принять во внимание, что все методики для оценки психологического благополучия, которые были использованы нами, являются вербализованными и предполагают сознательные ответы испытуемых. Т.е. методологически они более близки методике ТОБОЛ, которая также построена на сознательном самоотчете.

В отличие от нее, ЦТО «обходит» сознательный контроль и более прямо обращается к глубинным эмоциональным переживаниям. Если бы нами были применены проективные методики для оценки психологического благополучия, которые позволяют минимизировать влияние социальной желательности, то, вероятнее всего, была бы обнаружена тесная связь их результатов именно с ЦТО, а не с ТОБОЛ. Однако данное предположение нуждается в дополнительной проверке.

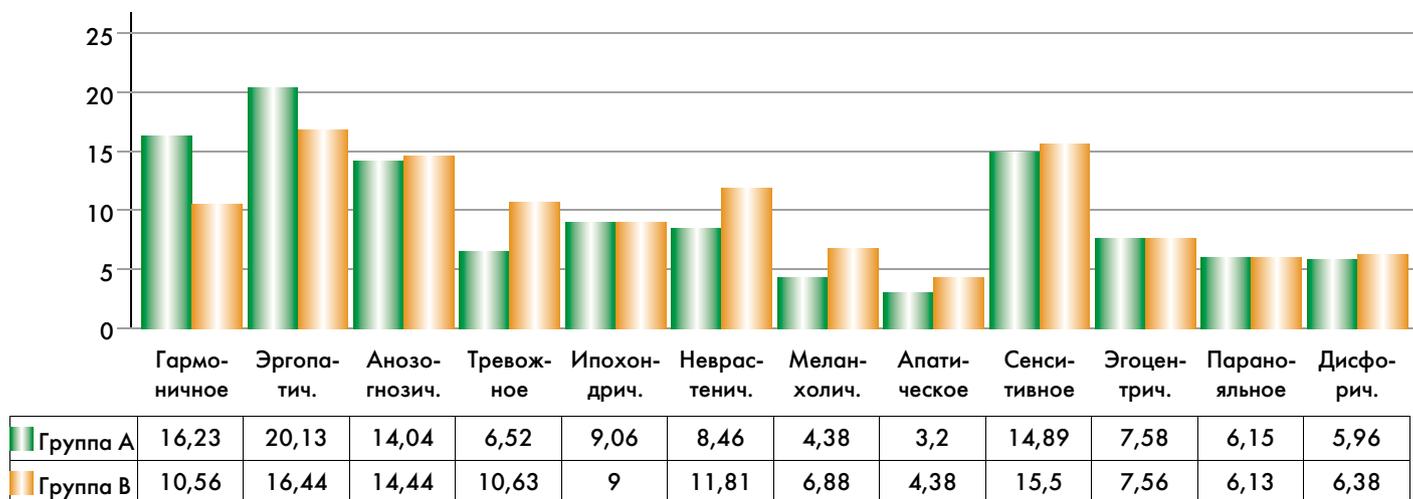


Рис. 12. Значения по шкалам методики ТОБОЛ у пациентов из групп А и В, баллы.

Различия между группами значимы по шкалам «тревожное» и «неврастеническое» отношение,  $p < 0,05$

### Сравнительный анализ взаимосвязи рационального и эмоционального компонентов отношения к своему заболеванию

Остается ответить на последний значимый вопрос данного исследования: какова степень согласованности двух компонентов отношения к болезни? Существует ли между ними расхождение, или напротив, они полностью совпадают?

Для ответа на этот вопрос был проведен сравнительный анализ результатов двух методик между собой. Для этого сопоставим между собой пары групп, выделенных на основании разных методик – ТОБОЛ и ЦТО, т.е. степень совпадения групп 1 и 2 с группами А и В. На рис. 11 представлены результаты выполнения методики ЦТО группами 1 и 2 (выделенными на основании методики ТОБОЛ).

Между группами обнаруживается единственное значимое различие – по понятию «Жизнь с диабетом» ( $p < 0,05$ ). Следовательно, пациенты, характеризующиеся благоприятным рациональным отношением к СД (по ТОБОЛ), демонстрируют и более позитивное эмоциональное отношение к жизни в условиях диабета (по ЦТО). В этом две стороны отношений к болезни совпадают.

Однако в отношении к отдельным понятиям, связанным с СД, уже не обнаруживается столь однозначного совпадения: пациенты, имеющие существенные различия по ТОБОЛ, почти не обнаруживают таковых по ЦТО. Особое внимание обращает на себя практически полное отсутствие различий между группами 1 и 2 в отношении к управлению диабетом, инъекциям и диете. Исходя из этого, можно утверждать следующее: даже если пациент вербально демонстрирует «правильное» отношение к диабету, это не означает, что на глубинном, эмоциональном уровне он внутренне согласился с необходимостью контроля диабета и выработал у себя устойчивую лечебную мотивацию.

О значимости эмоционального принятия контроля диабета для формирования лечебной мотивации говорит тот факт, что уровень  $HbA_{1c}$  имеет хоть и небольшую,

но значимую корреляцию с рангом цвета, ассоциированного с понятием «Управление диабетом» ( $r_s = 0,189$ ,  $p < 0,05$ ). То есть, чем позитивнее человек относится к данному понятию, тем ближе он к достижению целевых показателей гликемии.

На рис. 12 представлены результаты выполнения методики ТОБОЛ пациентами группы А и В (выделенных на основании методики ЦТО).

Значимые различия между группами обнаруживаются только по шкалам тревожного и неврастенического отношения к болезни ( $p < 0,05$ ). Тревожное отношение свидетельствует о сильной обеспокоенности пациента своим будущим в условиях болезни, а неврастеническое отражает эмоциональную неустойчивость, раздражительность, возникающую в связи с болезнью.

Из всех шкал опросника ТОБОЛ именно эти две в сочетании с меланхолическим отношением в наибольшей степени отражают переживания пациента в связи с заболеванием. Методика же ЦТО позволяет эти переживания исследовать непосредственно. Вследствие этого можно говорить о том, что больные чаще всего достаточно точно могут осознать и описать свои переживания, по крайней мере, те, которые связаны с эмоциональным напряжением: тревогой, раздражительностью.

В то же время пациенты группы А и В значимо не различаются между собой по другим шкалам опросника ТОБОЛ, что подтверждает тенденцию, обнаруженную ранее: эмоциональный компонент отношения к болезни далеко не в полной мере совпадает с рациональным. В силу того, что каждый из них имеет значительную связь с психологическим благополучием пациентов, они оба требуют внимания как психологов и психотерапевтов, так и эндокринологов.

Общепринятая в настоящее время практика обучения при СД безусловно выполняет функцию информирования пациентов о медицинских аспектах заболевания. Однако эмоциональный компонент отношения к болезни при этом может оставаться незатронутым. Вследствие этого не происходит формирования у пациента уверенности в своих возможностях контроля заболевания,

а также развития адекватной лечебной мотивации, необходимой для выполнения медицинских предписаний.

## Выводы

Два компонента отношения больных к СД: рациональный и эмоциональный, — не в полной мере совпадают между собой. Даже если вербализованное отношение является благоприятным, это не означает эмоционального принятия пациентом своего заболевания.

Оба компонента отношения к болезни связаны с психологическим благополучием пациентов. Высокий уро-

вень благополучия характерен для людей с адаптивным рациональным отношением к болезни и высоким уровнем ее эмоционального принятия.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

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

*Проведенная работа выполнена в рамках НИР, утвержденной ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России.*

## Список литературы

1. Anderson B, Funnell M. The Art of Empowerment: Stories and Strategies for Diabetes Educators. American Diabetes Association; 2<sup>nd</sup> edition, 2005.
2. Лурия Р.А. Внутренняя картина болезней и ятрогенные заболевания. М: Медицина; 1977. [Lurija RA. Vnutrenn'aja cartina boleznej i jatrogennye zabolevanija. Moscow: Medicina; 1977.]
3. Психосоматика: телесность и культура. Под ред. В.В. Николаевой. М: Академический проект; 2009. [Psychosomatica: telesnost' i cul'tura. Edited by V.V. Nicolaeva. Moscow: Akademicheskiy prospect; 2009.]
4. Тхостов АШ, Арина Г.А. Теоретические проблемы исследования внутренней картины болезни. Психологическая диагностика отношения к болезни при нервно-психической и соматической патологии. Л; 1990. [Thostov AS, Arina GA. Teoreticheskiye problem issledovaniya vnutrennej cartiny bolezni. Psychologicheskaja diagnostika otnoshenija k bolezni pri nervno-psyhicheskoj i somaticheskoi patologii. Leningrad; 1990.]
5. Тхостов АШ. Психология телесности. М: Смысл; 2002. [Thostov AS. Psychologijatelesnosty. Moscow: Smysl; 2002].
6. Психологическая диагностика отношения к болезни. Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. СПб.; 2005. [Psychologicheskaja diagnostica otnoshenija k bolezni. Saint-Peterburg n.a. V.M. Behterev. Saint-Peterburg; 2005.]

Мотовилин Олег Геннадьевич

к.психол.н., доцент, в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Шишкова Юлия Андреевна

аспирант отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

**E-mail: nozockomial@mail.ru**

Суркова Елена Викторовна

д.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

# Эффективность итоприда в терапии нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом 1 типа с автономной нейропатией

Буденная И.Ю., Глинкина И.В., Зилов А.В., Махов В.М., Мельниченко Г.А.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва  
(ректор – член-корр. РАН В.П. Глыбочко)

**Цель.** Изучить влияние терапии итопридом (Ганатон, Abbott) на гастроинтестинальные симптомы (ГИ) и моторно-эвакуаторную функцию (МЭФ) желудка у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) с нарушением МЭФ желудка и другими формами диабетической автономной нейропатии (ДАН).

**Материалы и методы.** 34 пациента с СД1 с ДАН и нарушением МЭФ желудка были включены в открытое сравнительное параллельное проспективное рандомизированное исследование длительностью 6 недель: основная группа пациентов (17 чел.) получала итоприд в суммарной суточной дозе 150 мг, контрольная группа (17 чел.) препараты, влияющие на МЭФ желудка, не получала. Распространенность и выраженность ГИ оценивались методом анкетирования. МЭФ желудка исследовали с помощью изотопного дыхательного теста с использованием <sup>13</sup>С-октановой кислоты.

**Результаты.** В основной группе в результате терапии итопридом через 6 недель отмечено статистически значимое уменьшение времени эвакуации (T1/2) пищи из желудка: исходно медиана 89,0 [82,3; 101,0] мин. vs. 53,0 [45,0; 78,6] мин. ( $p < 0,001$ ); снижение встречаемости изжоги ( $p = 0,013$ ) и урежение симптомов кишечной диспепсии ( $p = 0,005$ ). В контрольной группе ни время эвакуации пищи, ни распространенность ГИ симптомов не изменились. Положительной динамики показателей углеводного обмена (гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, фруктозамин), а также снижение частоты эпизодов гипогликемии во время теста ни в одной из групп не отмечено.

**Заключение.** У пациентов с СД1 с нарушением МЭФ желудка с ДАН терапия итопридом в суммарной суточной дозе 150 мг позволяет улучшить скорость эвакуации пищи из желудка. На фоне терапии итопридом отмечается снижение встречаемости изжоги и урежение симптомов кишечной диспепсии, уменьшение выраженности клинических проявлений желудочной диспепсии. Улучшение МЭФ желудка не приводит к положительной динамике показателей углеводного обмена.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка; гастроинтестинальные симптомы; дыхательный тест; итоприд

## Itopride hydrochloride efficacy in the management of delayed gastric emptying in type 1 diabetic mellitus patients in the presence of autonomic neuropathy

Budennaya I.Yu., Glinkina I.V., Zilov A.V., Makhov V.M., Melnichenko G.A.  
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aim.** Evaluation of the itopride (Ganaton®, Abbot) therapy efficacy in the management of gastrointestinal (GI) symptoms and gastric motor function (GMF) in type 1 diabetes mellitus (T1DM) patients (pts) in the presence of GMF dysfunction and other forms of diabetic autonomic neuropathy (DAN).

**Materials and Methods.** The total of 34 patients with T1DM, GMF dysfunction and DAN were selected for randomized, prospective, open-label, comparative study. The duration of the study was 6 weeks. The study group (17 pts) received itopride 150 mg total daily. The control group (17 pts) did not receive any treatment for GMF. A questionnaire was used for the assessment of gastrointestinal (GI) symptoms. Gastric emptying velocity was evaluated with <sup>13</sup>C-octanoate breath test.

**Results.** As a result of itopride therapy there was a statistically significant decrease in the amount of time (T1/2) needed for the gastric emptying. The median amount of time decreased from 89.0 [82.3; 101.0] min to 53.0 [45.0; 78.6] min ( $p < 0.001$ ); decrease of the incidents of gastroesophageal reflux ( $p = 0.013$ ) and symptoms of intestinal dyspepsia ( $p = 0.005$ ). In control group there was no change in parameters. There was no positive dynamics of glycaemic control parameters (fasting blood glucose, postprandial blood glucose, fructosamine), and no reduction in the frequency of hypoglycaemic episodes during the test in any of the groups.

**Conclusions.** Itopride therapy in T1DM patients with GMF dysfunction and DAN in the total daily dose of 150 mg improves gastric emptying velocity. This therapy also improves symptoms of gastroesophageal reflux and intestinal dyspepsia. Improvement GMF doesn't lead to positive dynamics of glycaemic control parameters.

**Keywords:** *diabetes mellitus; gastric motor function; gastrointestinal symptoms; breath test; itopride*

**DOI:** 10.14341/DM2014370-76

**Н**арушение моторно-эвакуаторной функции (МЭФ) желудка как одна из форм гастроинтестинальной автономной нейропатии остается недостаточно изученным и диагностируемым поздним осложнением сахарного диабета (СД).

Данные о распространенности нарушения МЭФ желудка у пациентов с СД противоречивы и варьируют от 20% до 65%, что связано с обследованием разных групп пациентов с СД, а также с использованием отличающихся по информативности методов диагностики [1–6].

Высказано положение, что нарушение МЭФ желудка не влияет на продолжительность жизни пациентов с СД [7], но имеет важное практическое значение как из-за возникновения гастроинтестинальных (ГИ) симптомов, так и из-за возможного влияния на углеводный обмен, поскольку замедление эвакуации пищи из желудка может приводить к постпрандиальной гипогликемии с последующей гипергликемией, что и влияет на развитие/прогрессирование поздних осложнений СД.

В диагностике нарушения МЭФ желудка высокоточный скинтиграфический метод с применением  $^{99m}\text{Tc}$  не получил широкого распространения в связи с необходимостью использования радиоактивного препарата в условиях специализированного отделения лучевой диагностики. Появление альтернативного метода – изотопного дыхательного теста с использованием препарата, меченного стабильным (нерадиоактивным) изотопом углерода-13 –  $^{13}\text{C}$  – октановой кислоты, позволяет использовать его в широкой клинической практике. Тест является признанным эквивалентом скинтиграфии желудка [8–9]. Чувствительность метода составляет 86%, специфичность – 80% [10]. Использование в тесте стабильных изотопов в малых дозах делает его безопасным. В Российской Федерации методика проведения этого теста была отработана в РНЦ Курчатовский институт и впервые применена в ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России [11].

Принимая во внимание тот факт, что ведущей патофизиологической причиной клинической картины является нарушение моторики желудка, для терапии нарушения МЭФ желудка целесообразно применение прокинетиков. Прокинетики нашли широкое применение в терапевтической (гастроэнтерологической) практике при функциональной диспепсии, гастроэзофагальной рефлюксной болезни, дискинезии желчного пузыря. Необходимость длительного использования прокинетиков потребовала создания лекарственного препарата, свободного от побочных действий, которым обладает эффективный прокинетик домперидон. В гастроэнтерологической сфере хорошо себя зареко-

мендовал итоприда гидрохлорид – Ганатон (Abbott). Прокинетик итоприд сочетает в себе, с одной стороны, двойной механизм прокинетического действия (блокирование D2-рецепторов и ингибирование ацетилхолинэстеразы), и, с другой стороны, отсутствие серьезных побочных эффектов, характерных для других прокинетиков [12]. В частности, итоприд не пролонгирует интервал QT [13]. Кроме того, итоприд обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Метаболизм препарата позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при приеме лекарственных препаратов, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома P450 [12].

В клинических исследованиях показана эффективность применения итоприда как для лечения заболеваний, сопровождающихся ГИ-симптомами, так и для лечения нарушения МЭФ желудка. Следует отметить, что сообщений о результатах применения итоприда у пациентов с СД недостаточно: приводит ли лечение к улучшению качества жизни пациентов, снижению распространенности и выраженности ГИ-симптомов, вызванных нарушением МЭФ желудка, а также к улучшению показателей гликемического контроля, в том числе снижения частоты гипогликемий.

## Цель

Основной целью исследования было изучение влияния терапии итопридом на МЭФ желудка, ГИ-симптомы и гликемический контроль у больных СД 1 типа (СД1) с нарушением МЭФ желудка и другими формами диабетической автономной нейропатии (ДАН).

## Материалы и методы

В открытое сравнительное параллельное проспективное рандомизированное исследование длительностью 6 нед были включены 34 пациента с СД1 старше 18 лет с нарушением МЭФ желудка. Такой период наблюдения был выбран в связи с тем, что через 6 нед возможно оценить влияние терапии итопридом на МЭФ желудка и ГИ-симптомы. Протокол исследования утвержден на заседании межвузовского комитета по этике от 18.11.2009, протокол заседания №09-09.

Все пациенты при помощи таблицы случайных чисел были рандомизированы на 2 группы: основная группа (17 чел.) получала итоприд в суточной дозе 150 мг (50 мг 3 раза в день за 30 минут перед основными приемами пищи), контрольная группа (17 чел.) препараты, влияющие на МЭФ желудка, не получала.

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование пациентов		
	Основная группа	Контрольная группа
Мужчины/женщины, n [%]	6 [35]/11 [65]	9 [53]/8 [47]
Возраст, годы (Me [25; 75])	34 [29; 40]	33 [25; 45]
Длительность СД, годы, (Me [25; 75])	21 [15; 31]	25 [22; 40]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (Me [25; 75])	21,5 [20,3; 25,8]	22,5 [20,4; 28,4]
Гликемия натощак, ммоль/л (Me [25; 75])	9,6 [6,0; 12,8]	9,6 [7,0; 10,7]
HbA <sub>1c</sub> % (Me [25; 75])	8,6 [7,9; 9,6]	8,3 [6,9; 9,2]
Фруктозамин, мкмоль/л (Me [25; 75])	296 [258,0; 329,0]	298 [266; 348,5]
Сумма баллов GI-симптомов, Me [25; 75]	11 [6; 16]	8 [5,5; 14,5]
T1/2, мин (Me [25; 75])	90,7 [83,0; 111,0]	90,5 [83,3; 107,6]
Ретинопатия, n [%]	15 [88,2]	16 [94,1]
Нефропатия, n [%]	10 [58,8]	8 [47,1]
Периферическая полинейропатия, n [%]	17 [100]	17 [100]

Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Степень и выраженность GI-симптомов оценивали при помощи представленного ниже вопросника (табл. 2) для оценки выраженности GI-симптомов [3, 14–16]. Для каждого симптома пациенты выбирали соответствующий балл: 0 – симптом отсутствует, 1 – симптом слабо выражен, 2 – симптом умеренно выражен, 3 – симптом сильно выражен. Степень выраженности всех GI-симптомов оценивается по сумме баллов: 1–11 – слабая диспепсия, 12–22 – умеренная диспепсия, 23–33 – сильная диспепсия [3, 14–16].

МЭФ желудка исследовали с помощью *изотопного дыхательного теста с использованием <sup>13</sup>C-октановой кислоты*. В основе этого метода лежит анализ данных об изменении изотопного отношения <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C в выдыхаемом воздухе после приема препарата, меченого изотопом <sup>13</sup>C [10].

Методика проведения теста [17]: перед началом теста пациент делает выдох в пробирку для сбора об-

разцов выдыхаемого воздуха, далее этот образец будет использован для последующего сравнения. Затем пациент принимает стандартный завтрак: 1 яйцо, 5 г масла, 2 куска белого хлеба и 200 мл апельсинового сока (318,5 ккал, 15,4 г белка, 15,8 г жиров, 42,8 г углеводов), смешанный с <sup>13</sup>C-октановой кислотой (100 мкл), после чего каждые 15 мин. в течение 4 ч делает выдохи в пробирки. Октановая кислота не разлагается в кислой среде желудка, при поступлении в тонкую кишку быстро всасывается, а затем подвергается расщеплению и окислению в печени. В результате образуется <sup>13</sup>C-бикарбонат, который приводит к увеличению доли <sup>13</sup>C в выдыхаемом углекислом газе. Анализ изотопного соотношения <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C в выдыхаемом углекислом газе проводился с помощью специализированного масс-спектрометра (Heli-View, MediChem Ltd, Республика Корея) в лаборатории Российского научного центра «Курчатовский институт» (Президент Академик РАН Велихов Е.П.).

Вывод о состоянии МЭФ желудка делается на основании скорости выведения изотопной метки и суммарной доле <sup>13</sup>C по отношению к его содержанию в исходном препарате. Оценка МЭФ желудка проводится следующим образом: нормальная – T1/2 менее 75 мин, умеренное замедление – T1/2 от 75 до 120 мин, выраженное замедление – T1/2 более 120 мин [17]. Методика теста впервые апробирована и применена в Эндокринологическом научном центре МЗ РФ.

Все пациенты в день проведения дыхательного теста вводили обычную дозу инсулина длительного действия. Доза прандиального инсулина рассчитывалась, исходя из содержания хлебных единиц (ХЕ) в тестовом завтраке (4 ХЕ) и с учетом индивидуальной потребности пациента в прандиальном инсулине. Гликемия определялась при помощи глюкометра натощак, затем каждые 30 минут в течение всего дыхательного теста (4 ч).

У всех пациентов, включенных в исследование, при помощи ЭГДС была исключена органическая патология верхних отделов ЖКТ. УЗИ органов брюшной полости позволило исключить лиц с желчнокаменной

Таблица 2

Вопросник для оценки выраженности GI-симптомов	
Симптом	Шкала баллов
Ощущение тяжести после еды	3 2 1
Быстрое насыщение	3 2 1
Боль в эпигастрии	3 2 1
Жжение в эпигастрии	3 2 1
Тошнота и/или рвота	3 2 1
Вздутие живота	3 2 1
Отрыжка	3 2 1
Изжога	3 2 1
Регургитация	3 2 1
Запор и/или понос, сопровождающиеся ощущением неполной эвакуации содержимого кишечника	3 2 1
Другое _____	3 2 1
Итого	_____

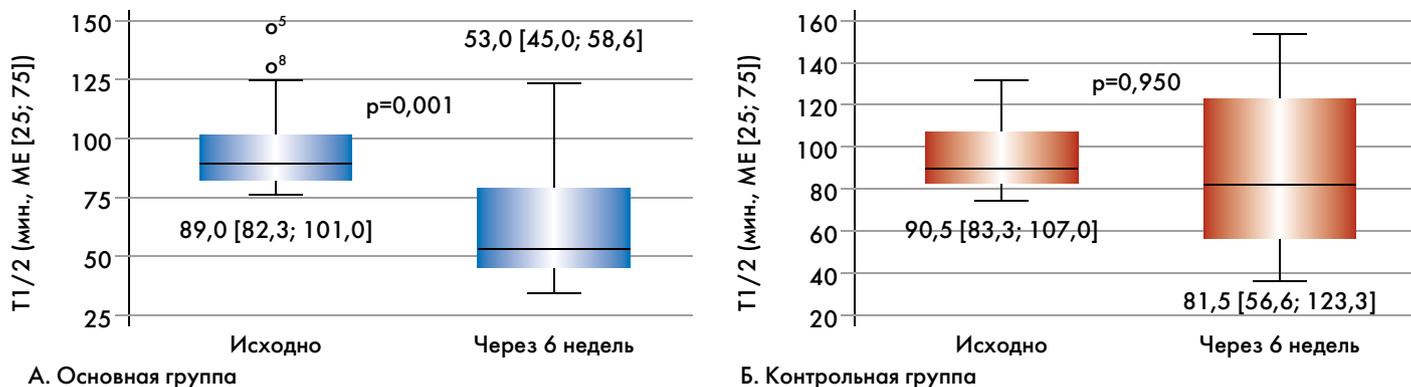


Рис. 1. Динамика времени эвакуации (T1/2) пищи из желудка на фоне терапии итопридом (А) и в контрольной группе пациентов (Б).

болезнью. Также в исследование не вошли пациенты, принимающие препараты, влияющие на МЭФ желудка или злоупотребляющие алкоголем. **Фруктозамин** оценивался в лаборатории «Гемотест» фотометрическим методом с тетразолием нитросиним на анализаторе Olympus AU 2700 (Япония), норма 161–285 мкмоль/л.

#### Методы статистического анализа

Обработка и анализ данных проводились с использованием пакета прикладных программ SPSS/PASW Statistics (Statistical Package for the Social Science/Predictiva analysis software), версии 13.0.

Для тестирования нормальности распределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова. Описательные статистики для показателей с интервальным типом шкалы представлены в виде средних значений и стандартных отклонений, показатели с ординальным (порядковым) типом шкалы или в случае значимого отличия распределения от нормального представлены в виде медианы и квартилей (25 и 75 перцентилей). Качественные признаки представлены в виде абсолютных частот и долей в группе в процентах. Для сравнения показателей при отклонении распределения от нормального или показателей с ординальным типом шкалы использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения дихотомических номинальных (категориальных) переменных использовался критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат).

Для сравнения связанных групп по количественным показателям использовался критерий Уилкоксона. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществляется непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Статистически значимым для всех показателей считался уровень значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

### Оценка влияния терапии итопридом на время эвакуации пищи из желудка

В проведенном нами исследовании выявлено положительное влияние терапии итопридом на МЭФ желудка у пациентов с СД1.

В основной группе в результате терапии итопридом через 6 недель отмечено статистически значимое уменьшение времени эвакуации пищи из желудка (T1/2). В контрольной группе время эвакуации пищи из желудка не изменилось. Результаты представлены на рис. 1.

По количеству пациентов, у которых через 6 недель восстановилась скорость эвакуации пищи из желудка, группы между собой не различались ( $p=0,163$ ). В основной группе пациентов восстановление скорости эвакуации пищи из желудка отмечено у 71% пациентов (12 из 17), в контрольной группе – 47% пациентов (8 из 17). При этом у всех пациентов, получающих тера-

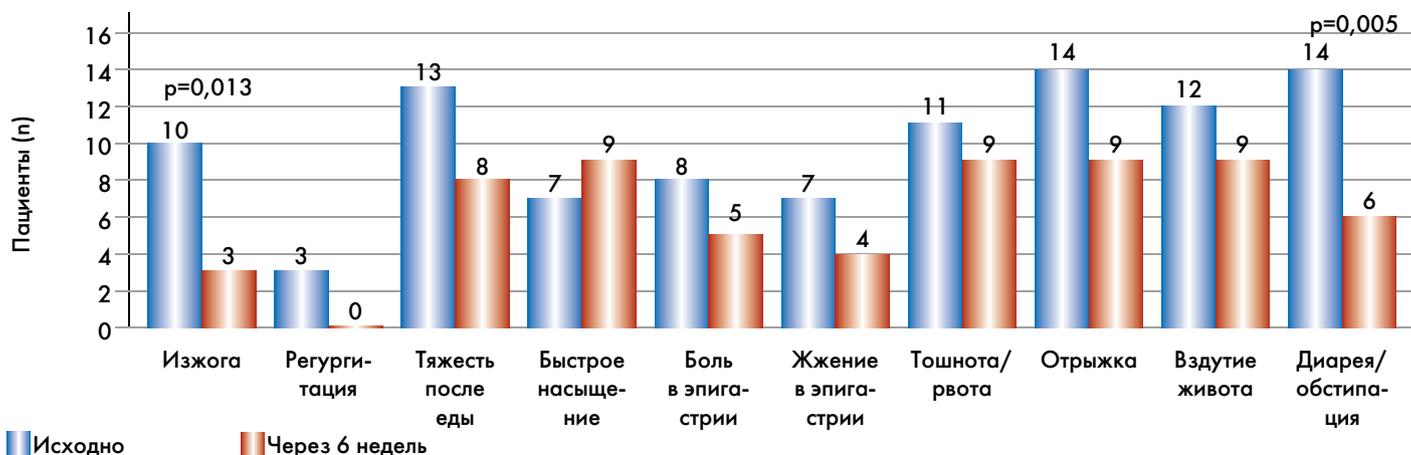


Рис. 2. Динамика распространенности GI-симптомов на фоне терапии итопридом (n=17).

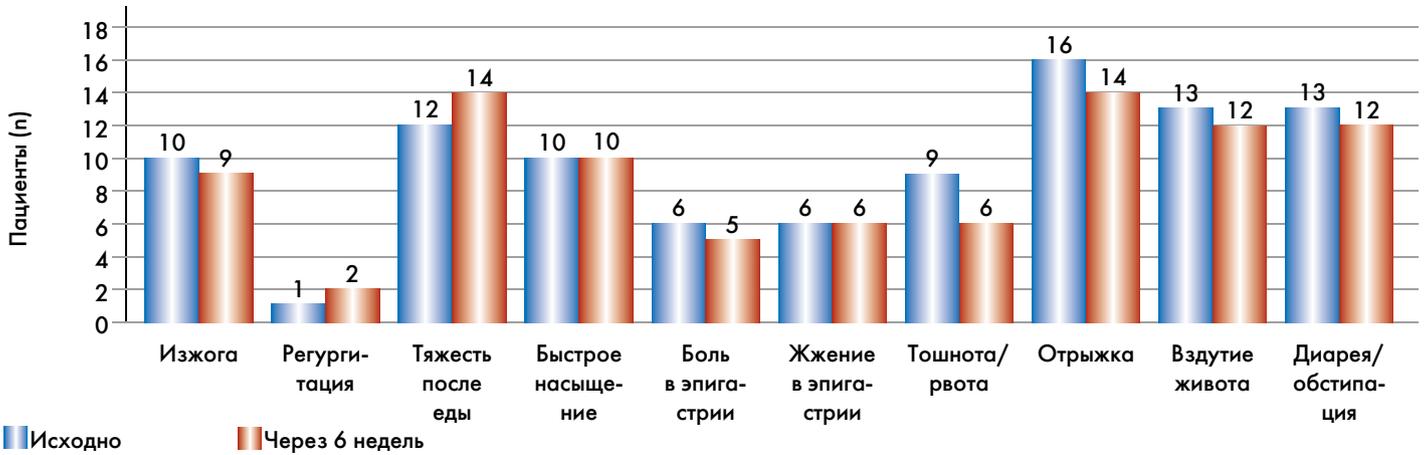


Рис. 3. Динамика распространенности GI-симптомов в контрольной группе (n=17).

пию итопридом, независимо от выраженности нарушения МЭФ желудка, произошло улучшение показателей скорости эвакуации пищи из желудка. В контрольной группе восстановление скорости эвакуации пищи из желудка произошло лишь у пациентов, у которых изначально нарушение МЭФ желудка было незначительное: T1/2 от 75 до 80 мин., что может быть объяснено погрешностью измерения. У остальной части пациентов (9 из 17) скорость времени эвакуации пищи из желудка не изменилась (4 из 17) или ухудшилась (5 из 17).

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности итоприда в улучшении объективных показателей МЭФ желудка у пациентов с СД1.

**Распространенность и выраженность GI-симптомов на фоне лечения**

Как видно из рис. 2, в основной группе через 6 недель терапии итопридом отмечено статистически значимое снижение встречаемости таких GI-симптомов, как изжога ( $\chi^2=6,103$ ;  $p=0,013$ ) и диарея/обстипация ( $\chi^2=7,771$ ;  $p=0,005$ ). Исходя из механизма действия, а также литературных данных об успешном применении итоприда при гастроэзофагальной рефлюксной болезни, можно считать, что итоприд оказал позитивное действие на тонус нижнего пищеводного сфинктера, что позволило в значительной мере уменьшить количество забросов желудочного содержимого в пищевод и тем самым уменьшить возникновение изжоги.

Влияние итоприда на такие «кишечные», т.е. обусловленные нарушением моторики кишечника, симптомы, как диарею и обстипацию, вероятнее всего, связано с воздействием препарата на верхние отделы ЖКТ, так как на моторику кишечника заметного воздействия препарат не оказывает. Воздействие итоприда

на тоническое и кинетическое состояние желчевыводящих путей можно считать основной причиной снижения частоты встречаемости таких симптомов, как диарея и обстипация. Нормализация моторики желчного пузыря, как правило, сопровождается синхронизированным с поступлением пищевой массы в двенадцатиперстную кишку выделением желчи, а это оптимизирует моторику тонкой и толстой кишки и способствует нормализации химического и микробиологического статуса кишечника. Снижение жалоб на диарею и обстипацию при приеме итоприда обусловлено и нормализацией такого проявления ДАН как нарушение МЭФ желудка. Адекватная эвакуация желудочного содержимого в тонкий отдел кишечника – важный фактор, обеспечивающий моторику кишечника.

При сравнении встречаемости других GI-симптомов исходно и после терапии прокинетином статистически значимых отличий выявлено не было.

Также результатом улучшения скорости эвакуации пищи из желудка в ДПК на фоне терапии итопридом явилось уменьшение медианы суммы баллов GI-симптомов: 11 [6; 16,5] исходно vs. 4 [3; 9] баллов ( $p=0,011$ ), что связано как с уменьшением распространенности, так и выраженности GI-симптомов. Таким

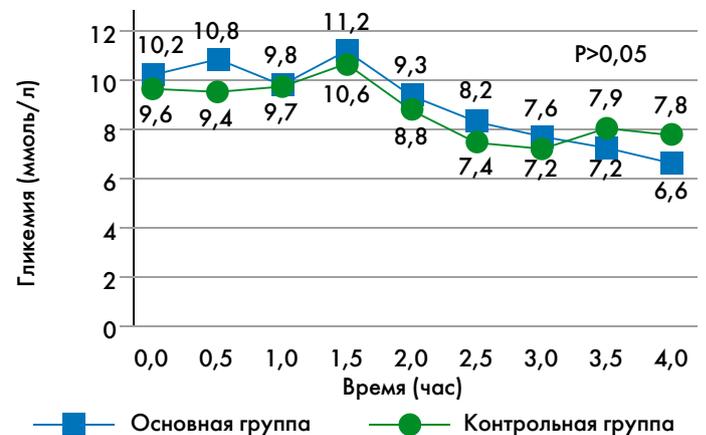


Рис. 4. Уровень постпрандиальной гликемии у пациентов с нарушением МЭФ желудка через 6 недель в основной и контрольной группах (N<sub>1</sub>=17; N<sub>2</sub>=17; Ме, ммоль/л).

Таблица 2

Динамика доз инсулина у пациентов с нарушением МЭФ желудка через 6 недель в основной и контрольной группах (N<sub>1</sub>=17; N<sub>2</sub>=17; Ме [25; 75] ЕД.)

	Основная группа	Контрольная группа	P
Базальный инсулин	20 [14,5; 25]	25 [17; 34]	0,683
Прандиальный инсулин	25 [20; 32,5]	20 [18; 39]	0,839

Таблица 3

Характеристика показателей углеводного обмена у пациентов с СД1 с нарушением МЭФ желудка через 6 недель в основной и контрольной группах

	Основная группа: Итоприд 150 мг/сут (n=17)	Контрольная группа (n=17)	p
T1/2, минуты (Me [25; 75])	53,0 [45,0; 58,6]	81,5 [56,6; 123,3]	0,031
Фруктозамин, мкмоль/л (Me [25; 75])	280 [230; 320]	342 [268; 350]	0,084
Гликемия натощак, ммоль/л (Me [25; 75])	9,6 [6,0; 11,7]	10,2 [5,7; 13,7]	0,756
Пациенты с эпизодами постпрандиальной гипогликемии, n (%)	5 (29,4)	6 (35,3)	0,714

образом, если до начала терапии итопридом половина пациентов основной группы испытывала диспепсию средней степени тяжести, то через 6 нед таких пациентов осталось не более 25%.

В контрольной группе распространенность (рис. 3) и выраженность ГИ-симптомов статистически значимо не изменились: медиана суммы баллов ГИ симптомов 8 [5,5; 14,5] исходно vs. 8 [3,5; 12,5] через 6 нед ( $p=0,552$ ).

#### Динамика показателей углеводного обмена через 6 нед приема итоприда

Состояние углеводного обмена у пациентов обеих групп оценивали, определяя уровень гликемии натощак и постпрандиальную гликемию, а также уровень фруктозамина, который нами был выбран, учитывая длительность исследования. Также оценивалась частота эпизодов гипогликемии во время дыхательного теста.

Препараты и дозы инсулина в течение исследования не изменялись (табл. 3).

При оценке влияния на углеводный обмен улучшения МЭФ желудка у пациентов, получающих терапию итопридом, мы не нашли положительной динамики ни в уровне фруктозамина, ни в уровнях натощак и постпрандиальной гликемии (табл. 4, рис. 4).

Также не было отмечено снижения частоты эпизодов гипогликемии, несмотря на улучшение МЭФ желудка (табл. 44).

Терапия прокинетики остается в настоящее время основой лечения нарушения МЭФ желудка. Следует отметить, что в исследовании Laway В.А. было показано, что при достижении целевых показате-

телей углеводного обмена у пациентов с СД2 возможно и улучшение показателей МЭФ желудка [18]. Такие результаты, вероятнее всего, связаны с преходящим нарушением МЭФ желудка у больных с высокими показателями гликемии. У тех пациентов, у которых уже имеется стойкое нарушение МЭФ желудка на фоне достижения и поддержания целевых показателей гликемии, возможна стабилизация объективных показателей нарушения МЭФ желудка, но не улучшения этих показателей.

#### Выводы

1. У пациентов с СД1 с нарушением МЭФ желудка терапия итопридом в суммарной суточной дозе 150 мг позволяет улучшить скорость эвакуации пищи из желудка в 71% наблюдений по результатам дыхательного теста.
2. Терапия итопридом у пациентов сопровождается улучшением клинической симптоматики, обусловленной нарушением МЭФ желудка.
3. Улучшение эвакуации пищи из желудка при приеме итоприда не приводит к положительной динамике показателей углеводного обмена.

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Финансирование работы осуществлялось за счет личных средств авторского коллектива.

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

#### Список литературы

1. De Block CEM, De Leeuw IH, Pelckmans PA, Callens D, Máday E, Van Gaal LF. Delayed Gastric Emptying and Gastric Autoimmunity in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):912–917. doi: 10.2337/diacare.25.5.912
2. Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of Delayed Gastric Emptying in Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1264–1269. doi: 10.2337/diacare.24.7.1264
3. Punkkinen J, Färkkilä M, Mätzke S, Korppi-Tommola T, Sane T, Piirilä P, et al. Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy. *Diabetic Medicine*. 2008;25(5):570–577. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02428.x
4. Koçkar MC, Kayahan IK, Bavbek N. Diabetic gastroparesis in association with autonomic neuropathy and microvasculopathy. *Acta Med Okayama* 2002;56(5):237–243. PubMed PMID: 12530507. Available from: [http://www.lib.okayama-u.ac.jp/www/acta/pdf/56\\_5\\_237.pdf](http://www.lib.okayama-u.ac.jp/www/acta/pdf/56_5_237.pdf)
5. Sfarti C, Trifan A, Hutanasu C, Cojocariu C, Singearp A, Stanciu C. Prevalence of gastroparesis in type 1 diabetes mellitus and its relationship to dyspeptic symptoms. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19(3):279–284. PubMed PMID: 20922192
6. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association medical position statement: Diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1589–1591. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.054

7. Kong MF, Horowitz M, Jones KL, Wishart JM, Harding PE. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care*. 1999;22(3):503–507. doi: 10.2337/diacare.22.3.503
8. Braden B, Adams S, Duan L, Orth K, Maul F, Lembcke B, et al. The [<sup>13</sup>C]acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology*. 1995;108(4):1048–1055. doi: 10.1016/0016-5085(95)90202-3
9. Ghooos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology*. 1993;104(6):1640–1647. PubMed PMID: 8500721
10. Waseem S. Gastroparesis: Current diagnostic challenges and management considerations. *WJG* 2009;15(1):25–37. doi: 10.3748/wjg.15.25
11. Лейтес ЮГ, Невмержицкий ВИ, Клефтортова ИИ. Моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов пищеварительной системы как проявление автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2009;(2):68–71. [Leytes YG, Nevmerzhitsky VI, Klefortova II. Motor-evacuation disturbance of the upper digestive tract as a manifestation of autonomous neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2009;(2):68–71. ] doi: 10.14341/2072-0351-5402
12. Ивашкин ВТ, Шептулин АА. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. М; 2008. [Ivashkin VT, Sheptulin AA. Metodicheskie rekomendatsii po obsledovaniyu i lecheniyu bol'nykh s narusheniyami dvigatel'noy funktsii zheludka. Moscow; 2008.]
13. Gupta S, Kapoor V, et al. Effect Of Itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers. *JK-Practitioner*. 2005;12(4):207–210. Available from: <http://medind.nic.in/jab/t05/i4/jabt05i4p207.pdf>
14. Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. Helicobacter pylori eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterology*. 2001;96(10):2866–2872. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04240.x
15. Russo A, Stevens JE, Giles N, Krause G, Donovan, D.G. O', Horowitz M, et al. Effect of the motilin agonist KC 11458 on gastric emptying in diabetic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(3):333–338. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02066.x
16. Jones KL, Wishart JM, Berry MK, Abitbol JL, Horowitz M. Effects of fedotozine on gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in diabetic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(7):937–943. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00790.x
17. Гришина ВГ, Невмержицкий ВИ, Свирщевский ЕБ. Под редакцией В.Ю. Баранова. Изотопный тест дыхания. В сб.: «ИЗОТОПЫ. Свойства. Получение. Применение». М: Физматлит; 2005. [Grishina VG, Nevmerzhitskiy VI, Svirshchevskiy EB. Edited by V.Yu. Baranova. Izotopnyy test dykhaniya. In book: «IZOTOPY. Svoystva. Poluchenie. Primenenie». Moscow: Fizmatlit; 2005.]
18. Laway BA, Malik TS, Khan SH, Rather TA. Prevalence of abnormal gastric emptying in asymptomatic women with newly detected diabetes and its reversibility after glyce-mic control – A prospective case control study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2013;27(1):78–81. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.08.001

**Буденная Ирина Юрьевна**

аспирант кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

**Email: irina-budennaia@yandex.ru**

**Глинкина Ирина Владимировна**

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

**Зилов Алексей Вадимович**

к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

**Махов Валерий Михайлович**

д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

**Мельниченко Галина Афанасьевна**

академик РАН, профессор кафедры эндокринологии, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

# Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов и маркеры апоптоза при сахарном диабете 1 типа у детей

Барычева Л.Ю., Эрдни-Горяева Н.А., Александрович Г.А.

ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь  
(ректор – д.м.н., проф. В.Н. Муравьева)

*В последние годы доказано, что полиморфноядерные лейкоциты играют важную роль в развитии сахарного диабета (СД). Дисфункция нейтрофилов способствует повреждению ткани поджелудочной железы, а также повышенной восприимчивости к инфекции при СД 1 типа (СД1).*

**Цель.** Изучение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ) при СД1 у детей.

**Материалы и методы.** Обследовано 25 детей в возрасте от 7 до 15 лет. Для оценки программируемой клеточной гибели выявляли количество НГ, экспрессирующих маркеры апоптоза (CD95, CD95L, Bcl2). Функциональную активность НГ определяли по показателям фагоцитоза, уровню миелопероксидазы, лизосомальных катионных белков, активных радикалов кислорода.

**Результаты.** Установлено снижение бактерицидной активности НГ с дефицитом поглощения, секреции активных радикалов кислорода, функционального резерва. Показано увеличение готовности к апоптозу, что сопровождалось повышением экспрессии CD95, снижением – Bcl2. Выявлено увеличение цитотоксического потенциала нейтрофилов в виде повышения уровня миелопероксидазы и лизосомальных катионных белков.

**Заключение.** Увеличение апоптотического потенциала НГ на фоне функционально-метаболических изменений может являться отражением их активного вовлечения в иммунопатогенез заболевания.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; нейтрофилы; фагоцитоз; миелопероксидаза; лизосомальные катионные белки; оксидантная активность; апоптоз

## Neutrophil granulocyte functional status and expression of apoptosis markers in children with type 1 diabetes

Barycheva L.Yu., Erdni-Goryaeva N.E., Aleksandrovich G.A.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

*In recent years, polymorphonuclear leukocytes have been proven to play an important role in the development of diabetes mellitus (DM). Neutrophil dysfunction contributes to pancreatic tissue damage as well as an increased susceptibility to infection in type 1 DM (T1DM) patients.*

**Objective.** The objective of this study was to investigate the functional activity of neutrophil granulocytes (NGs) in children with T1DM.

**Materials and methods.** This study involved 25 children aged 7–15 years. To evaluate programmed cell death, the number of NGs expressing apoptosis markers (CD95, CD95L and BCL2) was determined. The functional activity of NGs was determined in terms of phagocytosis and the levels of myeloperoxidase, lysosomal cationic proteins and active oxygen radicals.

**Results.** A reduction in the bactericidal activity of NGs with deficiencies in phagocytosis, secretion of active oxygen radicals and functional reserve was found. An increase in the apoptotic potential of NGs was demonstrated, which was accompanied by an increase in CD95 expression and a decrease in BCL2 expression. An increase in the cytotoxic potential of neutrophils in the form of enhanced levels of myeloperoxidase and lysosomal cationic proteins was revealed.

**Conclusions.** Therefore, an increase in the apoptotic potential of NGs associated with functional and metabolic changes may reflect the active involvement of NGs in the immunopathogenesis of T1DM.

**Keywords:** diabetes mellitus; neutrophils; phagocytosis; myeloperoxidase; lysosomal cationic proteins; oxidase activity; apoptosis

DOI: 10.14341/DM2014377-82

**В** последние годы установлено, что нейтрофильные гранулоциты (НГ) играют важную роль в развитии сахарного диабета (СД) [1, 2, 3]. Доказано участие нейтрофилов в разрушении  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (ПЖ), патогенезе микроваску-

лярных повреждений [4]. Зарегистрировано снижение числа периферических полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), предшествующее дебюту заболевания и сопровождающее развитие СД 1 типа (СД1), что может быть связано с их аккумуляцией в экзокринной части ПЖ [3].

Установлено, что на ранних этапах развития инсулитов происходит направленная миграция в ПЖ лейкоцитарных клеток, способных к локальной секреции провоспалительных цитокинов, а также цитотоксических ферментов, активных форм кислорода, инициирующих апоптоз и некроз  $\beta$ -клеток [5]. При этом гипергликемия считается одним из факторов, повышающих деструктивный потенциал НГ [6]. Показана роль полиморфноядерных лейкоцитов в развитии диабетической ангиопатии, ретинопатии [7, 8]. Получены данные об участии нейтрофилов в патогенезе диабетической нефропатии. Установлено, что тубулярные и мезенхимальные клетки почек при диабете продуцируют большое количество хемокинов, потенцирующих приток лейкоцитов и их адгезию с последующим синтезом провоспалительных цитокинов, склерозом гломерул и фиброзом интерстициальной ткани [9].

У больных СД1 выявляются дефектный хемотаксис, низкая бактерицидная активность нейтрофилов, аномальная продукция супероксида, лейкотриенов, секреция лизосомальных ферментов, а также изменение базального уровня внутриклеточного кальция [10, 11].

Очень мало известно об апоптозе ПМЯЛ при СД1. Ранние исследования выявили увеличение скорости апоптоза нейтрофилов [12] и были сосредоточены на неспособности отложить апоптоз этих клеток у больных СД1 при стимуляции липополисахаридом [12, 13]. Высказывалось мнение о том, что гипергликемия увеличивает апоптоз НГ [1]. В последующем было показано снижение апоптоза ПМЯЛ в клинических и экспериментальных исследованиях, что, вероятно, способствовало накоплению нейтрофилов в воспалительном экссудате и повреждению тканей, а также предрасполагало к тяжелым стафилококковым инфекциям при СД1 [1, 2].

НГ являются основными клетками врожденного иммунитета. Изменение их структурно-метаболического статуса является основой низкой резистентности больных СД, их подверженности инфекционным заболеваниям [2, 3, 14]. Частой причиной обращения за медицинской помощью становятся инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей, мочевого и желудочно-кишечного трактов, инфекции кожи и мягких тканей [14].

Несмотря на очевидную значимость проблемы, роль ПМЯЛ в развитии СД1 у детей окончательно не установлена. Дискутируется участие НГ в возникновении и развитии заболевания. Имеющиеся в литературе данные демонстрируют нарушение клеточной функции нейтрофилов как в сторону активации, так и в сторону ингибирования. Дальнейшее изучение маркеров апоптоза нейтрофилов крови и их функционального состояния имеет большое клиническое значение, поскольку их нарушение способствует повреждению ткани ПЖ, а также повышенной восприимчивости к инфекции при СД1.

## Цель

Цель исследования состояла в изучении функциональной активности и маркеров апоптоза НГ при СД1 у детей.

## Материалы и методы

Обследовано 25 детей с СД1 в возрасте 7–15 лет (табл. 1). Пациенты были разделены на группы в зависимости от длительности заболевания. В группу I вошли 12 детей с длительностью заболевания менее 3 лет. Средний возраст пациентов составил  $9,7 \pm 0,42$  лет, средняя длительность заболевания –  $1,7 \pm 0,49$  лет. В группу II включены 13 детей с длительностью СД1 более 3 лет. Средний возраст детей составил  $13,3 \pm 0,99$  лет, средняя длительность заболевания –  $7,1 \pm 0,88$  лет. Показатели гликированного гемоглобина в группе I достигали  $11,3 \pm 0,90\%$ , в группе II –  $10,0 \pm 0,71\%$ .

Контрольную группу составили 15 здоровых детей в возрасте 7–15 лет.

Всеми пациентами и их родителями были подписаны информированные согласия на участие в исследовании.

Для оценки программируемой клеточной гибели выявляли количество НГ, экспрессирующих маркеры апоптоза. Нейтрофилы выделяли на двойном градиенте плотности Ficoll-Paque и фиколл-урографин (GE Healthcare, Швеция). Суспензию клеток трижды отмывали в среде RPMI-1640 («Вектор-Бест», Россия). В культурах нейтрофилов оценивали количество клеток, экспрессирующих рецепторы CD95, CD95L, Vcl2 методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (Invitrogen, США).

Фагоцитарный индекс определяли по способности НГ поглощать частицы меламинаформальдегидных латексов. Уровень кислородзависимой бактерицидности НГ оценивали в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) по числу клеток, содержащих фармазан (*фармазанположительные клетки*). Содержание лизосомальных катионных белков (ЛКБ) определяли методом Шубича М.Г., уровень миелопероксидазы (МП) – методом Грэхема–Кнолля. Рассчитывали средний цитохимический коэффициент по принципу Астальди.

Оценку сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний проводили на основании клинического обследования в специализированном отделении и анализа амбулаторных карт из детской поликлиники, принимая во внимание результаты диспансерного наблюдения у педиатра, отоларинголога, дерматолога.

Для статистического анализа данных использовали пакет программ Primer of Biostat 4,0, Attestat 10.5.1. Для оценки межгрупповых различий применяли дисперсионный анализ повторных изме-

Таблица 1

Характеристика клинических групп		
Показатель	I группа (n=12)	II группа (n=13)
Средний возраст, лет	$9,7 \pm 0,42$	$13,3 \pm 0,99$
Средняя длительность заболевания, лет	$1,7 \pm 0,49^*$	$7,1 \pm 0,88$
HbA <sub>1c</sub> %	$11,3 \pm 0,90$	$10,0 \pm 0,71$

\*  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с группой II (критерий Ньюмена–Кейлса, критерий Данна)

Таблица 2

## Показатели функциональной активности НГ у детей с СД1

Показатели	Длительность СД1 менее 3 лет (I)	Длительность СД1 более 3 лет (II)	Контрольная группа
Фагоцитоз, %	82,6±2,33	72,9±2,35* **	81,0±1,65
КБ (СЦК), усл. ед.	1,8±0,04*	1<7±0<05*	1<4±0<03
МП (СЦК), усл. ед.	2,5±0,03*	2<7±0<07* **	2<1±0<02
НСТ, %	3,0±0,41*	3<6±0<58*	7<7±0<7
ИС НСТ, усл. ед.	2,5±0,37	1<7±0<36* **	2<6±0<05

КБ – катионные белки, МП – миелопероксидаза, НСТ – фармазанположительные клетки, ИС НСТ – индекс стимуляции в НСТ-тесте; \* $p<0,05$  – достоверность различий по сравнению с контрольной группой, \*\* $p<0,05$  – достоверность различий по сравнению с группой I (критерий Ньюмена–Кейлса, критерий Данна).

Таблица 3

## Показатели апоптоза НГ у детей с СД1

Показатели	Длительность СД1 менее 3 лет (I)	Длительность СД1 более 3 лет (II)	Контрольная группа
CD95, %	77,6 (71,15–83,99)*	87,93 (84,24–91,63)* **	58,43 (54,95–1,90)
CD95L, %	9,5 (8,14–10,92)*	12,1 (10,22–13,96)* **	7,3 (6,46–8,09)
Bcl2, %	3,99 (2,9–5,08)	2,78 (2,36–3,19)*	5,38 (4,21–6,55)

CD95 – рецептор, опосредующий апоптоз, CD95L – лиганд CD95 рецептора, Bcl2 – рецептор резистентности к апоптозу; \* $p<0,05$  – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* $p<0,05$  – достоверность различий по сравнению с группой I (критерий Ньюмена–Кейлса, критерий Данна).

рений с вычислением критериев Ньюмена–Кейлса, Данна. Анализ качественных признаков выполнялся с использованием критерия  $\chi^2$ . Количественные значения с нормальным распределением были представлены как среднее±стандартная ошибка средней ( $X\pm s_x$ ); признаки, характеризующиеся ненормальным распределением – в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха (Me (Q1-Q)). Достоверными считали различия при  $p<0,05$ .

## Результаты

При изучении функциональной активности ПМЯЛ установлено снижение уровня фагоцитоза у детей с длительностью заболевания более 3 лет (72,9±2,35,  $p<0,05$ ). У пациентов с длительностью СД1 менее 3 лет показатели фагоцитоза не отличались от контрольной группы (табл. 2).

Показатели оксидантной активности НГ по данным спонтанного НСТ-теста достоверно уменьшались по сравнению с контрольной группой, уровень функционального резерва (ИС НСТ) был снижен у детей с длительностью заболевания более 3 лет.

При сравнительной характеристике показателей функциональной активности НГ в группе детей, страдающих СД1 более 3 лет, установлены более низкие показатели фагоцитоза ( $p<0,05$ ) и ИС НСТ-теста ( $p<0,05$ ) (табл. 2) по сравнению с детьми, болеющими менее 3 лет.

У пациентов обеих групп выявлено увеличение цитоэнзимохимических показателей – уровня МП и лизосомальных катионных белков по сравнению с контрольной группой (с более высокими значениями МП у детей с длительностью заболевания более 3 лет).

При исследовании маркеров апоптоза установлено увеличение экспрессии проапоптотических маркеров

CD95, снижение антиапоптотических – Bcl2 (табл. 3). Максимальные показатели CD95 зарегистрированы у детей с длительностью заболевания более 3 лет.

Установлено увеличение процента ПМЯЛ, имеющих на своей поверхности CD95L. Наиболее высокие показатели выявлены у детей с длительностью заболевания более 3 лет.

Развитие сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний отмечено у 72% включенных в исследование детей, что превышало аналогичные показатели в контрольной группе (20%),  $p<0,05$ .

Частые респираторные инфекции регистрировались у детей обеих групп (табл. 4). Хронический тонзиллит диагностировался у 33,4% в группе I и у 30,8% в группе II. Хронический гайморит встречался только в группе II (23,1%).

Инфекции мочевыводящих путей верифицировались в единичных случаях. Цистит был выявлен в 8,3% в группе I и в 7,7% в группе II. Хронический пиелонефрит был диагностирован только в группе II (15,4%).

Заболевания кожи встречались у 16,7% детей в группе I и у 41,7% – в группе II. В структуре патологии имели место стрептодермии – у 16,7% детей в группе I и у 15,4% в группе II, рецидивирующий герпес в группе II – 23,1%, аллергический дерматит – у 8,3% и 23,1% соответственно.

В единичных случаях у детей группы I (8,3%) отмечался кандидоз слизистой полости рта. У школьников длительностью СД1 более 3 лет наблюдались повторные эпизоды стоматита (23,1%).

При сравнительной характеристике частоты инфекционно-воспалительных заболеваний в зависимости от длительности заболевания более высокие показатели отмечались у детей II группы. Однако достоверных межгрупповых различий получено не было, что, вероятно, связано с небольшим объемом выборки.

Таблица 4

Сопутствующие заболевания у школьников с СД1 в зависимости от длительности заболевания

Уровень поражения	Патология	% (кол-во детей)		
		I группа (n=12)	II группа (n=13)	Контрольная группа (n=15)
Инфекции верхних дыхательных путей	Частые ОРВИ	58,3 (7)	53,8 (7)	20,0 (3)
	Рецидивирующий бронхит	16,7 (2)	23,1 (3)	-
Инфекции ЛОР-органов	Хронический тонзиллит	33,4 (4)	30,8 (4)	13,3 (2)
	Хронический гайморит	-	23,1 (3)	-
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	Аллергический дерматит	8,3 (1)	23,1 (3)	-
	Пиодермия	16,7 (2)	15,4 (2)	-
	Кожно-слизистый герпес	-	23,1 (3)	6,7 (1)
	Хронический пиелонефрит	-	15,4 (2)	-
	Цистит	8,3 (1)	7,7 (1)	-
	Лямблиоз кишечника	8,3 (1)	-	-
Инфекции мочевых путей	Функциональная диспепсия	16,7 (2)	15,4 (2)	6,7 (1)
	Кандидоз слизистых рта	16,7 (2)	15,4 (2)	-
	Стоматит	-	23,1 (3)	-

### Обсуждение

Известно, что структурно-метаболический статус ПМЯЛ неразрывно связан с выполнением их физиологических задач и складывается из активации, адгезии, хемотаксиса клеток, поглощения антигена, его киллинга и расщепления. Нами установлено снижение количества фагоцитирующих клеток у детей с длительностью заболевания более 3 лет, что согласуется с результатами большинства исследований, посвященных фагоцитарной активности при СД1 [2, 10, 11].

Известно, что нарушению поглотительной и хемотаксической функции ПМЯЛ при СД могут способствовать гипергликемия и гиперкетонемия, под действием которых нейтрофилы приобретают сферическую форму и в значительной мере теряют способность образовывать псевдоподии. В результате снижаются адгезивные и эмиграционные свойства НГ, затрудняется поглощение, кэпинг [4].

В работе показано уменьшение показателей спонтанного и стимулированного НСТ-теста у детей с СД1, что может быть связано с нарушением процесса дегрануляции – слияния специфических и азурофильных гранул ПМЯЛ с их фагосомами. Известно, что дегрануляция – энергозатратный процесс. В экспериментальных условиях выявлено, что при СД в ПМЯЛ значительно сокращаются запасы гликогена, тормозится его синтез, снижается активность ключевых ферментов анаэробного окисления глюкозы и пентозного цикла, что приводит к уменьшению внутриклеточных запасов АТФ [15].

При сравнительной характеристике показателей функциональной активности НГ в группе детей, страдающих СД1 более 3 лет, были установлены более низкие показатели фагоцитоза и НСТ-теста по сравнению с детьми, болеющими менее 3 лет, что, вероятно, связано с длительностью заболевания и функциональным истощением НГ [16].

У пациентов обеих групп выявлено увеличение цитоэнзимохимических показателей – уровня МП и лизосомальных катионных белков по сравнению с контрольной

группой с более высокими значениями МП у детей с длительностью заболевания более 3 лет. Полученные нами данные, вероятно, могут свидетельствовать об увеличении биоагрессивного потенциала нейтрофилов периферической крови у детей с СД1 вследствие увеличения продукции НОС1 и катионных белков. Известно, что наиболее цитотоксичными продуктами миелопероксидазной системы являются гипохлорная кислота и гипохлорит-анион, которым принадлежит роль основных повреждающих агентов в биологических системах [17].

Нами установлено, что течение СД у детей сопровождается увеличением процента нейтрофилов, экспрессирующих маркеры апоптоза (CD95), и уменьшением доли клеток, имеющих на своей поверхности антиапоптотические белки. Наиболее выраженная активация апоптоза отмечена в группе детей с длительностью заболевания более 3 лет.

По данным литературы, интенсивность апоптоза нейтрофилов при СД может быть как низкой [18, 19], так и высокой [12, 13, 20]. Установлено, что ПМЯЛ больных СД не демонстрируют замедление апоптоза, индуцированное бактериями и липополисахаридом [13]. Существует мнение, что нарушение утилизации глюкозы и глутамина может быть фактором, предрасполагающим к повышенному апоптозу ПМЯЛ [2].

Однако в литературе имеются сведения и о снижении скорости апоптоза НГ при СД, что, вероятно, инициирует процессы хронического воспаления с повреждением ткани ПЖ [18, 19].

В исследовании выявлено увеличение процента клеток, имеющих на своей поверхности CD95L, что может способствовать усилению процессов запрограммированной клеточной гибели в островковых β-клетках ПЖ, инфицированных лейкоцитарными клетками. Наиболее высокие показатели отмечены у детей с длительностью заболевания более 3 лет.

Таким образом, увеличение апоптотического потенциала НГ на фоне функционально-метаболических изменений является отражением активного вовлечения НГ в иммунопатогенез заболевания.

Установлено, что гиперэкспрессия отдельных факторов биоцидности ПМЯЛ в виде увеличения МП и ЛКБ сопровождается усилением их апоптоза, что может быть связано с изменением метаболизма глутамина в НГ при развитии и прогрессировании СД.

Вместе с тем установлено снижение бактерицидной активности нейтрофилов с дефицитом поглощения, секреции активных радикалов кислорода, функционального резерва. Степень функциональной недостаточности зависит от длительности заболевания и увеличивается у детей, болеющих СД1 более 3 лет.

Известно, что ПМЯЛ являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом и выполняют главенствующую роль в антибактериальной защите. Нарушение их функциональной компетенции у детей с СД1 становится одним из факторов, предрасполагающих к развитию инфекционных заболеваний. У детей, страдающих СД1, отмечена повышенная чувствительность к инфекционным заболеваниям, что согласуется с данными зарубежных исследователей [2, 3, 14].

## Выводы

1. НГ при СД у детей характеризуются высокой готовностью к апоптозу, низкой бактерицидной активно-

стью с дефицитом фагоцитоза, продукции активных радикалов кислорода, функционального резерва.

2. Увеличение экспрессии CD95L на НГ при СД1 может способствовать усилению процессов запрограммированной гибели  $\beta$ -клеток в островках ПЖ, инфильтрированных иммунокомпетентными клетками.
3. Признаки антигенной стимуляции ПМЯЛ и увеличения их цитотоксического потенциала при СД1 выявляются в виде активации метаболической активности с повышением уровня МП и лизосомальных катионных белков.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

*Работа выполнена в рамках федеральной целевой научной программы. Номер государственной регистрации 01200954364.*

*Выполнение настоящего исследования одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (ул. Мира, 310). Протокол №16 от 14 мая 2012 г.*

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.*

## Список литературы

1. Alba-Loureiro TC, Hirabara SM, Mendonça JR, Curi R, Pithon-Curi TC. Diabetes causes marked changes in function and metabolism of rat neutrophils. *Journal of Endocrinology* 2006;188(2):295–303. doi: 10.1677/joe.1.06438
2. Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO, Cerchiario GA, Scavone C, Curi R, et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res* 2007;40(8):1037–1044. doi: 10.1590/S0100-879X2006005000143
3. Valle A, Giamporcaro GM, Scavini M, Stabilini A, Grogan P, Bianconi E, et al. Reduction of Circulating Neutrophils Precedes and Accompanies Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2013;62(6):2072–2077. doi: 10.2337/db12-1345
4. Tong PC, Lee KF, So WY, Ng MH, Chan WB, Lo MK, et al. White Blood Cell Count Is Associated With Macro- and Microvascular Complications in Chinese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):216–222. doi: 10.2337/diacare.27.1.216
5. Lo H, Lin S, Wang Y. The relationship among serum cytokines, chemokine, nitric oxide, and leptin in children with type 1 diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry* 2004;37(8):666–672. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.02.002
6. Karima M, Kantarci A, Ohira T, Hasturk H, Jones VL, Nam B, et al. Enhanced superoxide release and elevated protein kinase C activity in neutrophils from diabetic patients: association with periodontitis. *Journal of Leukocyte Biology* 2005;78(4):862–870. doi: 10.1189/jlb.1004583
7. Балаболкин МИ, Клебанова ЕА, Креминская ВМ. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 1999;(1):2–8. [Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. Patogenez angiopatij pri sakharnom diabete. *Diabetes mellitus*. 1999;(1):2–8.] doi: 10.14341/2072-0351-5725
8. Hayasaka S, Zhang X, Cui H, Yanagisawa S, Chi Z, Hayasaka Y, et al. Chemokines and Sho (Zheng in Chinese) of Chinese-Korean-Japanese medicine in patients with diabetic vitreoretinopathy. *Am. J. Chin. Med.* 2006;34(04):537–543. doi: 10.1142/S0192415X06004077
9. Morii T, Fujita H, Narita T, Shimotomai T, Fujishima H, Yoshioka N, et al. Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy. *J. Diabetes Complications* 2003;17(1):11–15. doi: 10.1016/S1056-8727(02)00176-9
10. Nabi AHMN, Islam LN, Rahman MM, Biswas KB. Polymorphonuclear Neutrophil Dysfunctions Streptozotocin-induced Type 1 Diabetic Rats. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 2005;38(6):661–667. PubMed PMID: 16336780
11. Kannan Y, Tokunaga M, Moriyama M, Kinoshita H, Nakamura Y. Diabetic neutrophil dysfunction and troglitazone. *Clin Exp Immunol* 2004;137(2):263–271. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02532.x
12. Chanchamroen S, Kewcharoenwong C, Susaengrat W, Ato M, Lertmemongkolchai G. Human polymorphonuclear neutrophil responses to *Burkholderia pseudomallei* in healthy and diabetic subjects. *Infect Immun* 2008;77(1):456–463. doi: 10.1128/IAI.00503-08
13. Tennenberg SD. Absence of Lipopolysaccharide-Induced Inhibition of Neutrophil Apoptosis in Patients With Diabetes. *Arch Surg* 1999;134(11):1229–1233. doi: 10.1001/archsurg.134.11.1229
14. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Cresio Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16 Suppl 1(11):27. doi: 10.4103/2230-8210.94253

15. Walrand S, Guillet C, Boirie Y, Vasson M. In vivo evidences that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. *Journal of Leukocyte Biology* 2004;76(6):1104–1110. doi: 10.1189/jlb.0104050
16. Kaczmarek M, Lewandowicz-Uszyńska A, Iwanicka Z, Jankowski A. Whole blood neutrophil chemiluminescence in children with diabetes depending on their clinical condition. *Centr Eur J Immunol* 2012;4(4):345–349. doi: 10.5114/cej.2012.32723
17. Ziegler D, Sohr CG, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic poly-neuropathy and autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2004;27(9):2178–2183. doi: 10.2337/diacare.27.9.2178
18. Seo KH, Na JO, Moon SH, Uh ST, Kim YH, Park CS. Neutrophil Apoptosis and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Release by LPS in Diabetics. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2004; 57 (3): 250–256. Available from: [http://www.e-trd.org/abstract/view\\_article.php?year=2008&no=707&page\\_list=abslist](http://www.e-trd.org/abstract/view_article.php?year=2008&no=707&page_list=abslist)
19. Zhang B, Hirahashi J, Cullere X, Mayadas TN. Elucidation of Molecular Events Leading to Neutrophil Apoptosis following Phagocytosis: cross-talk between caspase 8, reactive oxygen species, and MAPK/ERK activation. *Journal of Biological Chemistry* 2003;278(31):28443–28454. doi: 10.1074/jbc.M210727200
20. Glowacka E, Banasik M, Lewkowicz P, Tchorzewski H. The effect of LPS on neutrophils from patients with high risk of type 1 diabetes mellitus in relation to IL-8, IL-10 and IL-12 production and apoptosis in vitro. *Scand J Immunol* 2002;55(2):210–217. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01046.x

**Барычева Людмила Юрьевна**

д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Российская Федерация  
**E-mail: for\_ludmila@inbox.ru**

## Эрди-Горяева Наталья Эдуардовна

врач-эндокринолог Ставропольского краевого клинического диагностического центра, соискатель кафедры детских инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Российская Федерация

## Александрович Галина Алексеевна

к.м.н., доцент, заслуженный врач России, зав. кафедрой эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Российская Федерация

# Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных (проспективное 16-летнее наблюдение). Акцент на будущее

Титович Е.В.<sup>1</sup>, Кураева Т.Л.<sup>1,2</sup>, Иванова О.Н.<sup>1</sup>, Степанова С.М.<sup>1</sup>, Петеркова В.А.<sup>1,2</sup>, Дедов И.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва  
(ректор – член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

В течение 40 лет, с тех пор как была доказана аутоиммунная природа заболевания, продолжают исследования по совершенствованию методов прогнозирования и разработки эффективных и безопасных методов профилактики сахарного диабета 1 типа (СД1).

**Цель.** Проспективное наблюдение и прогнозирование развития СД1 в семьях больных.

**Материалы и методы.** В 224 конкордантных/дискордантных семьях больных СД1 у здоровых сибсов проведено исследование предрасполагающих и протективных гаплотипов (HLA-DRB1, DQ-генов) в комбинации с иммунологическими маркерами (ICA, IAA, GADA).

**Результаты.** При анализе распространенности HLA-генотипов у пациентов с СД1 выявлено, что гаплотипы высокого риска в составе генотипа DQ2 и/или DQ8 в сочетании с другими встречались в 78% случаев; из них генотипы DQ2/DQ8, DQ2/DQ2, DQ8/DQ8 – в 35%; DQ2/X\* и DQ8/X\* – в 43%; а генотип низкого риска X\*/X\* – в 22% случаях. При анализе встречаемости у больных СД1 HLA-генотипов отмечено, что генотипы высокого риска (DQ2/DQ8) достоверно чаще встречались у детей, заболевших до 5-летнего возраста, – 33%, по сравнению с детьми, у которых СД1 манифестировал старше 10 лет – 23% ( $p=0,05$ ). За 16-летний период проспективного наблюдения ядерных семей манифестация заболевания произошла у 8,4% сибсов. При анализе частоты встречаемости аутоантител (а/т) получено, что а/т достоверно чаще определялись у заболевших до манифестации заболевания, чем у больных СД1 в начальном периоде и у здоровых сибсов (сибсы, не развившие заболевание в течение всего периода наблюдения): 90%, 48,6% и 31% соответственно.

**Заключение.** За 16-летний период проспективного наблюдения за ядерными семьями манифестация заболевания произошла у 8,4% родственников 1-й степени родства (брат/или сестра больного СД1), что превышает рассчитанный эмпирически 20 лет назад риск для сибсов – 6,4%. 90% заболевших сибсов являлись носителями гаплотипов высокого риска (DQ2 и/или DQ8) и иммунологических нарушений (персистенция положительных аутоантител), что подтверждает их высокую прогностическую значимость.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа; генетическая предрасположенность; HLA-гаплотипы; генотипы; аутоантитела к  $\beta$ -клеткам

## The Prediction of Type 1 Diabetes in discordant and concordant families: 16 years of follow-up. Focus on the future

Titovich E.V.<sup>1</sup>, Kuraeva T.L.<sup>1,2</sup>, Ivanova O.N.<sup>1</sup>, Stepanova S.M.<sup>1</sup>, Peterkova V.A.<sup>1,2</sup>, Dedov I.I.<sup>1</sup>

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

For 40 years, research continues to improve the forecasting methods and the development of effective and safe methods of preventing type 1 diabetes mellitus (T1DM).

**Aim.** Prediction of the early preclinical stage of T1DM.

**Materials and methods.** We studied the predisposing and protective haplotypes (HLA-DRB1, gene DQ) together with immunological markers (ICA, GADA, IAA) in 224 discordant/concordant families.

**Results.** At the Endocrinology Research Centre, population and family risks of the development of T1DM in Russia were calculated on the basis of population genetic approaches. The analysis of the prevalence of HLA genotypes among T1DM patients revealed that the high-risk haplotypes in the structure of genotype(s) DQ2 and/or DQ8 in combination with the others were 78%: of these genotypes DQ2/DQ8, DQ2/DQ2, and DQ8/DQ8 accounted for 35%; DQ2/X\* and DQ8/X\* accounted for 43%; and the low-risk genotype X\*/X\* accounted for 22%. The genotype X/X consisted of weaker predisposing haplotypes that were specific to the Russian population in combination with neutral haplotypes or those consisting of neutral haplotypes only. The analysis of patients with T1DM genotypes revealed that high-risk genotypes (DQ2/DQ8) were more common in ill children up to the age of 5 (33% of cases) than in T1DM children over 10 years (23%) ( $p=0.05$ ). Conversely, the low-risk genotypes were significantly less likely to be found in children with

manifestations of diabetes up to 5 years than in sick people over 10 years [5% and 13%, respectively ( $p < 0.05$ )]. This is consistent with hereditary load of diabetes manifestations in young children and with the earlier data. The 16-year prospective surveillance showed that the manifestation of the disease occurred in 8.4% of siblings. The analysis of the frequency of autoantibodies revealed that autoantibodies were identified the most reliably prior to the manifestation of the disease compared with T1DM patients in the initial period and healthy siblings (eldest siblings without the disease during the whole monitoring period): 90%, 48.6% and 31%, respectively,  $p < 0.05$ .

**Conclusion.** The 16-year prospective surveillance in families with T1DM showed that the frequency of recurring diabetes cases was 8.4%, which exceeds the siblings' rate of risk of 6.4% that had been empirically calculated 20 years ago. This may be due to an increase in the incidence of T1D in the population and different methodological approaches (one-time screening versus long-term monitoring).

**Keywords:** type 1 diabetes; genetic susceptibility; HLA-haplotypes; genotypes; phenotypes; autoantibodies to beta-cells

DOI: 10.14341/DM2014383-89

Заболеемость сахарным диабетом 1 типа (СД1) увеличивается во многих странах мира: так, за последние 40 лет ежегодный прирост в мире – 3–5%, в Российской Федерации – 2,8%. По данным Государственного регистра больных СД, на 01.01.2013 г. в России по обращаемости зарегистрировано 19 548 детей и 9942 подростка с СД1, по оценке IDF (International Diabetes Federation) заболеваемость за 2013 г. составила 12,1 случаев на 100 тыс. детского населения [1, 2]. Обращает на себя внимание не только увеличение заболеваемости, но и «омоложение» СД. В последние 10 лет (2001–2011 гг.) максимальный прирост заболеваемости отмечался в младшей и средней возрастных группах: 0–4 года – 8,15% и 5–9 лет – 10,3% по сравнению с группой подростков: 10–14 лет – 4,7% (Ширяева Т.Ю., 2013). По данным зарубежных авторов, именно в младшей возрастной группе прогнозируется увеличение заболеваемости в 2 раза к 2020 г. в Европе [3, 4]. В связи с таким ростом заболеваемости проблема прогнозирования, профилактики СД1 не теряет своей актуальности и в настоящее время.

Кроме того, на протяжении ряда лет известная схема патогенеза развития СД1 Джорджа Айзенбарта

постоянно дополняется новыми данными (рис. 1). Известно, что примерно до 50–60% случаев СД1 обусловлено генами HLA-2 класса; другие 40% – связаны с другими генами (инсулина, гены CTLA-4, PTPN-22 и т.д.), выполняющими различные роли в координации иммунного ответа. Генетические факторы участвуют в развитии СД1 не только в процессе аутоиммунной индукции, а весь период до возникновения заболевания. При этом происходит взаимное влияние предрасполагающих и резистентных генов к развитию СД1. Факторы окружающей среды оказывают свое действие от самого рождения до начала заболевания. И не один фактор, важно количественное и качественное воздействие ряда факторов внешней среды. Разрушение β-клеток происходит волнообразно и зависит от активности инсулита и способности β-клеток к регенерации [5].

Есть предположение, что нарастающая заболеваемость СД1, наблюдающаяся в последние десятилетия, может быть обусловлена неблагоприятным «прессингом» факторов окружающей среды и возможным изменением с течением времени вклада генетических факторов в развитие СД1.

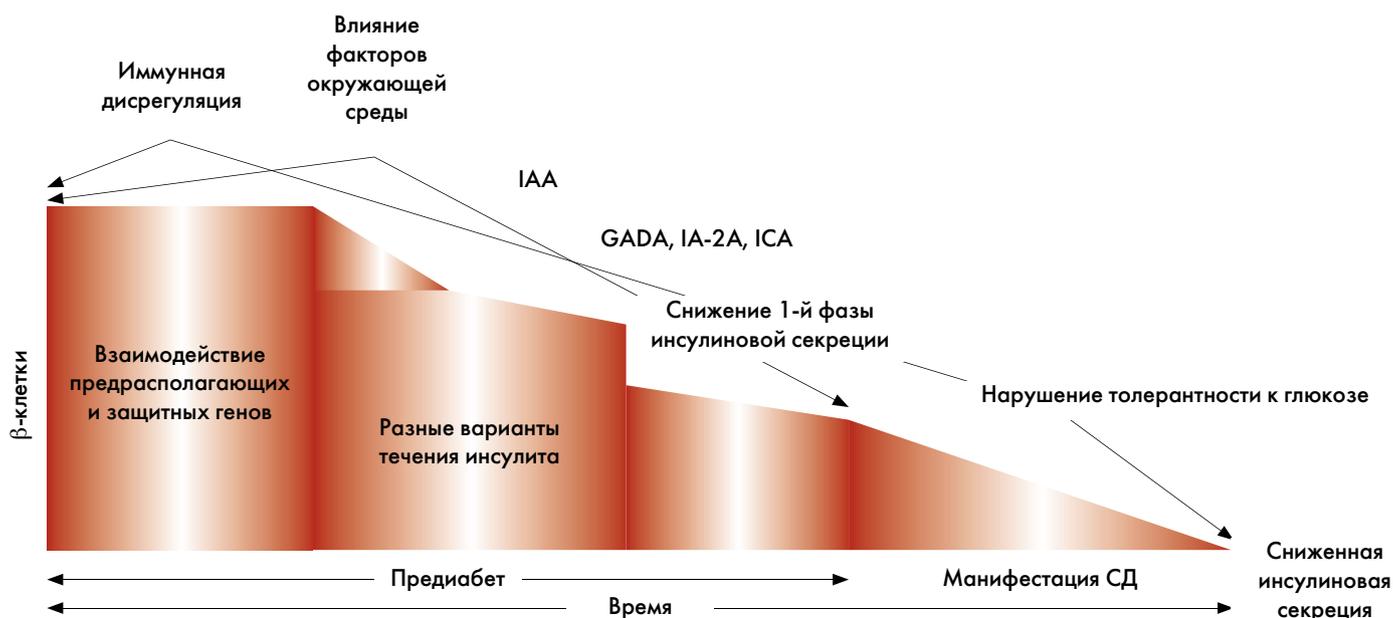


Рис. 1. Модель патогенеза развития СД1.

## Цель

Перспективное наблюдение и прогнозирование развития СД1 в семьях больных.

## Материалы и методы

В 224 конкордантных/дискордантных семьях больных СД1 у здоровых сибсов (брат/сестра больного СД1; N=223; средний возраст  $10,9 \pm 5,9$  лет) проведено исследование предрасполагающих и протективных гаплотипов (*HLA-DRB1*, *DQ*-генов) в комбинации с иммунологическими маркерами (ICA – аутоантитела (а/т) к цитоплазматическим структурам  $\beta$ -клеток, IAA – а/т к инсулину, GADA – а/т к глутаматдекарбоксилазе). Молекулярно-генетические исследования (изучение *HLA-DRB1*, *DQ*-генов) проведены у 649 больных СД1 случайной выборки (средний возраст  $7,8 \pm 6,2$  лет), проживающих в Российской Федерации. Контрольная группа составила 300 здоровых лиц, проживающих в Москве и Московской области и не имеющих отягощенного анамнеза по СД1 и другим аутоиммунным заболеваниям. Выборки были этнически однородны, составлены из русских (на основании паспортных данных), которые не являлись родственниками.

Все пациенты давали информированное согласие на проведение обследования в рамках стационарного обследования.

*HLA*-генотипирование проводили в лаборатории иммунологии и генетики (заведующая – к.м.н. О.Н. Иванова) методом мультипраймерной аллель-специфической полимеразной цепной реакции (тест-наборы ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Россия). Иммунологическое исследование (определение ICA, GADA, IAA в сыворотке крови) осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Isletest-ICA, GADA, IAA (Biomerica, Германия).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ StatSoft, Inc. (2001), STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com; Microsoft Office Excel-2003. Статистический анализ распределения частот и генотипов – с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса на непрерывность использовали для оценки достоверности различий (p) в распределении частот признака. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Относительный риск заболевания (OR) вычислен по формуле Bland J.M. (2000).

## Результаты и обсуждение

Многолетние проспективные 16-летние исследования по прогнозированию развития СД1 в ядерных семьях (семьи с одним или несколькими больными СД1) в детском эндокринологическом отделении ФГБУ ЭНЦ позволили на основе популяционно-генетических подходов рассчитать риски развития СД1 в РФ: популяционные и семейные [6].

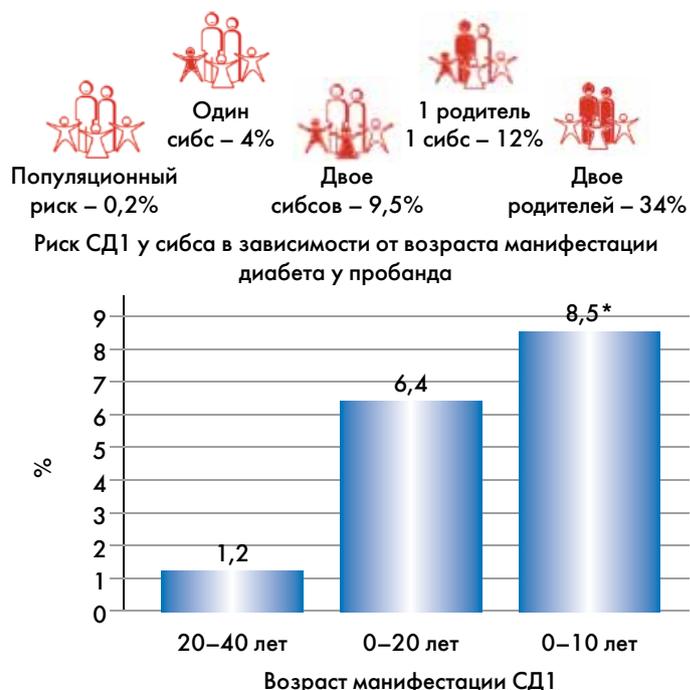


Рис. 2. Риск развития СД1 в РФ.

Так, популяционный риск составляет 0,2% (рис. 2). Чем больше случаев СД1 в семье, тем риск заболеть выше для родственников. Риск развития диабета для членов семей, имеющих больных СД1, в среднем составляет 5%. Если в семье больны два ребенка, то риск для третьего составляет 9,5%. Если больны двое родителей, то риск развития СД1 для ребенка уже увеличивается до 34%. Кроме того, риск развития СД1 зависит от возраста манифестации заболевания у пробанда (заболевший в семье СД1). Чем раньше заболел ребенок в семье, тем риск для сибса выше. Так, если манифестация заболевания произошла у пробанда до 20 лет, то риск для сибса – 6,4%, а если манифестация заболевания – старше 20 лет, то риск для сибса – 1,2%. Полученные нами данные сопоставимы с зарубежными [7].

Первый этап в прогнозировании развития СД1 – определение генетического риска у обследуемого, где на сегодняшний день важная роль отводится генам *HLA 2* класса (выделение *HLA* гаплотипов, генотипов), определяющим до 60% генетической предрасположенности [8, 9]. У больных СД1 детей и подростков русской популяции выделены пять предрасполагающих и три защитных гаплотипа.

- На первом месте по силе риска определен гаплотип *DQ8 – DRB1\*4-DQA1\*301-DQB1\*302* (OR=4,7), характерный для северной Европы.
- На втором – специфический гаплотип для российской популяции – *DRB1\*4-DQA1\*301-DQB1\*304* (OR=4).
- На третьем – гаплотип *DQ2*, типичный для южной Европы *DRB1\*17-DQA1\*501-DQB1\*201* (OR=2,7).
- На четвертом – специфический для российской популяции *DRB1\*16-DQA1\*102-DQB1\*502/4* (OR=2,4).

- На пятом месте – тоже предрасполагающий гаплотип, типичный для российской популяции и Европы *DRB1\*15-DQA1\*101-DQB1\*501* (OR=1,9).

Защитные гаплотипы в российской и европейской популяциях совпадают [10]:

- *DRB1\*15-DQA1\*102-DQB1\*602/8* (OR=0,16);
- *DRB1\*11-DQA1\*501-DQB1\*301* (OR=0,14);
- *DRB1\*13-DQA1\*103-DQB1\*602/8* (OR=0,08).

При анализе распространенности *HLA*-генотипов у пациентов с СД1 выявлено, что гаплотипы высокого риска в составе генотипа *DQ2* и/или *DQ8* в сочетании с другими встречались в 78% случаев; из них генотипы *DQ2/DQ8*, *DQ2/DQ2*, *DQ8/DQ8* – в 35%; *DQ2/X\** и *DQ8/X\** – в 43%; а генотип низкого риска *X\*/X\** – в 22% случаях. При этом генотип *X/X* состоял из более слабых предрасполагающих гаплотипов, специфических для русской популяции, в сочетании с нейтральными, или только из нейтральных гаплотипов.

Полученные данные по частоте выявления предрасполагающих и защитных *HLA* гаплотипов/генотипов у больных СД1 необходимо учитывать при формировании групп риска у здоровых братьев/сестер в семьях больных. Наиболее высокий генетический риск развития СД1 определяется гетерозиготным генотипом *DQA1\*0501-DQB1\*0201\DQA1\*0301-DQB1\*0302 – DQ2/DQ8*. Средний или умеренный риск определяется сочетанием гаплотипа высокого риска с другими гаплотипами (*DQ2*; *DQ8*). Низкий генетический риск (*X/X*) определяется у тех лиц, которые не имеют гаплотипов высокого риска и у которых отмечается наличие защитных, нейтральных гаплотипов или гаплотипов низкого риска [6, 10]. На основании индивидуальной оценки генетического риска в семьях больных СД1 сибсов были сформированы группы риска по развитию заболевания:

- группа высокого риска – 15% (N= 33 (11,5±6,0 лет));
- среднего риска – 50% (N=114 (11,6±5,6 лет));
- низкого – 35% (N=76 (12,5±5,9)).

В течение 16-летнего периода проспективного наблюдения за ядерными семьями манифестация заболевания произошла у 8,4% родственников 1-й степени родства (брат/или сестра больного СД1), что превышает рассчитанный эмпирически 20 лет назад риск

для сибсов – 6,4%. Обращает на себя внимание (рис. 3), что по мере увеличения срока наблюдения остается высоким и увеличивается число заболевших из группы высокого риска (13%–19%–21%), и практически не меняется из групп среднего и низкого риска (7%–9%–9% и 3,2%–2,6%–2,6% соответственно). При анализе заболевших сибсов отмечено, что 90% – носители гаплотипов высокого риска. У остальных 10% заболевших генотип был представлен слабо предрасполагающими и нейтральными гаплотипами.

При анализе повторных случаев развития СД1 в семьях больных выявлены следующие корреляции: положительная корреляция возраста манифестации СД1 у сибса и у пробанда (R=0,33, p<0,05); и отрицательная корреляция возраста манифестации СД1 у сибса со степенью генетического риска (R=-0,34, p<0,05).

На сегодняшний день известно, что очень высокий риск развития СД1 определяется не только наличием высокопредрасполагающих *HLA*-гаплотипов, генотипов, но и присутствием множественных а/т, выявляемых у ребенка раннего возраста, достигая 90% в течение 10-летнего наблюдения [5]. В нашем исследовании при анализе частоты встречаемости а/т получено, что а/т достоверно чаще определялись у заболевших сибсов до манифестации заболевания, чем у больных СД1 в начальном периоде и у здоровых сибсов (сибсы, не развившие заболевание в течение всего периода наблюдения): 90%, 48,6% и 31% соответственно (p<0,05). Такая же закономерность наблюдалась при анализе нескольких видов а/т у заболевших и здоровых сибсов по сравнению с пациентами в начальном периоде СД1, у которых инсулит уже мог затихнуть в силу времени (средняя длительность заболевания на период забора крови на антитела у них составила 3 месяца): 74%, 14,6% и 8,1% соответственно (p<0,05). Полученные данные свидетельствовали об аутоиммунном процессе, происходящем более активно на доклинической стадии у заболевших сибсов до манифестации СД и подтвердили важность иммунологических маркеров в прогнозировании СД1 (рис. 4).

Учитывая возрастающее количество случаев манифестации СД1 у детей младшей возрастной группы

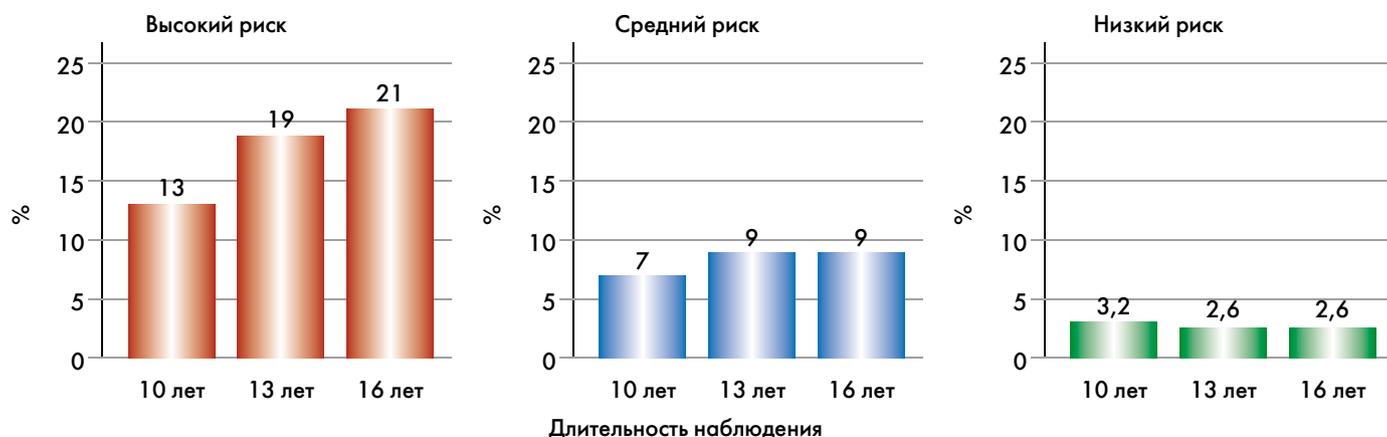


Рис. 3. Динамика частоты развития СД у сибсов из групп разного риска в зависимости от длительности наблюдения (манифестация СД1 у сибсов за 16-летний период – 8,4%).

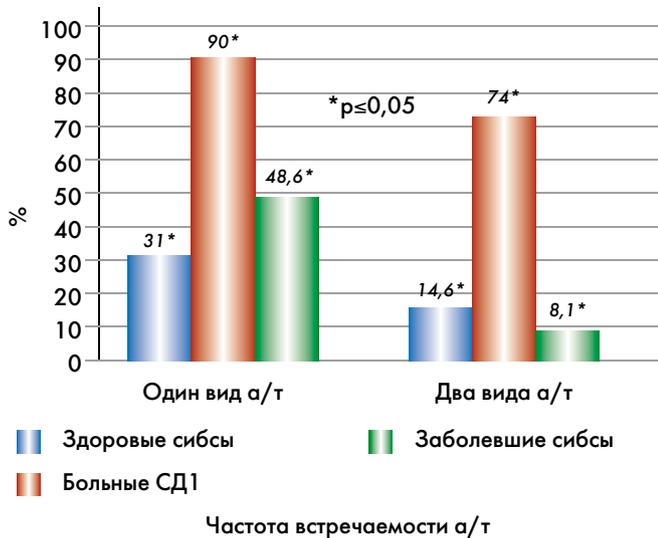


Рис. 4. Аутоиммунитет среди заболевших в сравнении со здоровыми сибсами.

и то, что у 10% заболевших сибсов отсутствуют в генотипе высокопредрасполагающие *HLA*-гаплотипы, было решено проанализировать частоту встречаемости маркеров различного генетического риска в зависимости от возраста пациента, года установления диагноза.

При анализе встречаемости *HLA*-генотипов у больных СД1 русской популяции отмечено (рис. 5), что генотипы высокого риска (*DQ2/DQ8*) достоверно чаще встречались у детей, заболевших до 5-летнего возраста – 33%, по сравнению с детьми, у которых СД1 манифестировал старше 10 лет – 23% ( $p=0,05$ ). А генотипы низкого риска, наоборот, у детей, заболевших до 5 лет, выявлены достоверно реже по сравнению с заболевшими после 10 лет – 5% и 13% соответственно ( $p<0,05$ ). Это согласуется с большой наследственной отягощенностью развившегося СД у детей младшего возраста и согласуется с представленными выше данными.

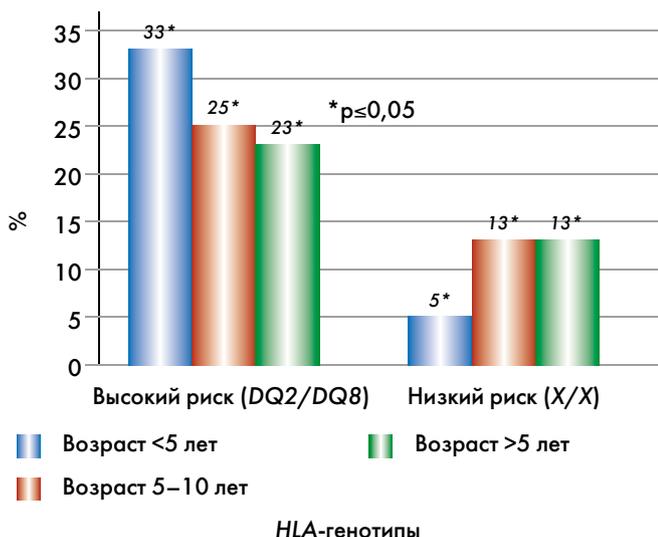


Рис. 5. Частота встречаемости *HLA*-генотипов у больных СД1 в зависимости от возраста манифестации заболевания у больного СД1.

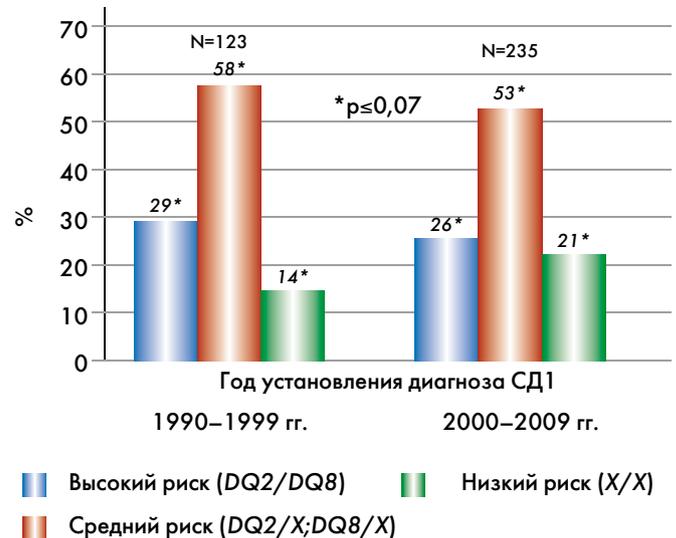


Рис. 6. Частота встречаемости *HLA*-генотипов у больных СД1 в зависимости от года установления диагноза.

Далее мы проанализировали частоту встречаемости *HLA*-генотипов у больных СД1 в зависимости от года установления диагноза в течение последних 20 лет (рис. 6). Получено, что у заболевших в 2000–2009 гг. отмечалась тенденция к снижению частоты встречаемости генотипов высокого риска *DQ2/DQ8*; *DQ2/X* и *DQ8/X* по сравнению с заболевшими в 1990–1999 гг.: 28,5% по сравнению с 26%; 57,7% по сравнению с 53% соответственно ( $p>0,05$ ).

Однако при анализе генотипов низкого риска *X/X* выявлена отчетливая тенденция к увеличению частоты генотипов низкого риска у тех пациентов, у которых СД1 диагностирован в 2000–2009 гг., по сравнению с 1990–1999 гг.: 21,5% и 13,8% ( $p=0,07$ ) соответственно. Полученные данные требуют дополнительного изучения на большей выборке пациентов.

Подобные исследования были проведены в Финляндии, потом в Австралии, но на большей выборке пациентов (рис. 7). Получено, что у пациентов, у которых диагноз был установлен в 2000 гг., генотипы высокого, среднего риска стали встречаться реже по сравнению с теми, у которых манифестация СД произошла до 1970 гг. (18% и 25% соответственно,  $p=0,07$ ). И наоборот, генотипы низкого риска, а особенно защитные генотипы стали встречаться чаще у больных СД1 по сравнению с теми, у которых диагноз был установлен ранее (13% и 6% соответственно,  $p=0,0004$ ) [11, 12].

Таким образом, увеличение частоты встречаемости лиц с генетически низким риском среди больных за последние 20 лет может быть косвенным свидетельством возрастающей роли окружающей среды в развитии СД1. Развитие заболевания у 22% больных, не имеющих гаплотипов высокого риска, может быть обусловлено влиянием других генетических систем, вклад которых в развитие СД1 изучается в настоящее время. Другой момент – возможное наличие инсулинорезистентности у детей на фоне ожирения/

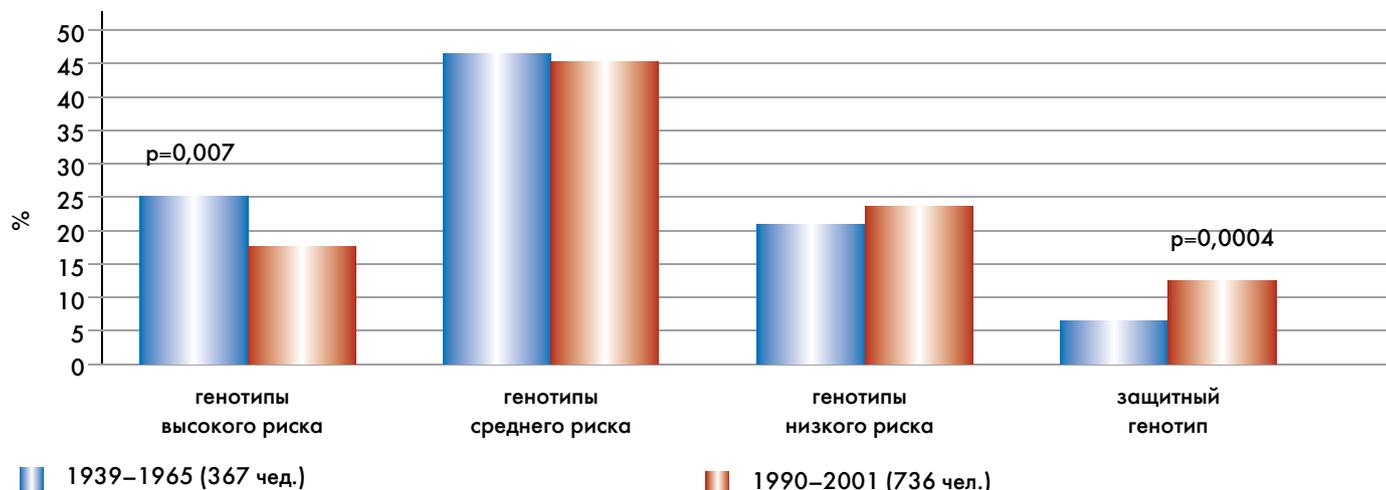


Рис. 7. Распределение HLA DR-DQ генотипов у пациентов с СД1. избыточного веса, отмечаемого все чаще в последнее время, что может являться пусковым механизмом в развитии островковой аутоиммунитетности под влиянием факторов окружающей среды у пациентов с СД1 с низким генетическим риском. «Стабильность» генотипа высокого риска (DQ2/DQ8) в течение многих лет предполагает, что он устойчив к влиянию окружающей среды и формирует аутоиммунный ответ в развитии СД1.

Таким образом, развитие аутоиммунного СД можно представить в виде известной схемы (рис. 8) — чем меньше возраст пациента, тем большую роль играют предрасполагающие генотипы, множественные а/т, определяя более агрессивное течение заболевания и более низкий уровень инсулиновой секреции при манифестации [13].

### Заключение

- 16-летний период проспективного наблюдения в ядерных семьях больных СД1 показал, что частота повторных случаев диабета составила 8,4%, что превышает рассчитанный эмпирически 20 лет назад риск для sibсов — 6,4%. Это может быть связано с увеличением заболеваемости СД1 в популяции, а также с разными методическими подходами (одномоментный скрининг и проспективное наблюдение).

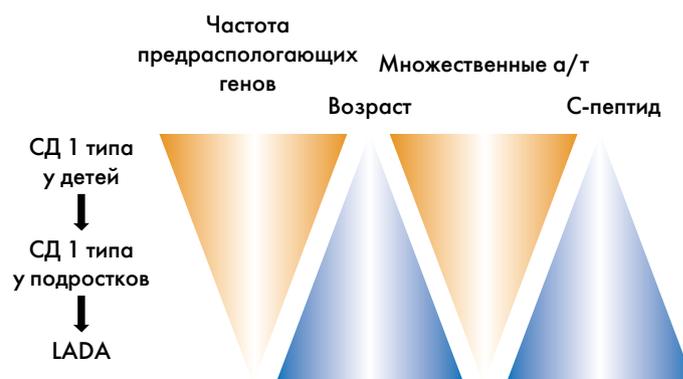


Рис. 8. Аутоиммунный СД.

- 90% заболевших sibсов являются носителями гаплотипов высокого риска (DQ2 и/или DQ8) и иммунологических нарушений (персистенция положительных а/т), что подтверждает их высокую прогностическую значимость.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явного и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование исследования осуществлялось в рамках реализации НИР, утвержденной ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

### Список литературы

1. Дедов ИИ. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет. 2013;(3):4–10. [ Dedov II. Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications. Diabetes mellitus. 2013;(3):4–10.] doi: 10.14341/2072-0351-811
2. IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
3. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. Lancet. 2009;373(9680):2027–2033. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7
4. Dabelea D. The accelerating epidemic of childhood diabetes. Lancet. 2009;373(9680):1999–2000. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60874-6
5. Atkinson MA. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2(11):1–19. doi: 10.1101/cshperspect.a007641

6. Кураева ТЛ, Титович ЕВ, Прокофьев СА, Петеркова ВА. Генетические и иммунологические технологии определения риска развития сахарного диабета 1 типа. Перспективы предупреждения болезни. Пособие для врачей. Под редакцией академика РАН и РАМН И.И.Дедова. Москва 2011. 24 с. [Kuraeva TL, Titovich EV, Prokof'ev SA, Peterkova VA. Geneticheskie i immunologicheskie tekhnologii opredeleniya riska razvitiya sakharnogo diabeta 1 tipa. Perspektivy preduprezhdeniya bolezni [Handbook for doctors]. Edited by I.I. Dedov. Moscow; 2011. 24 p.]
7. Chern MM, Anderson VE, Barbosa J. Empirical risk for insulin-dependent diabetes (IDD) in sibs. Further definition of genetic heterogeneity. *Diabetes*. 1982;31(12):1115–1118.
8. Дедов ИИ, Кураева ТЛ, Титович ЕВ. Медико-генетическое консультирование и профилактика сахарного диабета 1 типа. Глава в книге: Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под редакцией Дедова ИИ, Шестаковой МВ. Москва: Медицинское информационное агентство; 2011. С. 281–307. [Dedov II, Kuraeva TL, Titovich EV. Mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie i profilaktika sakharnogo diabeta 1 tipa. In: Dedov II, Shestakova MV, editors. Sakharnyy diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. P. 281–307.]
9. Fakhfakh R. Genetic Markers, Serological Auto Antibodies and Prediction of Type 1 Diabetes. In: Edited by Wagner D. *Type 1 Diabetes – Pathogenesis, Genetics and Immunotherapy*. InTech; 2011. doi: 10.5772/23889
10. Morran MP, Omenn GS, Pietropaolo M. Immunology and genetics of type 1 diabetes. *Mt Sinai J Med*. 2008;75(4):314–327. doi: 10.1002/msj.20052
11. Hermann R, Knip M, Veijola R, Simell O, Laine AP, Akermblom HK, et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 diabetes—indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia*. 2003;46(3):420–425. PMID:12687342
12. Furlanos S, Harrison LC, Colman PG. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(4):321–325. doi: 10.1097/MED.0b013e3283073a5a
13. Leslie RD. Predicting adult-onset autoimmune diabetes: clarity from complexity. *Diabetes*. 2010;59(2):330–331. doi: 10.2337/db09-1620

**Титович Елена Витальевна**

к.м.н., в.н.с. отделения сахарного диабета Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация  
**E mail: lenatitovich@mail.ru**

## Кураева Тамара Леонидовна

д.м.н., г.н.с., зав. детским отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; проф. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

## Иванова Ольга Николаевна

к.м.н., в.н.с., зав. лабораторией генетики и клинической иммунологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

## Степанова Светлана Михайловна

н.с. лаборатории генетики и клинической иммунологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

## Петеркова Валентина Александровна

член-корр. РАН, директор Института детской эндокринологии ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; проф. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

## Дедов Иван Иванович

академик РАН, директор, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

# Прогностическое значение содержания адипоцитокинов у пациентов с инфарктом миокарда и различными вариантами нарушений углеводного обмена

Холматова К.К., Дворяшина И.В., Фомкина И.А., Супрядкина Т.В.

ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск  
(ректор — д.м.н., профессор Л.Н. Горбатова)

**Цель.** Оценка прогностического значения содержания адипоцитокинов у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и различными вариантами нарушений углеводного обмена.

**Материалы и методы.** Обследована сплошная выборка из 380 пациентов (63,4% мужчин) в возрасте до 80 лет с ИМ. Выделены 4 группы: I — с нормальной толерантностью к глюкозе, II — с предиабетом, III и IV — с впервые выявленным и известным ранее сахарным диабетом 2 типа. У 113 больных с Q ИМ определена концентрация инсулина, С-пептида, кортизола при проведении орального теста на толерантность к глюкозе, аполипопротеинов AI, B100, лептина, адипонектина натощак. Сердечно-сосудистые события оценивались через два года после ИМ. Логистический регрессионный анализ использован для выявления факторов риска неблагоприятного отдаленного прогноза.

**Результаты.** У всех пациентов с ИМ независимо от степени нарушения углеводного обмена выявлено повышение концентрации лептина на фоне снижения концентраций адипонектина. Наблюдался линейный тренд повышения концентрации лептина от I до IV группы (Jonckheere's test:  $J=2218,0$ ,  $z=3,411$ ,  $p=0,001$ ). При проведении множественного регрессионного анализа выявлено, что концентрация базального инсулина являлась независимым предиктором летального исхода после ИМ (ОШ=0,639,  $p=0,033$ ); перенесенный до изучаемой госпитализации ИМ (ОШ=5,633,  $p=0,013$ ), базальная гиперкортизолемиа (ОШ=5,435,  $p=0,016$ ), гликемия (ОШ=1,213,  $p=0,023$ ) и частота сердечных сокращений (ОШ=1,051,  $p=0,032$ ) при поступлении связаны с развитием повторного ИМ; концентрация лептина (ОШ=1,018,  $p=0,031$ ) и активность МВ-фракции креатинфосфокиназы (ОШ=1,009,  $p=0,018$ ) влияли на развитие комбинированной конечной точки сердечно-сосудистых событий.

**Заключение.** Проявления адипоцитокинового дисбаланса характерны для пациентов с ИМ независимо от наличия нарушений углеводного обмена. Содержание лептина, гликемия, концентрация инсулина и базальная гиперкортизолемиа значимо связаны с развитием сердечно-сосудистых событий в отдаленном постинфарктном периоде.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; лептин; адипонектин; инфаркт миокарда; прогноз

## Prognostic value of adipokines in patients with myocardial infarction and glucose metabolism disorders

Kholmatoва K.K., Dvoryashina I.V., Fomkina I.A., Supryadkina T.V.

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

**Aims.** To evaluate the prognostic value of adipokines in patients with myocardial infarction (MI) and various glucose metabolism disorders.

**Materials and methods.** Consecutive patients aged  $\leq 80$  years and diagnosed with MI (380 patients, 63.4% males) were examined. The patients were classified into four groups: I, with normal glucose tolerance; II, with prediabetes; III and IV — with newly detected and previously diagnosed type 2 diabetes mellitus, respectively. Levels of insulin, C-peptide and cortisol during glucose tolerance test and basal levels of apolipoproteins AI, B100, leptin and adiponectin were determined in 113 patients with Q MI. Cardiovascular events were analysed for the next 2 years after MI. Logistic regression analysis was used to identify the risk factors of poor prognosis after MI.

**Results.** Elevated levels of leptin with decreased levels of adiponectin were observed in all MI patients independent of the degree of glucose metabolism disturbance. A linear trend of leptin level increase was observed starting from group I to group IV (Jonckheere's test:  $J=2218.0$ ;  $z=3.411$ ;  $p=0.001$ ). Multiple regression analysis showed that the basal insulin level was an independent predictor of death during the 2 years after MI (OR=0.639;  $p=0.033$ ). MI prior to hospitalisation (OR=5.633;  $p=0.013$ ), basal hypercortisolaemia (OR=5.435;  $p=0.016$ ), glycaemia (OR=1.213;  $p=0.023$ ) and heart rate (OR=1.051;  $p=0.032$ ) on admission were associated with the occurrence of repeated MI. Leptin levels (OR=1.018;  $p=0.031$ ) and creatine kinase-MB fraction (OR=1.009;  $p=0.018$ ) were risk factors of the occurrence of the combined end-point of cardiovascular events.

**Conclusion.** An imbalance of adipokines was observed in MI patients regardless of the presence of glucose disorders. The levels of leptin, glycaemia, insulin and basal hypercortisolaemia were significantly associated with the occurrence of cardiovascular events during the late post-infarction period.

**Keywords:** *diabetes mellitus; leptin adiponectin; myocardial infarction; prognosis*

**DOI:** 10.14341/DM2014390-95

**Д**оказано, что сочетание множественных факторов сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 2 типа (СД2) более чем в два раза увеличивает смертность пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [1]. В настоящее время активно изучаются факторы, которые могут иметь негативное влияние на прогноз у этой категории пациентов.

Изменения концентрации лептина и адипонектина в плазме могут быть дополнительными факторами, ухудшающими прогноз при ИМ [2, 3]. Было выявлено, что как низкая концентрация адипонектина в плазме [4–6], так и высокая [7, 8] являются независимыми предикторами развития ИМ и его осложнений. При изучении лептина большинством авторов отмечено, что более высокие концентрации лептина плазмы были ассоциированы с артериальной гипертензией (АГ), развитием ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ и его осложнений [9–11]. Однако также выявлено, что низкая концентрация лептина может негативно влиять на исходы при ИБС [12]. В доступной литературе отсутствуют сведения об определении концентрации адипоцитокинов у пациентов с ИМ и впервые выявленными нарушениями углеводного обмена и их влиянии на прогноз.

## Цель

Оценка прогностического значения содержания адипоцитокинов у пациентов с ИМ и различными вариантами нарушений углеводного обмена.

## Материалы и методы

Обследована сплошная выборка пациентов (380 человек, 63,4% мужчин) в возрасте до 80 лет, госпитализированных по поводу ИМ на 1–5-е сутки (критерии ВОЗ, 2005) в Первую городскую клиническую больницу г. Архангельска. Наличие метаболического синдрома и абдоминального ожирения выявляли согласно рекомендациям International Diabetes Federation (2005). В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям (2007, пересмотр 2013) при стабилизации состояния на 10–14-й день госпитализации при отсутствии СД2 проводили оральный тест на толерантность к глюкозе. Выделены 4 группы: I – с нормальной толерантностью к глюкозе (НТГ), II – с предиабетом (с нарушенной гликемией натощак или нарушенной толерантностью к глюкозе) (НТГ), III и IV – с впервые выявленным СД2 (впСД2) и известным ранее и СД2. Были собраны клиничко-анамнестические данные, результаты лабораторного обследования, лечения, проведено антропометрическое обследование (табл. 1). У 113 боль-

ных (I группа – 36, II – 34, III – 17, IV – 26 больных) с Q-образующим ИМ, отобранных сплошным методом и не отличавшихся от общей выборки по другим признакам, проведена оценка концентрации инсулина, С-пептида и кортизола при оральном тесте на толерантность к глюкозе с расчетом индексов HOMA-IR и QUICKI, определение концентрации аполипопротеинов AI, B100 (APOLIPOPROTEIN AI; B100, SPINREACT, Испания), лептина (Leptin ELISA, DRG Diagnostics, Германия) и адипонектина (BioVendor, Чехия) натощак. У 14 здоровых лиц (группа контроля – ГК) обоего пола в возрасте  $\geq 45$  лет с индексом массы тела (ИМТ)  $\leq 25,0$  кг/м<sup>2</sup>, без абдоминального ожирения, ИБС и СД2 изучены показатели лептина и адипонектина натощак.

Течение госпитального периода ИМ и факторы, определяющие ранний прогноз, были описаны ранее [13]. У 274 (84,0%) человек были оценены отдаленные (в течение двух лет) исходы. Комбинированная конечная точка включала наличие любого события из следующих: кардиальная смерть, нестабильная стенокардия, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу ИБС или реваскуляризация коронарных артерий (КА).

Протокол исследования был рассмотрен Комитетом по этике при Северном государственном медицинском университете 05.10.2009 г. Всеми больными подписано информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Количественные признаки с нормальным распределением представлены в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения (SD), величины с распределением, отличным от нормального, в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Q25–Q75). Межгрупповые различия оценены по параметрическим (t-критерий Стьюдента для независимых выборок) и непараметрическим (U-критерий Манна-Уитни) критериям для количественных величин и с помощью  $\chi^2$  для номинальных переменных. При множественном сравнении использовались однофакторный дисперсионный анализ, тест Крускала-Уоллиса,  $\chi^2$  с применением Post Hoc парных сравнений с поправкой Бонферрони с критическим уровнем значимости 0,008. Множественный логистический регрессионный анализ был применен для определения влияния изучаемых переменных на развитие негативных исходов ИМ у пациентов с нарушениями углеводного обмена в отдаленном периоде.

## Результаты и их обсуждение

Выявлено, что все пациенты с ИМ имели значительно повышенную концентрацию лептина и низкую концентрацию адипонектина (адипоцитокиновый дисбаланс) (рис. 1). Несмотря на то, что общая тенденция изменений концентрации адипоцитокинов подтвержд-

Таблица 1

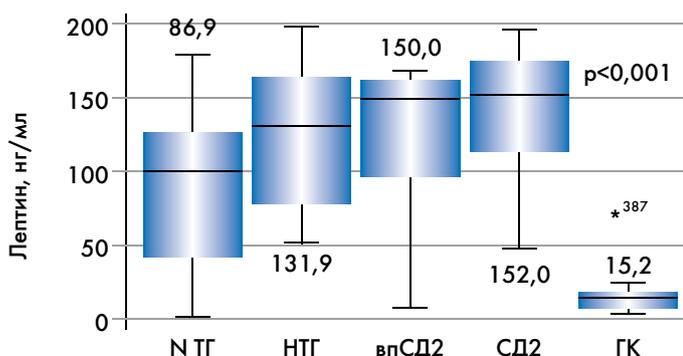
## Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп

Показатель	I	II	III	IV	p
Количество, n (%)	167 (46,3)	93 (25,9)	32 (8,9)	68 (18,9)	-
Возраст, годы (SD)	57,9 (10,9)	61,5 (10,5)	63,6 (9,9)	65,5 <sup>^</sup> (9,8)	<0,001
Мужчины, %	79,6	54,8 <sup>^</sup>	50,0 <sup>^</sup>	42,6 <sup>^</sup>	<0,001
ОКСПСТ <sup>†</sup> , %	76,8	78,3	84,4	79,4	0,812
Повторный ИМ, %	19,9	20,4	21,9	41,2 <sup>^</sup> **	0,007
Поражение ≥3 КА, %	39,4	66,2*	47,8	76,5*	0,004
Тромболизис, %	28,2	32,6	31,3	20,9	0,425
Стентирование КА, %	65,9	58,1	63,6	30,0*	<0,001
АГ, %	60,5	77,4*	71,9	72,1*	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,6 (24,0–29,0)	29,0 <sup>^</sup> (25,9–32,7)	27,7 (25,0–31,0)	30,0 <sup>^</sup> (27,9–32,8)	<0,001
Метаболический синдром, %	49,0	80,5 <sup>^</sup>	61,5	92,7 <sup>^</sup> ***	<0,001
МВ-фракция креатинфосфокиназы, ед/л	109,5 (48,3–197,3)	145,0 (59,0–252,0)	153,0* (85,8–344,6)	97,0*** (44,0–227,0)	0,044
Гликемия при поступлении, ммоль/л	5,5 (4,9–6,4)	6,1* (5,3–8,0)	9,90 <sup>^</sup> , <sup>^^</sup> (7,3–10,9)	9,50 <sup>^</sup> , <sup>^^</sup> (6,3–13,5)	<0,001
Базальный инсулин, мкМЕ/мл	10,53 (7,65–14,48)	11,39 (9,75–15,83)	18,75 (7,75–23,97)	13,64 <sup>^</sup> (10,55–19,46)	0,043
Базальный С-пептид, нг/мл	1,85 (1,31–2,97)	2,00 (1,58–2,96)	3,65* (2,03–4,83)	2,51 (1,83–3,60)	0,039
Базальный кортизол, нмоль/л	692,82 (507,65–862,03)	690,00 (462,86–808,13)	791,11 (555,21–886,88)	795,00 (616,87–922,50)	0,098
АпоВ100/апоА1 >0,8, %	12,0	16,1	21,9	26,5*	0,046
Смерть <sup>§</sup> , чел. (%)	8 (6,2)	7 (9,1)	2 (9,1)	3 (6,5)	0,864
Повторный ИМ <sup>§</sup> , чел. (%)	10 (7,8)	4 (5,2)	0 (0,0)	10 (23,3)*, **	0,006
Комбинированная точка <sup>§</sup> , чел. (%)	43 (33,3)	31 (40,3)	7 (31,8)	21 (48,8)	0,466

Примечание: <sup>†</sup> – ОКСПСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; <sup>§</sup> – в течение двух лет после ИМ; \*p<0,008 к группе I, \*\*p<0,008 к группе II, \*\*\*p<0,008 к группе III; <sup>^</sup>p<0,001 к группе I; <sup>^^</sup>p<0,001 к группе II

дает результаты опубликованных исследований [4–6, 9–11], определенные впервые в нашем регионе значения концентрации лептина были гораздо выше, чем в других работах, что требует дальнейшего исследования этого феномена у жителей г. Архангельска. Низкая концентрация адипонектина при ИМ согласуется с результатами работы, изучавшей обмен данного адипоцитокина у мужчин с ИБС, подвергшихся аорто-коронарному шунтированию (АКШ) в этом регионе. Концентрация адипонектина в плазме у этих пациентов не превышала 4 мкг/мл [14].

Пациенты с ранее диагностированным СД2 имели значимо более высокую концентрацию лептина по сравнению с пациентами с нормогликемией. Наблюдался линейный тренд повышения концентрации лептина от I до IV группы (Jonckheere's test: J=2218,0, z=3,411, p=0,001).



Отмечены различия в содержании лептина и адипонектина в зависимости от пола (150,00 (48,52–179,00) нг/мл и 100,71 (56,30–150,75) нг/мл, p<0,001 и 4,23 (3,67–8,45) мкг/мл и 3,83 (3,44–4,28) мкг/мл, p<0,001 у женщин и мужчин, соответственно). Выявлены положительные корреляционные связи средней силы между концентрацией лептина и маркерами ожирения: ИМТ ( $r_s=0,586$ ; p<0,001), сагиттальным диаметром туловища ( $r_s=0,494$ ; p<0,001), окружностью талии ( $r_s=0,481$ ; p<0,001) и отрицательные – с концентрацией адипонектина ( $r_s=-0,482$ , p<0,001). Связи лептина с проявлениями инсулинорезистентности и нарушениями углеводного и липидного обмена: значением НОМА-IR ( $r_s=0,386$ ; p=0,002), постпрандиальной гликемией ( $r_s=0,348$ ; p=0,003), базальной концентрацией инсулина ( $r_s=0,352$ ; p=0,001), базальной концентрацией С-пептида ( $r_s=0,335$ ;

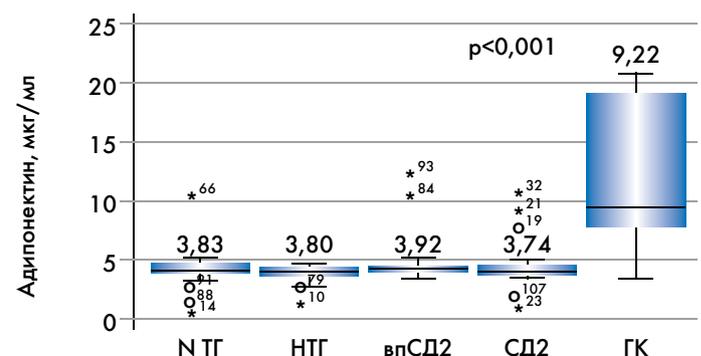


Рис. 1. Содержание лептина и адипонектина у пациентов с различными вариантами углеводного обмена и группы контроля.

Таблица 2

Взаимосвязи клинико-метаболических показателей с риском развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде ИМ у пациентов с нарушениями углеводного обмена

Показатель	Отношение шансов (95% ДИ)	p	Скорректированное отношение шансов (95% ДИ)	p
<b>Летальный исход в отдаленном периоде</b>				
Базальный инсулин, мкМЕ/мл	0,784 (0,617–0,997)	0,048	0,639 (0,423–0,964)	0,033
СРБ <sup>†</sup> , ед/л	1,009 (1,003–1,030)	0,018	1,006 (0,986–1,033)	0,428
Систолическое артериальное давление <sup>†</sup> , мм рт. ст.	0,980 (0,962–0,998)	0,026	0,994 (0,960–1,028)	0,713
<b>Повторный ИМ</b>				
Гликемия <sup>†</sup> , ммоль/л	1,191 (1,035–1,371)	0,015	1,213 (1,027–1,433)	0,023
ИМ до изучаемой госпитализации, %	3,750 (1,199–11,729)	0,023	5,633 (1,444–21,629)	0,013
Базальная гиперкортизолемиа >600,0 нмоль/л, %	3,417 (1,099–10,626)	0,034	5,435 (1,366–21,967)	0,016
Частота сердечных сокращений <sup>†</sup> , удары в минуту	1,042 (1,003–1,082)	0,035	1,051 (1,004–1,101)	0,032
Степень нарушения углеводного обмена	2,523 (1,284–4,956)	0,007	1,434 (0,612–3,357)	0,407
Возраст ≥60 лет	4,687 (1,003–21,909)	0,050	2,932 (0,538–15,8976)	0,214
<b>Комбинированная конечная точка (с коррекцией на пол и АГ)</b>				
Лептин, нг/мл	1,016 (1,004–1,029)	0,010	1,018 (1,002–1,034)	0,031
МВ-фракция креатинфосфокиназы <sup>†</sup> , ед/л	1,004 (1,001–1,007)	0,008	1,009 (1,001–1,016)	0,018
апоВ100/апоА1 >0,8, %	3,444 (1,494–7,940)	0,004	3,888 (0,887–17,050)	0,072
Базальная гиперкортизолемиа >600,0 нмоль/л, %	2,521 (1,157–5,493)	0,020	1,915 (0,375–9,776)	0,435

Примечание: <sup>†</sup> – показатель оценен при поступлении; СРБ – С-реактивный белок

$p=0,001$ ), содержанием триглицеридов ( $r_s=0,344$ ;  $p=0,001$ ), после расчета частных корреляций с контролем по ИМТ потеряли свою статистическую значимость. После стандартизации по ИМТ были выявлены независимые корреляционные связи адипонектина с показателями гиперинсулинемии и инсулинорезистентности: базальной концентрацией инсулина ( $r_s=-0,391$ ;  $p=0,006$ ), индексом НОМА-IR ( $r_s=-0,371$ ;  $p=0,009$ ) и индексом QUICKI ( $r_s=0,356$ ;  $p=0,013$ ).

За двухлетний период у пациентов с СД2 чаще развивался повторный ИМ (табл. 1). Влияние метаболических факторов на отдаленный прогноз при ИМ было оценено у II–IV групп пациентов, больные с нормальным углеводным обменом были исключены из анализа. При проведении простого регрессионного анализа выявлено, что ИМТ и уровень адипонектина не были связаны с развитием сердечно-сосудистых событий в течение двух лет после ИМ. Результаты множественной регрессии с учетом традиционных и метаболических факторов риска представлены в табл. 2.

Уровень гликемии при поступлении 7,8 ммоль/л и выше независимо от наличия СД2 был предиктором неблагоприятного раннего прогноза и в 2,29 раза повышал риск развития осложнений госпитального периода ИМ ( $p=0,042$ ) у общей выборки пациентов. При оценке воздействия гликемии при поступлении у пациентов II–IV групп выявлено ее независимое влияние на частоту развития ИМ в отдаленном периоде (табл. 2).

Пациенты, умершие в отдаленном периоде ИМ, имели значимо более низкую концентрацию базального инсулина (10,05 (5,99–12,25) и 13,96 (10,69–20,60) мкМЕ/мл соответственно,  $p=0,021$ ). Показатели гликемии при поступлении, а также частота встречаемости базальной гиперкортизолемии были выше у пациентов с возникшим впоследствии повторным ИМ (8,10 (6,60–13,95) и 6,46 (5,39–9,38) ммоль/л,  $p=0,011$ ;

57,1% и 28,1%,  $p=0,027$ ). При наличии комбинированной конечной точки уровень лептина был значимо выше, чем у пациентов, ее не имевших (157,0 (117,4–176,58) и 107,5 (73,0–159,5) нг/мл,  $p=0,009$ ).

Независимое влияние метаболических факторов на отдаленные исходы можно объяснить следующими механизмами: гиперинсулинемия, компенсаторно развивающаяся в ответ на инсулинорезистентность, может нести потенциальный протективный эффект в отношении постишемического повреждения кардиомиоцитов, что согласуется с современной концепцией «парадокса ожирения» в отношении развития сердечно-сосудистых событий [15]; воздействие гиперкортизолемии можно объяснить активацией симпатических влияний, а также взаимосвязями с инсулинорезистентностью; влияние лептина может быть связано как с прямым потенцированием протромботической агрегации тромбоцитов при повышении его концентрации, так и с непрямым воздействием лептина через взаимосвязи с АГ и ожирением [16]. Тем не менее, следует учесть и возможность опосредованных воздействий на исходы.

## Выводы

- Проявления адипоцитокينوвого дисбаланса (повышение концентрации лептина на фоне снижения концентрации адипонектина) характерны для пациентов с ИМ независимо от наличия нарушений углеводного обмена.
- Независимое предикторное значение относительно развития повторного ИМ в течение двух лет наблюдения для пациентов с нарушениями углеводного обмена имели наличие в анамнезе перенесенного до изучаемой госпитализации ИМ (ОШ=5,633,  $p=0,013$ ), базальная гиперкортизолемиа выше 600,0 нмоль/л (ОШ=5,435,  $p=0,016$ ), гликемия

(ОШ=1,213,  $p=0,023$ ) и частота сердечных сокращений (ОШ=1,051,  $p=0,032$ ) при поступлении.

- Уровень базального инсулина являлся независимым предиктором летального исхода в отдаленном постинфарктном периоде (ОШ=0,639,  $p=0,033$ ); уровень лептина (ОШ=1,018,  $p=0,031$ ) и МВ-фракции креатинфосфокиназы (ОШ=1,009,  $p=0,018$ ) значимо влияли на развитие комбинированной конечной точки сердечно-сосудистых событий в течение двух лет после ИМ у больных с нарушениями углеводного обмена.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

*Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы Северного государственного медицинского университета, который является спонсором данного проекта.*

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

## Список литературы

- Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Bruegger D, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. Arch Intern Med. 2004;164(13):1457–1463. doi: 10.1001/archinte.164.13.1457
- Пальцева ЕМ, Родина АВ, Константинова СВ, Ермаков НВ, Андреев ДА, Сыркин АЛ, Северин СЕ. Прогностические, диагностические и терапевтические перспективы применения адипонектина в качестве биомаркера при сердечно-сосудистых заболеваниях. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2009;95(10):1024–1040. [Paltsev AM, Rodina AV, Konstantinova SV, Ermakov NV, Andreev DA, Syrkin AL, Severin SE. Prognostic, diagnostic and therapeutic prospects of using adiponectin as a biomarker in cardiovascular diseases. Fiziologičeskij žurnal imeni I.M. Sečenova. 2009;95(10):1024–1040.]
- Чубриева СЮ, Глухов НВ, Зайчик АМ. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского Университета. Серия 11: Медицина. 2008;(1):32–44. [Tchoubrieva SYu, Gloukhov NV, Zaichik AM. Adipose tissue as an endocrine organ (Review of literature). Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11, Meditsina. 2008;(1):32–44.]
- Huang SS, Huang PH, Chen YH, Chiang KH, Chen JW, Lin SJ. Association of adiponectin with future cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction. J Atheroscler Thromb. 2010;17(3):295–303. doi: 10.5551/jat.3533
- Piestrzeniewicz K, Luczak K, Maciejewski M, Drozd J. Low adiponectin blood concentration predicts left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Cardiol J. 2010;17(1):49–56. PMID:20104457
- Persson J, Lindberg K, Gustafsson TP, Eriksson P, Paulsson-Berne G, Lundman P. Low plasma adiponectin concentration is associated with myocardial infarction in young individuals. J Intern Med. 2010;268(2):194–205. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02247.x
- Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. Eur Heart J. 2006;27(19):2300–2309. doi: 10.1093/eurheartj/ehl153
- Lindberg S, Pedersen SH, Møgelvang R, Bjerre M, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Usefulness of adiponectin as a predictor of all cause mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2012;109(4):492–496. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.09.041
- Söderberg S, Colquhoun D, Keech A, Yallop J, Barnes EH, Pollicino C, et al. Leptin, but not adiponectin, is a predictor of recurrent cardiovascular events in men: results from the LIPID study. Int J Obes (Lond). 2009;33(1):123–130. doi: 10.1038/ijo.2008.224
- Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Johnson BD, Somers VK. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2004;44(9):1819–1824. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.050
- Wallander M, Söderberg S, Norhammar A. Leptin: a predictor of abnormal glucose tolerance and prognosis in patients with myocardial infarction and without previously known Type 2 diabetes. Diabet Med. 2008;25(8):949–955. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02509.x
- Ku IA, Farzaneh-Far R, Vittinghoff E, Zhang MH, Na B, Whooley MA. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: the Heart and Soul Study. Atherosclerosis. 2011;217(2):503–508. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.047
- Холматова КК, Дворяшина ИВ, Супрядкина ТВ. Различные варианты нарушений углеводного обмена и их влияние на течение инфаркта миокарда у пациентов г. Архангельска. Экология человека. 2013;(10):14–22. [Kholmatoва КК, Dvoryashina IV, Supryadkina TV. Razlichnye varianty narusheniy uglevodnogo obmena i ikh vliyanie na techenie infarkta miokarda u patsientov g. Arkhangel'ska. Human Ecology. 2013;(10):14–22.]
- Супрядкина ТВ. Влияние гормонально-метаболических нарушений на результаты аортокоронарного шунтирования у больных с различными вариантами накопления и распределения жировой ткани. Автореф. дисс...канд. мед. наук. Архангельск; 2010. 24 с. [Supryadkina TV. Vliyanie gormonal'no-metabolicheskikh narusheniy na rezul'taty

aortokoronarnogo shuntirovaniya u bol'nykh s razlichnymi variantami nakopleniya i raspredeleniya zhirovoy tkani [dissertation]. Arkhangelsk; 2010. 24 p.]

15. Wahlqvist ML, Chuang SY. Paradoxes with weight disorders for health systems. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21(4):471–475. PMID:23017304

16. Canavan B, Salem RO, Schurgin S, Koutkia P, Lipinska I, Laposata M, et al. Effects of physiological leptin administration on markers of inflammation, platelet activation, and platelet aggregation during caloric deprivation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5779–5785. doi: 10.1210/jc.2005-0780

---

<b>Холматова Камила Кахрамонжоновна</b>	к.м.н., ассистент кафедры терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи, ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация <b>E-mail: kkholmatova@mail.ru</b>
Дворяшина Ирина Владимировна	д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи, ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация
Фомкина Ирина Адольфовна	ассистент кафедры семейной медицины и внутренних болезней, ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация
Супрядкина Татьяна Вячеславовна	к.м.н., ассистент кафедры терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи, ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

---

# Эластические свойства сосудов, показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа

Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р., Андреевская М.В., Богиева Р.М., Погорелова О.А., Болотина М.Г., Балахонова Т.В., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва  
(директор – академик РАН Е.И. Чазов)

**Цель.** Изучить взаимосвязь изменений показателей жесткости артерий различного типа, пульсационности гемодинамики, функции почек и почечного кровотока у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонической болезнью (ГБ) при наличии или отсутствии сахарного диабета 2 типа (СД2).

**Материалы и методы.** В исследование было включено 96 пациентов с ИБС и ГБ, в том числе 54 пациента с СД2 и 42 пациента без СД2. Определяли показатели углеводного и липидного обмена, функции почек, а также показатели жесткости артерий различного типа, параметры пульсационности гемодинамики и почечного кровотока.

**Результаты.** При наличии СД2 отмечено повышение показателей жесткости артерий различных типов: скорости пульсовой волны в аорте на каротидно-феморальном участке (сосуд эластического типа) на 16% ( $p < 0,001$ ). В общей сонной артерии (сосуд мышечно-эластического типа) – на 7,6% ( $p < 0,05$ ). В плечевой артерии (сосуд мышечного типа) – на 22% ( $p < 0,05$ ). Одновременно отмечено увеличение показателя микроальбуминурии в 5 раз ( $p < 0,05$ ) и резистивного индекса почечного кровотока на 12,5% ( $p < 0,05$ ). В обеих группах пациентов, как с СД2, так и без СД2, выявлены взаимосвязи показателей жесткости аорты и параметров пульсационности (пульсового артериального давления (ПАД), измеренного на плечевой артерии, центрального ПАД, индекса аугментации) с функциональным состоянием почек и почечного кровотока.

**Заключение.** Полученные результаты могут свидетельствовать об общности и взаимосвязи патогенетических механизмов, лежащих в основе развития повышенной жесткости магистральных сосудов и дисфункции почек у больных ИБС и ГБ с сопутствующим СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа; жесткость сосудов; почечный кровоток; дисфункция почек

## Arterial stiffness, renal function and renal blood flow in patients with coronary artery disease, arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus

Oskola E.V., Shubina A.T., Zairova A.R., Andreevskaya M.V., Bogieva R.M., Pogorelova O.A., Bolotina M.G., Balahonova T.V., Rogoza A.N., Karpov Yu.A.

Cardiology Research Complex, Moscow, Russian Federation

**Aim.** To investigate the relationship between changes in indicators of arterial stiffness of various types of vessels, hemodynamic pulsatility, renal function and renal blood flow in patients with coronary artery disease (CAD) and arterial hypertension in the presence or absence of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Materials and Methods.** The study included 96 patients with CAD and arterial hypertension; among them, 54 subjects had T2DM and 42 did not. Carbohydrate and lipid metabolism, renal function, stiffness of various types of arteries, parameters of hemodynamic pulsatility and renal blood flow were investigated.

**Results.** Arterial stiffness of various types of vessels was increased in the type 2 diabetes group: carotid–femoral pulse wave velocity as a marker of aortic stiffness (a vessel of the elastic type) was increased by 16% ( $p < 0.001$ ), index  $\beta$  of the common carotid artery (a vessel of the muscular elastic type) was increased by 7.6% ( $p < 0.05$ ) and index  $\beta$  of the brachial artery (a vessel of the muscular type) was increased by 22% ( $p < 0.05$ ). The level of microalbuminuria was 5-fold higher ( $p < 0.05$ ) and the renal resistive index was 12.5% higher ( $p < 0.05$ ) in the diabetics group. Significant correlations were found between aortic stiffness, parameters of hemodynamic pulsatility (pulse pressure, measured at the brachial artery, the central pulse pressure, augmentation index) and renal function and renal blood flow in patients in both groups.

**Conclusion.** *The results may indicate the general pathogenetic mechanisms and the relationship between the development of increased aortic stiffness and renal dysfunction in patients with CAD, arterial hypertension and T2DM.*

**Keywords:** *type 2 diabetes mellitus; vascular stiffness; renal blood flow; renal dysfunction*

**DOI:** 10.14341/DM2014396-106

**Ж**есткость аорты обладает независимым прогностическим значением в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных с артериальной гипертензией (АГ) [1], сахарным диабетом 2 типа (СД2) [2] и ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 3]. При этом установлена способность показателей жесткости аорты предсказывать, что неблагоприятные события (сердечно-сосудистые осложнения и летальность) выше у пациентов с исходно высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) (с ИБС, АГ, СД2, заболеваниями почек), чем в общей популяции [1]. В ряде клинических исследований была также продемонстрирована прогностическая значимость показателей жесткости общих сонных артерий (ОСА) в различных группах пациентов, в том числе с СД2 [4], с хронической болезнью почек (ХБП) [5]. В исследовании SMART (Second Manifestations of ARterial disease) было отмечено, что увеличение показателей жесткости и толщины интима-медиа (ТИМ) ОСА является маркером ССР как у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (в том числе с СД2), так и у пациентов с уже имеющимися ССЗ (атеросклеротическим поражением периферических артерий, АГ) [6]. У больных СД2 выявляются более высокие показатели жесткости аорты [2, 7], ОСА [4], артерий мышечного типа [7] по сравнению с лицами без СД2, сопоставимыми по возрасту и артериальному давлению (АД).

СД2 поражает сосуды как макро-, так и микроциркуляторного русла. Вследствие макроангиопатии развиваются атеросклероз и его осложнения, с развитием микроангиопатии связаны ретинопатия и нефропатия. Более половины пациентов с СД2 умирают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [8]. Диабетическая нефропатия стоит на втором месте после ССЗ среди причин смертности больных СД2 [9]. Кроме того, ХБП как умеренной, так и выраженной стадий увеличивает риски ССО, ССС и смертности от всех причин [10].

Повышенная жесткость магистральных артерий ассоциируется с развитием как макро-, так и микрососудистых осложнений при СД2 [7]. В свою очередь, даже при начальных стадиях нефропатии отмечается увеличение жесткости сосудов [11]. Известно о взаимосвязи показателей жесткости аорты и общих сонных артерий с микроальбуминурией (МАУ) и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных СД2 [12, 13]. Взаимосвязь показателей жесткости магистральных артерий и функционального состояния почек у пациентов с ССЗ и СД2 может быть обусловлена наличием общих патогенетических механизмов, участвующих в развитии изменений в стенке сосудов и клубочках почек: активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС),

эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, процессов гликирования и воспаления [14]. Значимый вклад в изменение структуры сосудистой стенки и клубочков почек при СД2 вносят процессы гликирования структурных белков (коллаген, эластин) [15]. Кроме того, под влиянием конечных продуктов гликирования (КПГ), накапливающихся в условиях активации окислительного стресса при СД2, происходит увеличение продукции коллагена, ламинина и фибронектина в стенке сосудов с изменением их свойств и увеличением жесткости [16]. Эти же механизмы играют важную роль в патогенезе гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза при нефропатии [17]. Кроме того, при увеличении жесткости магистральных артерий повышается пульсационность кровотока на периферии, что может оказывать повреждающее действие на органы-мишени, в том числе почки.

## Цель

Настоящего исследования было изучение показателей жесткости артерий различного типа, параметров пульсационности гемодинамики и почечного кровотока, показателей функции почек и их взаимосвязь у больных ССЗ с СД2.

## Материалы и методы

### Критерии включения пациентов в исследование

Критериями включения в исследование было наличие у пациентов стабильной ИБС и гипертонической болезни (ГБ), диагноз которых был установлен в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества. Группу СД2 составили пациенты с установленным эндокринологом диагнозом СД2 (согласно критериям ВОЗ), либо пациенты, находящиеся на терапии сахароснижающими препаратами по поводу диагностированного ранее СД2. В группу сравнения (без СД2) были включены пациенты, у которых отсутствовало нарушение углеводного обмена по данным орального теста толерантности к глюкозе (ОТТГ) (75 г) (по критериям ВОЗ, 2006 г.).

В исследование не были включены пациенты с перенесенными в течение 3 мес. до включения в исследование ССО (инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), пациенты с клиникой перемежающейся хромоты, указаниями на реваскуляризацию брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей в анамнезе, с гемодинамически значимыми стенозами почечных артерий, с недостаточностью кровообращения более 2 функционального класса, ХБП более 2 стадии, нарушением функции печени, анемией, с постоянной формой мерцательной аритмии, с острыми воспали-

тельными и системными заболеваниями, с недавними (до 6 мес.) хирургическими вмешательствами.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

#### Лабораторные методы исследования

ОГТТ проводили пациентам без указаний в анамнезе на диагностированный ранее СД и при концентрации глюкозы в венозной плазме натощак  $<7,0$  ммоль/л. Концентрацию глюкозы в цельной капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом на анализаторе Biosen фирмы EKF Diagnostic (Германия) натощак и через 2 ч после приема внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 250 мл воды.

Показатели липидного и углеводного обменов (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триацилглицериды (ТАГ), глюкоза), концентрацию креатинина в сыворотке крови определяли с помощью тест-наборов фирмы Abbott (США) на анализаторе ARCHITECT C-8000 Abbott Diagnostics (США).

Величину гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) в цельной крови (ЭДТА) определяли методом иммунотурбидиметрии с помощью тест-наборов фирмы Abbott (США) на анализаторе ARCHITECT C-8000 Abbott Diagnostics (США).

Расчет клиренса креатинина проводили по формуле Кокрофта–Голта:

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{88 \times [140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}}$$

для женщин результат умножали на 0,85.

Концентрацию цистатина С в сыворотке крови определяли с помощью набора реактивов фирмы BioVendor (Чешская республика) на вертикальном микропланшетном фотометре SUNRISE фирмы TECAN (Австрия), использовали промыватели (washers) для микропланшетов фирмы TECAN Columbus (Австрия). Расчет СКФ по цистатину С (СКФц) проводили по формуле Macisaac R.J. и соавт. (2006):

$$\text{СКФц (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{84,6 - 3,2}{\text{цистатин С}}$$

Определение микроальбуминурии (МАУ) в разовой порции мочи проводили с использованием тест-наборов фирмы Roche (Франция) на анализаторе Hitachi 912 Roche (Франция). За МАУ в соответствии с нормативами Международной Диабетической Федерации было принято значение отношения альбумин/креатинин более 2,5 мг/ммоль креатинина у мужчин и более 3,5 мг/ммоль креатинина у женщин [18].

#### Инструментальные методы исследования

В исследовании изучали показатели жесткости артерий различных типов. Проводили оценку жесткости аорты (сосуд эластического типа), общей сонной артерии (сосуд мышечно-эластического типа), плечевой и лучевой артерий (сосуды мышечного типа).

Региональную жесткость аорты (сосуд эластического типа) оценивали по показателю скорости пульсовой волны (СПВ) с использованием различных инструментальных методик.

Методом аппланационной тонометрии с помощью прибора SphygmoCor (AtCor, Сидней, Австралия) определяли СПВ на каротидно-феморальном участке (СПВкф). Для определения отраженной волны в аорте с помощью аппланационного тонометра проводили тонометрию лучевой артерии (SphygmoCor, AtCor, Сидней, Австралия). В нашей работе из показателей центральной гемодинамики, автоматически выдаваемых прибором, уделяется внимание показателю центрального пульсового и систолического артериального давления (цПАД и цСАД соответственно) и показателю индекса аугментации отраженной волны ( $A_{ix}$ ) и индекса аугментации отраженной волны, скорректированного по частоте сердечных сокращений ( $A_{ix75}$ ) [3]. При наличии межгрупповых различий по частоте сердечных сокращений (ЧСС) анализ результатов проводится по показателю  $A_{ix75}$ .

Для оценки региональной жесткости аорты применялся также ультразвуковой метод (УЗ-метод), позволяющий определить СПВ в нисходящем отделе аорты (грудной и брюшной отделы) [19].

Жесткость магистральных артерий оценивали также с помощью объемной сфигмографии на приборе VaseraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Скорость распространения пульсовой волны определяли «плечелодыжечным способом» (СПВпл) [20]. Показатель отражает скорость распространения пульсовой волны преимущественно по артериям эластического и, частично, мышечно-эластического типов. Прибор автоматически рассчитывает еще один показатель артериальной жесткости – кардио-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index – CAVI) [21]. Индекс CAVI является производным от СПВ на аорто-лодыжечном сегменте и позволяет судить об истинной жесткости артерий, при минимальном влиянии АД. В нашей работе учитывали средние (правая и левая сторона) значения показателей СПВпл и CAVI.

Показатели локальной жесткости общих сонных артерий (ОСА), правой плечевой артерии (ПА) и правой лучевой (ЛА) артерии (индекс жесткости  $\beta$ , модуль упругости  $E_p$ ) определяли с применением технологии эхо-трекинг на ультразвуковом аппарате AlocaProSound $\alpha$ 7 [22]. Значения индекса  $\beta$ , в отличие от других показателей локальной жесткости, не зависят от колебаний АД. В работе учитывали средние (правая и левая сторона) значения показателей локальной жесткости.

Показатели почечного кровотока оценивали с помощью УЗ-метода. Дуплексное сканирование почечных артерий проводили по стандартной методике на УЗ-системе EnVisor (Philips) с использованием мультисекторного конвексного датчика (3–5 МГц) [23]. Количественный анализ спектра доплеровского сдвига частот включал расчет следующих показателей: индекса резистивности (РИ) и пульсационного индекса (ПИ).

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов в группах сравнения

Показатель	Пациенты с СД2 (n=54)	Пациенты без СД2 (n=42)	p
Возраст, лет	63 (56–69)	63 (56–69)	нд
Пол, муж/жен	32/22	28/14	нд
САД, мм рт.ст.	136 (130–154)	130 (126–144)	нд
ДАД, мм рт.ст.	80 (76–86)	82 (76–88)	нд
ЧСС, уд/мин	60 (56–64)	56 (51–62)	p<0,01
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,6 (27,8–35,5)	29,4 (27,6–31,6)	p<0,05
Глюкоза венозной крови натощак, ммоль/л	8,5 (6,7–9,6)	5,4 (5,0–5,8)	p<0,001
Гликированный гемоглобин, %	7,3 (6,9–8,0)	5,9 (5,7–6,1)	p<0,001
ОХС, ммоль/л	4,7 (4,0–6,1)	4,7 (4,0–5,2)	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 (2,3–4,1)	2,8 (2,3–3,4)	нд
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0–1,2)	1,1 (1,0–1,3)	нд
ТАГ, ммоль/л	1,7 (1,4–2,5)	1,4 (1,1–1,6)	p<0,001

Примечание. Данные представлены в виде: медиана (25-й и 75-й процентиля). САД и ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление соответственно; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТАГ – триацилглицериды.

**Статистический анализ**

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Анализ межгрупповых различий по количественным признакам проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни; для сравнения групп по качественным признакам использовали точный критерий Фишера. Корреляционный анализ показателей проводили с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования****Клиническая характеристика пациентов**

В исследование было включено 96 пациентов с ИБС и ГБ, в том числе 54 пациента с СД2 и 42 пациента без СД2. В 1-ю группу были включены пациенты как с впервые выявленным СД2, так и с длительным течением заболевания (до 40 лет), при средней продолжительности СД2 8,2 года.

Группы пациентов значимо не различались по возрасту, полу и показателям АД, измеренного на ПА (табл. 1). В 1-й группе СД2 по сравнению со 2-й группой без СД2 отмечалась более высокая ЧСС: 60 (56–64) уд/мин против 56 (51–62) уд/мин ( $p < 0,01$ ). Исследуемые группы были сопоставимы по тяжести ИБС: с 1-м функциональным классом (ф.к.) стенокардии напряжения – 5/2 пациента соответственно; со 2-м ф.к. – 20/23 больных; с 3-м ф.к. – 15/7 пациентов; с 4-м ф.к. – 4/0 больных соответственно; без клиники стенокардии напряжения 9/8 больных; без болевой ишемии миокарда была выявлена у 1/2 пациентов соответственно.

Группы сравнения (с СД2/без СД2) были также сопоставимы по получаемой терапии, включающей: аспирин (принимали 46/38 пациентов соответственно), статины (38/35), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы ангиотензи-

новых рецепторов (БРА) (45/36),  $\beta$ -адреноблокаторы (47/37), блокаторы кальциевых каналов (23/12), нитраты (18/13), диуретики (12/7 пациентов соответственно). Большинство включенных в исследование больных СД2 по назначению эндокринолога получали моно- или комбинированную сахароснижающую терапию: метформин (30 пациентов), препараты сульфонилмочевины (33 пациента), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (8 больных), инсулин (13 пациентов). На комбинированной терапии двумя и более сахароснижающими препаратами находились 24 пациента. Пять человек получали только диетотерапию.

Группы пациентов достоверно различались по содержанию глюкозы в венозной плазме натощак и  $HbA_{1c}$ , который в группе больных СД2 составил 7,3% (6,9–8,0), а в группе без СД2 – 5,9% (5,7–6,1) ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Группы не различались по концентрации ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП в сыворотке крови. Содержание ТАГ было достоверно выше в группе больных СД2 (табл. 1).

Медиана индекса массы тела (ИМТ) была достоверно выше в группе больных СД2 по сравнению с группой без СД2 (табл. 1).

**Показатели региональной и локальной жесткости сосудов у больных ИБС и ГБ с СД2**

Повышение региональной жесткости аорты (сосуд эластического типа) у больных СД2 по сравнению с группой без СД2 было отмечено при использовании различных методов оценки скорости распространения пульсовой волны (СПВ) в аорте (табл. 2, рис. 1). Каротидно-феморальная СПВ (СПВ<sub>кф</sub>) у больных СД2 была на 16% выше, чем в группе сравнения: 11,9 (10,6–14,0) м/с против 10,0 (9,3–11,3) м/с соответственно ( $p < 0,001$ ). СПВ, измеренная с помощью УЗ-метода (СПВ<sub>ао</sub>), у больных СД2 была на 26% выше, чем в группе больных без СД2: 9,5 (8,0–10,9) м/с и 7,0 (5,9–8,7) м/с соответственно ( $p < 0,001$ ). По результатам объемной сфигмографии отмечено достоверное повышение СПВ<sub>пл</sub> у больных СД2 на 8,2% ( $p < 0,05$ ) по сравнению

Таблица 2

Жесткость сосудов, показатели пульсационности гемодинамики, функционального состояния почек и почечного кровотока у больных ИБС и ГБ с/без СД2

Показатель	Пациенты с СД2 (n=54)	Пациенты без СД2 (n=42)	p
<b>Показатели жесткости сосудистой стенки</b>			
СПВкф, м/с	11,9 (10,6–14,0)	10,0 (9,3–11,3)	<0,001
СПВАо, м/с	9,5 (8,0–10,9)	7,0 (5,9–8,7)	<0,001
СПВпл, м/с	14,6 (12,9–16,2)	13,4 (11,9–15,3)	<0,05
САVI	8,9 (7,9–9,5)	8,4 (7,9–9,1)	нд
Индекс β ОСА	10,5 (8,9–13,6)	9,7 (8,3–11,5)	<0,05
Ер ОСА	149,2 (121,8–195,5)	131,5 (111,3–157,7)	<0,05
Индекс β ПА	14,1 (11,4–19,6)	11,0 (7,8–15,4)	<0,01
Ер ПА	180 (147–255,5)	155 (108–204)	<0,01
Индекс β ЛА	22,6 (18,7–32,2)	22,1 (16,2–29,9)	нд
Ер ЛА	316,8 (244,5–454,8)	308 (204–391)	нд
<b>Показатели пульсационности центральной гемодинамики и ПАД, измеренного на плечевой артерии</b>			
цПАД, мм рт.ст.	49 (42–58)	43 (39–50)	<0,05
Aix75	24 (20–29)	24,5 (19–29)	нд
пПАД, мм рт.ст.	56 (48–66)	52 (46–58)	<0,05
<b>Лабораторные показатели функции почек</b>			
Креатинин, мкмоль/л	74,2 (69,6–83,4)	78,2 (69,0–85,6)	нд
Клиренс креатинина, мл/мин	110,5 (90,9–137,7)	101,9 (88,7–125,9)	нд
Отношение альбумин/креатинин, мг/моль Сг	0,5 (0,01–1,7)	0,1 (0–0,6)	<0,05
Цистатин С, мг/л	1,34 (1,25–1,53)	1,34 (1,27–1,49)	нд
СКФц, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	60 (52–64,7)	59,5 (52,2–63,5)	нд
<b>Данные УЗ-исследования почечного кровотока</b>			
РИ	0,8 (0,7–0,8)	0,7 (0,7–0,8)	<0,01
ПИ	1,7 (1,4–1,9)	1,4 (1,2–1,5)	<0,001

Примечание: n – количество пациентов. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. СПВ кф – скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке; СПВ Ао – скорость пульсовой волны в нисходящей аорте; СПВ пл – скорость пульсовой волны на плече-лодыжечном сегменте; САVI – кардио-лодыжечный сосудистый индекс жесткости; ОСА – общая сонная артерия; ПА – плечевая артерия; ЛА – лучевая артерия; β – индекс жесткости; Ер – модуль упругости; пПАД – пульсовое артериальное давление (ПАД), измеренное на плечевой артерии; цПАД – центральное ПАД; Aix75 – индекс аугментации, скорректированный по ЧСС; СКФц – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по цистатину-С; ПИ – пульсационный индекс; РИ – резистивный индекс.

с группой без СД2. Медиана САVI была несколько выше в группе больных СД2 по сравнению с группой без СД2, однако статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ( $p=0,13$ ) (табл. 2, рис. 1).

Показатели локальной жесткости общих сонных артерий (сосуды мышечно-эластического типа) были выше в группе СД2 по сравнению с группой без СД2: индекс жесткости β был выше на 7,6% ( $p<0,05$ ), а показатель Ер – на 12% ( $p<0,05$ ). Показатели локальной жесткости плечевой артерии (сосуд мышечного типа) также были достоверно выше в группе больных СД2: индекс жесткости β – на 22% ( $p<0,01$ ), Ер – на 14% ( $p<0,01$ ). По показателям жесткости лучевой артерии (индексу жесткости β и показателю Ер) различий выявлено не было ( $p=0,3$  и  $p=0,2$  соответственно) (табл. 2, рис. 1).

Таким образом, в группе больных СД2 наблюдалось достоверное повышение жесткости сосудов эластического (аорта), мышечно-эластического (ОСА) и мышечного (ПА) типов по сравнению с группой без СД2.

В группе СД2 отмечено достоверное повышение показателя центрального САД по сравнению с группой без СД2: 123 (113–135) мм рт.ст. против 114 (106–128) мм рт.ст. соответственно ( $p<0,05$ ).

В группе без СД2 отмечена корреляционная взаимосвязь СПВкф с уровнем периферического САД:  $r_s=0,42$ ;  $p<0,05$ .

В группе без СД2 обнаружена корреляционная взаимосвязь возраста с индексом жесткости САVI ( $r_s=0,66$ ;  $p<0,001$ ) и с показателем СПВпл ( $r_s=0,62$ ;  $p<0,001$ ).

Среди всех обследованных больных с ИБС и ГБ (96 пациентов) отмечена взаимосвязь жесткости сосудов различных типов с показателями углеводного обмена: препрандиальной гликемией – с показателями региональной жесткости аорты СПВкф и СПВАо ( $r_s=0,28$ ;  $p<0,01$  и  $r_s=0,20$ ;  $p<0,05$  соответственно). Также отмечена взаимосвязь гликемии с показателями жесткости артерий мышечно-эластического и мышечного типов: с индексом жесткости β ОСА ( $r_s=0,22$ ;  $p<0,05$ ), с модулем упругости Ер ОСА ( $r_s=0,23$ ;  $p<0,05$ ), с индексом жесткости β ПА ( $r_s=0,24$ ;  $p<0,05$ ) и модулем упругости Ер ПА ( $r_s=0,22$ ;  $p<0,05$ ). НbA<sub>1c</sub> коррелировал с показателями как региональной жесткости аорты, так и локальной жесткости артерий различных типов: с СПВкф ( $r_s=0,30$ ;  $p<0,01$ ), с модулем упругости Ер ОСА ( $r_s=0,22$ ;  $p<0,05$ ), с индексом жесткости β ПА ( $r_s=0,28$ ;  $p<0,01$ ), модулем

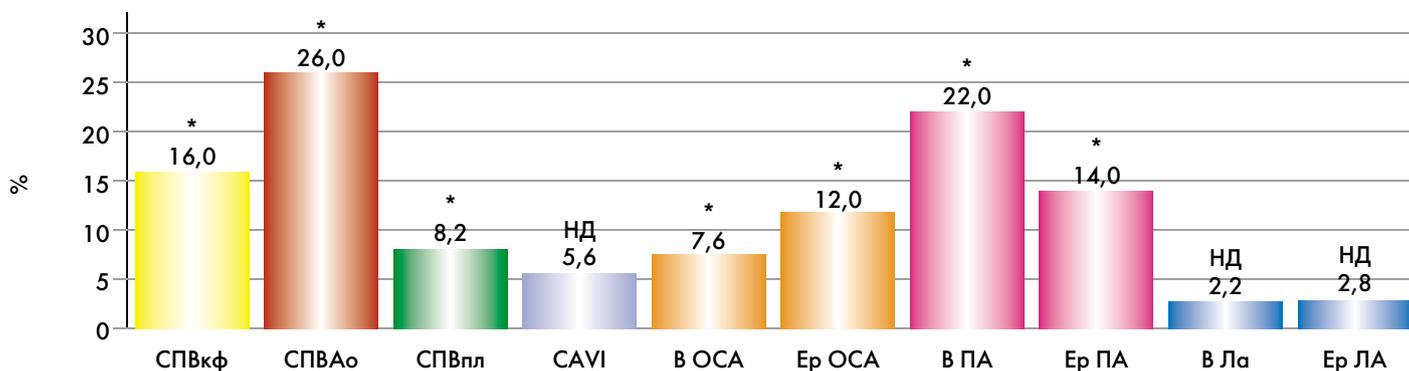


Рис. 1. Изменение показателей жесткости сосудов у больных ИБС и ГБ с СД2 по сравнению с пациентами без СД2.

Примечание: нд – недостоверное повышение, \* – статистически значимое повышение показателей. На рисунке отражено повышение показателей жесткости артерий в группе больных СД2 в процентах (%) по сравнению с показателями в группе сравнения, данные которых приняты за 0% в основании диаграммы.

упругости Ер ПА ( $r_s=0,26$ ;  $p<0,05$ ) и модулем упругости Ер ЛА ( $r_s=0,23$ ;  $p<0,05$ ).

Среди больных с СД2 отмечена корреляционная взаимосвязь продолжительности заболевания СД2 с СПВпл ( $r_s=0,36$ ;  $p<0,05$ ) и с показателями локальной жесткости ОСА: индексом  $\beta$  ( $r_s=0,29$ ;  $p<0,05$ ) и Ер ОСА ( $r_s=0,27$ ;  $p<0,05$ ). Кроме того, в группе больных СД2 выявлена взаимосвязь  $HbA_{1c}$  с показателем локальной жесткости лучевой артерии: индексом жесткости  $\beta$  ЛА ( $r_s=0,28$ ;  $p<0,05$ ).

В группе сравнения (без СД2) взаимосвязи показателей углеводного обмена с жесткостью сосудов не отмечено.

#### Показатели пульсационности центральной гемодинамики и ПАД, измеренного на плечевой артерии

По данным аппланационной тонометрии с использованием прибора SphygmoCor показатели центрального ПАД (цПАД) были выше в группе больных с СД2 на 12%, по сравнению с группой без СД2 ( $p<0,05$ ) (табл. 2). Достоверных различий по показателю индекса аугментации (Aix75) не отмечено ( $p=0,93$ ) (табл. 2).

Показатели ПАД, измеренного на плечевой артерии, также были выше в группе СД2 на 7% по сравнению с группой без СД2 ( $p<0,05$ ).

#### Показатели функции почек и почечного кровотока у обследованных пациентов

Группы пациентов не различались по показателям фильтрационной функции почек: концентрации креатинина и цистатина С в сыворотке крови, клиренсу креатинина и величине СКФ, рассчитанной по цистатину С (СКФц) (табл. 2). В обеих группах (с СД2 и без СД2) отмечалась отрицательная корреляционная взаимосвязь клиренса креатинина с возрастом пациентов ( $r_s=-0,65$ ;  $p<0,001$  и  $r_s=-0,56$ ;  $p<0,001$  соответственно). Кроме того, в группе больных СД2 прослеживалась отрицательная взаимосвязь клиренса креатинина с продолжительностью заболевания СД2:  $r_s=-0,27$ ;  $p<0,05$ .

В группе больных с СД2 у 17% пациентов выявлена МАУ. Величина МАУ в группе больных СД2 была

в 5 раз выше, чем у больных без СД2: 0,5 (0,01–1,7) против 0,1 (0–0,6) мг/ммоль креатинина ( $p<0,05$ ).

При исследовании показателей почечного кровотока (РИ, ПИ) при наличии СД2 было отмечено увеличение РИ на 12,5% ( $p<0,01$ ) и ПИ на 17,7% ( $p<0,001$ ) по сравнению с группой без СД2.

Кроме того, в группе больных СД2 отмечена взаимосвязь показателей РИ и ПИ с продолжительностью заболевания СД2:  $r_s=0,37$ ;  $p<0,01$  и  $r_s=0,30$ ;  $p<0,05$  соответственно.

В группе больных без СД2 была отмечена взаимосвязь показателей РИ и ПИ с возрастом пациентов:  $r_s=0,47$ ;  $p<0,01$  и  $r_s=0,41$ ;  $p<0,01$  соответственно.

При анализе данных всех включенных в исследование пациентов (96 человек) обнаружена взаимосвязь величины ПИ с показателями углеводного обмена: с концентрацией глюкозы в венозной крови натощак и с  $HbA_{1c}$  ( $r_s=0,32$ ;  $p<0,01$  и  $r_s=0,23$ ;  $p<0,05$  соответственно). В то же время, взаимосвязь показателя РИ отмечена только с содержанием глюкозы в венозной крови ( $r_s=0,25$ ;  $p<0,05$ ), а с  $HbA_{1c}$  достоверной взаимосвязи выявлено не было ( $r_s=0,16$ ;  $p=0,13$ ).

#### Взаимосвязь показателей жесткости магистральных артерий, функции почек и почечного кровотока у обследованных пациентов

В обеих группах пациентов, как с СД2, так и без СД2, выявлена взаимосвязь показателей жесткости магистральных артерий с показателями функционального состояния почек и почечного кровотока.

В группе больных с СД2 показатели региональной жесткости аорты были взаимосвязаны с показателями как фильтрационной функции почек, так и почечного кровотока. Отмечалась взаимосвязь концентрации креатинина, цистатина-С в сыворотке крови, СКФц с показателями жесткости аорты: СПВкф, СПВпл и показателем САVI. Показатели почечного кровотока (РИ, ПИ) также были взаимосвязаны с жесткостью аорты: с СПВАО, СПВпл и показателем САVI (табл. 3). В сосудах мышечно-эластического и мышечного типов таких взаимосвязей не было выявлено.

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи показателей функционального состояния почек и почечного кровотока с региональной жесткостью аорты и показателями пульсационности у больных ИБС и ГБ с СД2						
Показатели	СПВАо	СПВпл	САVI	СПВкф	пПАД	цПАД
Креатинин		$r_s=0,37$ $p<0,05$				
Цистатин-С		$r_s=0,48$ $p<0,05$	$r_s=0,47$ $p<0,05$	$r_s=0,44$ $p<0,05$		
СКФц		$r_s=-0,48$ $p<0,05$	$r_s=-0,47$ $p<0,05$	$r_s=-0,44$ $p<0,05$		
РИ	$r_s=0,34$ $p<0,01$	$r_s=0,38$ $p<0,05$	$r_s=0,37$ $p<0,05$		$r_s=0,28$ $p<0,05$	$r_s=0,32$ $p<0,05$
ПИ	$r_s=0,28$ $p<0,05$	$r_s=0,40$ $p<0,05$	$r_s=0,37$ $p<0,05$		$r_s=0,35$ $p<0,01$	$r_s=0,43$ $p<0,01$

Примечание: СКФц – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по цистатину-С; РИ – резистивный индекс; ПИ – пульсационный индекс; СПВ кф – скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке; СПВ Ао – скорость пульсовой волны в нисходящей аорте; СПВ пл – скорость пульсовой волны на плече-лодыжечном сегменте; САVI – кардио-лодыжечный сосудистый индекс жесткости; пПАД – пульсовое артериальное давление (ПАД), измеренное на плечевой артерии; цПАД – центральное ПАД.

В группе больных без СД2 отмечена взаимосвязь индекса жесткости  $\beta$  ОСА с концентрацией цистатина-С ( $r_s=0,49$ ;  $p<0,05$ ).

#### Взаимосвязь показателей пульсационности центральной гемодинамики и ПАД, измеренного на плечевой артерии, с показателями функции почек и почечного кровотока у обследованных пациентов

При наличии СД2 отмечена взаимосвязь параметров почечного кровотока (РИ и ПИ) с показателями ПАД, измеренного на ПА, и центрального ПАД (табл. 3).

У лиц без СД2 также прослеживалась взаимосвязь показателя почечного кровотока (РИ) с индексом аугментации ( $Aix75$ ) ( $r_s=0,45$ ;  $p<0,05$ ). Кроме того, отмечена взаимосвязь величины МАУ с концентрацией центрального ПАД ( $r_s=0,54$ ;  $p<0,01$ ).

## Обсуждение

В нашем исследовании у каждого пациента (с ИБС и ГБ) впервые измеряли показатели жесткости артерий всех типов: региональную жесткость аорты (сосуд эластического типа), локальную жесткость ОСА (сосуд мышечно-эластического типа), плечевой и лучевой артерий (сосуды мышечного типа). При наличии СД2 выявлено увеличение жесткости артерий всех типов: аорты, ОСА и ПА, что ранее отмечалось авторами других работ, однако при исследовании отдельных типов артерий [2, 4, 7, 24]. Значимых межгрупповых различий по показателю жесткости ЛА нами выявлено не было. Значительное повышение жесткости ПА у больных СД2 и отсутствие значимых межгрупповых различий по величине жесткости ЛА может быть объяснено тем, что в силу структурных особенностей ЛА (более развитый гладкомышечный слой) функциональный компонент формирования сосудистой жесткости (изменение тонуса артерии) более выражен у ЛА, поэтому величина локальной жесткости ЛА может быть подвержена значительным колебаниям.

Нами, так же как и другими авторами, отмечена взаимосвязь показателей жесткости артерий различных типов с показателями углеводного обмена [25, 26]. Обращает на себя внимание тот факт, что в качестве группы сравнения в исследовании участвовали больные ИБС и ГБ без признаков нарушения углеводного

обмена по результатам ОГТТ. Однако величина  $HbA_{1c}$  в этой группе пациентов составила 5,9% [5,7–6,1], тогда как  $HbA_{1c}>5,6\%$  некоторыми авторами [27] уже рассценивается как показатель высокого риска развития диабета или даже имеющих ранних нарушений углеводного обмена (предиабета). Таким образом, несмотря на нормальные результаты ОГТТ, более 75% пациентов из группы сравнения могли иметь ранние или скрытые нарушения углеводного обмена. Этот факт подтверждает высокую распространенность нарушений углеводного обмена среди больных ССЗ, отмеченную в других исследованиях [28].

При оценке взаимосвязи показателей жесткости сосудов различных типов с  $HbA_{1c}$  были выявлены следующие особенности. Большинство больных из группы с СД2 со средней продолжительностью заболевания диабетом 8 лет уже получали сахароснижающую терапию. Взаимосвязи жесткости аорты, общих сонных артерий с  $HbA_{1c}$  в основной группе на момент обследования выявлено не было. Однако наблюдалась взаимосвязь показателей жесткости аорты и ОСА с продолжительностью заболевания СД2.  $HbA_{1c}$  у больных с СД2 изменяется под влиянием лечения и отражает степень компенсации углеводного обмена только за предшествующие 3 месяца. В то же время изменение жесткости сосудов эластического и мышечно-эластического типов (аорта, ОСА) при СД2 происходит постепенно на протяжении всего заболевания и зависит от степени компенсации диабета в различные его периоды, имея «накопительный» характер. Вместе с тем, в группе больных с СД2 отмечалась взаимосвязь величины  $HbA_{1c}$  с показателями жесткости ЛА (сосуд мышечного типа), что, по-видимому, является отражением динамичного изменения функционального компонента сосудистой жесткости артерий мышечного типа. Если повышение жесткости аорты является следствием структурных изменений ее стенки, то жесткость сосудов мышечно-эластического и мышечного типов дополнительно определяется вазомоторным компонентом, на который, в свою очередь, оказывают влияние состояние функции эндотелия, активность симпатической, ренин-ангиотензиновой систем и содержание других активных медиаторов в кровотоке.

Полученные нами результаты о взаимосвязи возраста пациентов с показателями жесткости магистральных

артерий (СПВпл, САVI) в группе без СД2 и отсутствие таковой в группе СД2 согласуются с данными литературы [24]. Эта особенность объясняется тем, что влияние возраста на показатели жесткости сосудов эластического типа при наличии СД2 сказывается только в относительно молодом возрасте, а с годами нивелируется, уступая место влиянию повреждающих факторов, связанных с СД2, в то время как в группе больных без СД2 влияние возраста на показатели жесткости сосудистой стенки сохраняется.

Региональную жесткость аорты изучали с использованием нескольких диагностических методов. Максимальные межгрупповые различия по величине региональной жесткости аорты были получены по результатам УЗ-метода: у больных СД2 СПВАо была выше на 26%, тогда как СПВкф была выше на 16%, а наименьшие межгрупповые различия наблюдались по результатам объемной сфигмографии: величина СПВпл была выше в группе больных с СД2 на 8,2%. Не было отмечено межгрупповых различий по показателю САVI. УЗ-метод позволяет регистрировать СПВ непосредственно в нисходящем отделе аорты, тогда как при использовании других методов существенный вклад в полученные результаты вносят другие участки сосудистого русла: в случае оценки СПВкф – жесткость наружной сонной и бедренной артерий, а при оценке СПВ методом объемной сфигмографии (СПВпл) охватывается наиболее протяженный участок сосудистого русла: от плечевой артерии до артерий голени. Полученные результаты позволяют высказать предположение о том, что вклад СД2 в развитие повышенной артериальной жесткости у больных с ИБС и ГБ является максимальным на уровне аорты (сосуд эластического типа).

При использовании любого метода определения сосудистой жесткости величина СПВ зависит от АД. Величина периферического АД в группе больных с СД2 значительно не отличалась от группы сравнения, однако медиана САД у больных СД2 все же была на 6 мм рт. ст. выше, чем в группе больных без СД2. Кроме того, по показателям центрального АД отмечено достоверное повышение САД в группе с СД2 по сравнению с группой без СД2 (на 9 мм рт. ст.). Таким образом, нельзя исключить вклад АД в повышение СПВ в группе больных СД2.

САVI является расчетным показателем, позволяющим нивелировать влияние АД в момент исследования на величину сосудистой жесткости. В нашем исследовании медиана значений САVI была несколько выше в группе больных СД2 (8,9 против 8,4), хотя статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. Вместе с тем, величина САVI, как и СПВпл, определяется не только жесткостью аорты, но и жесткостью других крупных сосудов, тогда как у больных ИБС и ГБ с СД2 максимальные различия по величине сосудистой жесткости, по-видимому, наблюдаются на уровне аорты.

АД в момент исследования является важной детерминантой величины артериальной жесткости. Однако, с другой стороны, прогрессирующее увеличение жесткости аорты, снижение ее демпфирующей функции при-

водит к повышению систолического и пульсового АД, что лежит в основе механизма развития изолированной систолической гипертензии [29]. В нашем исследовании группы пациентов значимо не различались по периферическому САД на плечевой артерии, однако по величине периферического ПАД было отмечено достоверное различие с повышением указанного показателя в группе СД2 по сравнению с группой без СД2. В свою очередь, показатели центрального САД и ПАД были также значимо выше у больных с СД2 по сравнению с группой без СД2, что отмечали ранее и другие исследователи [30]. Кроме того, показатель центрального ПАД рассматривается как предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных СД2 [30]. В результате повышения жесткости аорты увеличивается скорость проведения пульсовых волн на периферию с последующим возвратом отраженных волн и увеличением (аугментацией) центрального АД. Центральное ПАД косвенно указывает на повышение пульсационности кровотока, оказывающей повреждающее действие на органы-мишени, в том числе почки.

По данным Hashimoto J. и Ito S., цПАД и цСАД являлись предикторами развития альбуминурии у больных с АГ, 20% из которых имели СД2 [31]. В свою очередь, в нашем исследовании была отмечена взаимосвязь величины МАУ с уровнем центрального ПАД в группе больных без СД2. Кроме того, в обеих группах пациентов прослеживалась взаимосвязь показателей пульсационности центральной гемодинамики (центрального ПАД, А<sub>ix</sub>75) и ПАД, измеренного на плечевой артерии, с показателями почечного кровотока: РИ и ПИ. Предполагают, что ПИ характеризует степень повреждающего воздействия пульсовых волн на сосуды почек, а повышение РИ считается наиболее ранним маркером поражения почек и выявляется у больных с недавно диагностированными АГ или СД2 еще до появления МАУ [32, 33]. В группе больных с СД2 ПИ был выше на 17,7%, а РИ – на 12,5% по сравнению с больными без СД2.

Как у больных СД2, так и у больных без СД2 отмечена взаимосвязь показателей жесткости магистральных артерий с функциональным состоянием почек. В группе больных с СД2 увеличение жесткости аорты ассоциировалось с более низкими показателями фильтрационной функции почек (по концентрации креатинина крови, цистатина-С, СКФц) и с изменением характеристик почечного кровотока (повышением РИ и ПИ), что согласуется с результатами других исследований [31, 33]. Данные о наличии взаимосвязи между жесткостью аорты и функциональным состоянием почек были получены и другими исследователями. Bouchi R. и соавт. отметили взаимосвязь жесткости аорты (по показателю СПВкф) с клиренсом креатинина и МАУ у больных с СД2 [34]. В работе Hamano K. и соавт. была выявлена взаимосвязь РИ почечного кровотока с СПВпл у пациентов с СД2 без признаков гемодинамически значимого стенозирования почечных артерий [35]. По данным исследования J-TORP повышение СПВпл было независимым фактором риска развития МАУ у больных АГ без СД2 [36].

Вместе с тем, в ряде исследований была отмечена взаимосвязь функционального состояния почек с жесткостью не только аорты, но и других артерий [37, 38]. Zhan W.W. и соавт. отметили взаимосвязь показателей жесткости ОСА с МАУ у пациентов с СД2 [38]. В исследовании Ноогн у пациентов с СД2 отмечена взаимосвязь показателей функции почек (клиренса креатинина и МАУ) с жесткостью артерий различных типов: аорты, ОСА, ПА. При снижении клиренса креатинина отмечалось уменьшение показателей растяжимости ОСА и ПА, а увеличение МАУ ассоциировалось с уменьшением растяжимости ОСА и с уменьшением времени распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке [11]. По результатам нашего исследования взаимосвязь функционального состояния почек и почечного кровотока в группе больных СД2 наблюдалась только с показателями жесткости аорты. В группе больных без СД2, кроме того, была выявлена взаимосвязь индекса жесткости  $\beta$  ОСА с концентрацией цистатина-С. Взаимосвязи функционального состояния почек и показателей жесткости артерий мышечного типа в нашем исследовании выявлено не было. В связи с этим следует отметить, что в нашем исследовании, согласно критериям включения, участвовали только пациенты с уже имеющимися клиническими проявлениями атеросклероза (ИБС). Ранее Hashimoto J. и соавт. не отметили взаимосвязи показателей функции почек и почечного кровотока с жесткостью артерий мышечно-эластического и мышечного типов у пациентов с ССЗ без СД2 [31].

Таким образом, по результатам нашего исследования можно сделать вывод, что взаимосвязь жесткости аорты, ОСА с функциональным состоянием почек и почечного кровотока прослеживается и у больных с уже имеющимися клиническими проявлениями атеросклероза, а взаимосвязи дисфункции почек с жесткостью артерий мышечного типа не наблюдается.

Выявленные нами и другими авторами взаимосвязи подтверждают наличие общих механизмов развития повышения жесткости артерий различных типов и изменений функционального состояния почек.

Помимо гемодинамических факторов (повреждающее действие пульсовой волны), в основе наблюдаю-

щихся взаимосвязей функционального состояния почек и почечного кровотока с жесткостью артерий и уровнем центрального АД могут лежать и общие структурные изменения сосудистой стенки и клубочков почек. Не случайно наличие признаков даже начальных стадий ХБП связано с повышенным риском развития ССО [10, 14]. Изменения в почках, как и изменения в сосудах, у больных с АГ и СД2 происходят параллельно под влиянием агрессивных факторов, одновременно воздействующих и на сосуды, и на клубочки почек (активация процессов гликирования, перекисного окисления, факторы воспаления). При этом интенсивность воздействия этих факторов у больных с СД2, очевидно, выше, чем у больных без СД2.

## Выводы

Установлено, что у больных с ИБС и ГБ при наличии СД2 имеется повышение показателей жесткости артерий всех типов с максимальным повышением жесткости на уровне аорты.

У больных СД2 наблюдалось повышение показателей пульсационности центральной гемодинамики и их взаимосвязь с показателями почечного кровотока, что подтверждает роль пульсационности кровотока как фактора повреждения органов-мишеней.

Жесткость аорты и общих сонных артерий была ассоциирована с начальными признаками дисфункции почек, что, по-видимому, объясняется общностью патогенетических механизмов, лежащих в основе развития как макро-, так и микроангиопатии.

Изменение жесткости сосудов различных типов под влиянием компенсации СД2 требует дальнейшего изучения. При достижении компенсации углеводного обмена, вероятнее всего, быстрее и в большей степени можно ожидать изменения показателей жесткости артерий мышечного типа.

## Информация о конфликте интересов

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

## Список литературы

1. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
2. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation.* 2002;106(16):2085–2090. doi: 10.1161/01.CIR.0000033824.02722.F7
3. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588–2605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254
4. Della-Morte D, Ricordi C, Guadagni F, Rundek T. Measurement of subclinical carotid atherosclerosis may help in predicting risk for stroke in patients with diabetes. *Metab Brain Dis.* 2013;28(3):337–339. doi: 10.1007/s11011-013-9385-3
5. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension.* 1998;32(3):570–574. doi: 10.1161/01.HYP.32.3.570
6. Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation.* 1999;100(9):951–957. doi: 10.1161/01.CIR.100.9.951

7. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Barros PN, Conte PH, Salles GF. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):472–476. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.12.027
8. Трунина ЕН, Петунина НА, Чорбинская СА. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в лечении сахарного диабета 2 типа. Возможности кардиопротекции. *Сахарный диабет*. 2011;(2):59–64. [Trunina EN, Petunina NA, Chorbinskaya SA. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus. Possibilities of cardioprotection. *Diabetes mellitus*. 2011;(2):59–64.] doi: 10.14341/2072-0351-5636
9. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ, Дедов ИИ. Диабетическая нефропатия: достижения в диагностике, профилактике и лечении. *Сахарный диабет*. 2005;(3):22–25. [Shetakova MV, Chugunova LA, Shamkhalova MS, Dedov II. Diabeticheskaya nefropatiya: dostizheniya v diagnostike, profilaktike i lechenii. *Diabetes mellitus*. 2005;(3):22–25.] doi: 10.14341/2072-0351-5574
10. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int*. 2002;62(4):1402–1407. doi:10.1111/j.1523-1755.2002.kid571.x
11. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1942–1952. doi: 10.1681/ASN.2006111217
12. Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, Ishimura E, Emoto M, Okamura T, et al. Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1848–1855. doi: 10.2337/diacare.21.11.1848
13. Takegoshi T, Hirai J, Shimada T, Saga T, Kitoh C. The correlation between pulse wave velocity and diabetic angiopathy. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1991;28(5):664–667. doi: 10.3143/geriatrics.28.664
14. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85–97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342
15. Ahmed N, Thornalley PJ. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(9):642–650. [Ahmed N, Thornalley PJ. Rol' konechnykh produktov glikirovaniya v patogeneze oslozhneniy sakharnogo diabeta. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2009;17(9):642–650.]
16. Huang K, Huang J, Xie X, Wang S, Chen C, Shen X, et al. Sirt1 resists advanced glycation end products-induced expressions of fibronectin and TGF- $\beta$ 1 by activating the Nrf2/ARE pathway in glomerular mesangial cells. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:528–540. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.029
17. Raj DS, Choudhury D, Welbourne TC, Levi M. Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(3):365–380. doi: 10.1016/S0272-6386(00)70189-2
18. International Diabetes Federation. Chapter 14: Kidney damage. *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. Clinical Guidelines Task Force. 2005; 54–58. Available from: <http://www.idf.org/webdata/docs/GGT2D%2014%20Kidney%20damade.pdf>
19. Андреевская МВ, Чихладзе НМ, Саидова МА. Возможности ультразвуковых методов оценки ригидности аорты и ее значимость при патологии сердца и сосудов. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009;(2):91–97. [Andreevskaya MV, Chikhladze NM, Saidova MA. Aortic Stiffness Ultrasound Assessment in Cardiovascular Pathology. *Ul'trazvukovaiã i funktsional'naïã diagnostika*. 2009;(2):91–97.]
20. Рогоза АН, Балахонова ТВ, Чихладзе НМ, и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. Москва: Атмосфера; 2008. [Rogoza AN, Balakhonova TV, Chikhladze NM, et al. *Sovremennye metody otsenki sostoyaniya sosudov u bol'nykh arterial'noy gipertoniei*. Moscow: Atmosfera; 2008.]
21. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006;13(2):101–107. doi: 10.5551/jat.13.101
22. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension*. 1994;23(6 Pt 2):878–883. doi: 10.1161/01.HYP.23.6.878
23. Puttermans T, Nemery C. Diabetes: the use of color Doppler Sonography for the assessment to vascular complications. *Eur J Ultrasound*. 1998;7(1):15–22. doi: 10.1016/S0929-8266(98)00008-1
24. Cameron JD1, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2133–2138. doi: 10.2337/diacare.26.7.2133
25. Chen Y, Huang Y, Li X, Xu M, Bi Y, Zhang Y, et al. Association of arterial stiffness with HbA1c in 1,000 type 2 diabetic patients with or without hypertension. *Endocrine*. 2009;36(2):262–267. doi: 10.1007/s12020-009-9221-z
26. Cameron JD, Cruickshank JK. Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(7):677–682. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04659.x
27. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035–3087. doi: 10.1093/eurheartj/ehf108
28. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons 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*. *Eur Heart J*. 2004;25(21):1880–1890. doi: 10.1016/j.ehj.2004.07.027
29. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107(22):2864–2869. doi: 10.1161/01.CIR.0000069826.36125.B4
30. Chirinos JA, Segers P, Gillebert TC, De Buyzere ML, Van Daele CM, Khan ZA, et al. Central pulse pressure and its hemodynamic determinants in middle-aged adults with impaired fasting glucose and diabetes: the Asklepios study. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2359–2365. doi: 10.2337/dc12-1463
31. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):839–846. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177469

32. Bruno RM, Daghini E, Landini L, Versari D, Salvati A, Santini E, et al. Dynamic evaluation of renal resistive index in normoalbuminuric patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(9):2430–2439. doi: 10.1007/s00125-011-2148-y
33. Ohta Y, Fujii K, Arima H, Matsumura K, Tsuchihashi T, Tokumoto M, et al. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. *J Hypertens*. 2005;23(10):1905–1911. doi: 10.1097/01.hjh.0000181323.44162.01
34. Bouchi R, Babazono T, Mugishima M, Yoshida N, Nyumura I, Toya K, et al. Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2570–2575. doi: 10.2337/dc11-1020
35. Hamano K, Niita A, Ohtake T, Kobayashi S. Associations of renal vascular resistance with albuminuria and other macroangiopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1853–1857. doi: 10.2337/dc08-0168
36. Munakata M, Miura Y, Yoshinaga K; J-TOPP study group. Higher brachial-ankle pulse wave velocity as an independent risk factor for future microalbuminuria in patients with essential hypertension: the J-TOPP study. *J Hypertens*. 2009;27(7):1466–1471. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832b4740
37. Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, Ishimura E, Emoto M, Okamura T, et al. Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1848–1855. doi: 10.2337/diacare.21.11.1848
38. Zhan WW, Chen YH, Zhang YF, Zhu Y, Lin YY, Ren XP, et al. Carotid stiffness and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Endocrine*. 2009;35(3):409–413. doi: 10.1007/s12020-009-9172-4

<b>Оскола Елена Васильевна</b>	аспирант отделения ангиологии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова <b>E-mail: oelen2010@yandex.ru</b>
Шубина Анна Тимофеевна	к.м.н., н.с. отделения ангиологии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва, Российская Федерация
Заирова Алсу Рафхатовна	к.м.н., н.с. отдела новых методов диагностики, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва, Российская Федерация
Андреевская Марина Владимировна	м.н.с. лаб. ультразвуковых методов исследования отдела новых методов диагностики, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва, Российская Федерация
Богиева Роксана Мирабовна	к.м.н., м.н.с. лаб. ультразвуковых методов исследования отдела новых методов диагностики, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва, Российская Федерация
Погорелова Ольга Александровна	к.м.н., ст.н.с. отдела новых методов диагностики, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва, Российская Федерация
Болотина Марина Григорьевна	врач-эндокринолог, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва, Российская Федерация
Балахонова Татьяна Валентиновна	д.м.н., проф. отдела новых методов диагностики, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва, Российская Федерация
Рогоза Анатолий Николаевич	д.б.н., проф., руководитель отделения новых методов диагностики, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва, Российская Федерация
Карпов Юрий Александрович	д.м.н., проф., руководитель отделения ангиологии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, зам. генерального директора Российского кардиологического научно-производственного комплекса, Москва, Российская Федерация

# Эффективность амбулаторного лечения синдрома диабетической стопы в повседневной практике кабинета «Диабетическая стопа»: когортное исследование

Удовиченко О.В.<sup>1</sup>, Берсенева Е.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №22 ДЗМ», Москва  
(гл. врач – Л.Г.Вершинина)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва  
(ректор – д.м.н., проф. А.Г. Камкин)

Для планирования работы амбулаторной службы, сопоставления результатов работы разных кабинетов «Диабетическая стопа» (КДС), фармакоэкономического анализа и прогнозирования сроков заживления язв очень важны надежные данные об эффективности амбулаторного лечения диабетических язв в КДС, однако такие данные для России ранее не публиковались. Целью проведенного исследования был анализ результатов амбулаторного лечения язвенных дефектов нижних конечностей у больных сахарным диабетом (СД) в условиях повседневной практики КДС.

**Материалы и методы.** Проанализированы медицинские документы всех больных, которые в течение 2012 г. обратились в КДС для лечения язвенных дефектов (72 пациента, 77 эпизодов лечения, всего 124 язвы). Медиана возраста пациентов составила 66 (45–90) лет. 51% составили женщины, 49% – мужчины. У 3 (4%) больных имел место СД 1 типа (СД1), у остальных – СД 2 типа (СД2). Медианная давность язвы на момент начала лечения – 31 день (1–392). Язвы стопы составили 106 (85%) всех случаев язв, язвы голени – 18 (15%). У 1 пациентки имелось сочетание язв стопы и голени. Обследование и лечение пациентов проводилось одним опытным врачом, согласно современным международным и национальным рекомендациям.

**Результаты.** Согласно данным обследования, в 39% случаев имела место ишемия конечности. За 3, 6 и 12 мес лечения полное заживление (всех язв) наступило у 34%, 51% и 65% пациентов. Рана не зажила на момент сбора катамнеза у 16%, ампутирована у 9% (1 (1%) – на уровне голени, 6 (8%) – малая). Смертность – 4% (от сердечно-сосудистых заболеваний). Сопоставление с зарубежными данными показало сходные результаты. Современные высокотехнологичные методы (иммобилизирующая разгрузочная повязка и реваскуляризирующие вмешательства) применялись недостаточно часто; их более активное применение улучшит результаты лечения.

## Заключение.

- 1) Эффективность лечения синдрома диабетической стопы – 34%, 51% и 65% за 3, 6 и 12 мес лечения соответственно.
- 2) Эффективность лечения может быть повышена за счет максимально широкого использования высокотехнологичных методов лечения – иммобилизирующих повязок (ТСС) и реваскуляризирующих вмешательств.
- 3) «Пациент-ориентированный» подход (заживление всех язв у пациента как критерий успеха лечения) является оптимальным при сборе данных, однако при наличии нескольких язв у больного в ряде случаев имеют значение показатели, ориентированные на язву.
- 4) Исследованная когорта отражает типичных пациентов амбулаторного КДС, и полученные данные о результатах ее лечения могут использоваться для планирования работы и оценки эффективности других КДС, а также при проведении фармакоэкономических исследований.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; синдром диабетической стопы; кабинет «Диабетическая стопа»; когортное исследование; эффективность лечения

## Efficacy of routine diabetic foot treatments at an outpatient clinic: a cohort study

Udovichenko O.V.<sup>1</sup>, Berseneva E.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Municipal polyclinic #22, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

Reliable data on the efficacy of treatment for diabetic foot (DF) ulcers (DFUs) is essential for planning outpatient services, comparison of several DF clinics, pharmacoeconomic studies and prognosis of healing time. However, no reports based on Russian DF cases have been published to date.

**Aims.** The aim of our study was to analyse of the outcomes of routine DFU treatments at one DF outpatient clinic (DFOC).

**Materials and methods.** We analysed the medical records of all patients admitted to one DFOC for foot/leg ulcers in 2012 (72 patients, 77 episodes of treatment, 124 ulcers in total). The median age of the patients was 66 years (range: 45–90 years), 51% patients were females and 49% were males. Three (4%) patients had type 1 diabetes mellitus, whereas the rest had type 2 diabetes mellitus. The median duration of ulcer prior to the initiation of treatment was 31 days (range: 1–392 days). A total of 106 (85%) cases involved DFUs, whereas 18 (15%) involved leg ulcers in patients with diabetes. One patient had a combination of foot and leg ulcers. Examination and treatment of all patients were conducted by a single experienced doctor according to international and national guidelines. The follow-up time ranged from 8–20 months.

**Results.** Lower extremity ischemia was observed in 39% cases. The healing rate for all ulcers at 3, 6 and 12 months was 34%, 51% and 65%, respectively. At follow-up time, ulcers remained unhealed in 16% patients and 9% survived amputations [1 (1%), below knee; 6 (8%), minor]. Furthermore, 4% patients died on account of cardiovascular events. The results of the present study were comparable to those reported in other countries. Modern and effective treatment modalities (such as contact casting and revascularisation) were not used extensively; therefore, their active utilisation is necessary to improve treatment outcomes.

#### Conclusions.

1) The healing rate for ulcers in our cohort was 34%, 51% and 65% at 3, 6 and 12 months, respectively.

2) Treatment efficacy should be improved by increasing the use of total contact casting and revascularisation.

3) Person-related measures (i.e. healing of all ulcers in a patient) are optimal for most cases, although ulcer-related measures can be significant in cases where several ulcers are detected in a patient.

4) Our studied cohort is typical for a DFOC; therefore, our data can be used for planning outpatient services, evaluation of other DFOCs and pharmacoeconomic studies.

**Keywords:** diabetes mellitus; diabetic foot; diabetic foot clinic; cohort study; treatment efficacy

DOI: 10.14341/DM20143107-112

**Я**звенно-некротические поражения стоп – наиболее частое проявление синдрома диабетической стопы (СДС). Их распространенность оценивается в 4–10% всех пациентов с сахарным диабетом (СД), а ежегодная частота новых случаев – 2,2–5,9% [1]. В большинстве случаев их лечение проводится в амбулаторных условиях – в неспециализированных хирургических кабинетах поликлиник или кабинетах «Диабетическая стопа» (КДС).

Очень важен объективный анализ эффективности такого лечения – доли заживших язв за 3 или 6 месяцев, сроков заживления, частоты ампутаций и т.п. Эти данные необходимы для планирования работы амбулаторной службы, сопоставления результатов работы разных КДС, фармакоэкономического анализа, прогнозирования сроков заживления язв (для разъяснения перспектив лечения пациентам, определения примерных сроков временной нетрудоспособности и др.). Однако такие данные для России крайне скудны и редко публикуются. Обычно источником данных являются отчеты врачей КДС, но они недостаточно надежны по ряду причин: не все врачи ведут регистры больных; часть пациентов прерывает лечение в КДС и «выпадает» из поля зрения врача; схема «движения» пациентов (рис. 1) достаточно сложна.

Одно из немногочисленных специально спланированных исследований – работа Н.В.Максимовой [2], где, в числе прочего, оценивались небольшие выборки больных с нейропатической формой СДС, получавших лечение в КДС и хирургическом кабинете поликлиники (и было показано, что лечение в КДС значительно более эффективно, сопровождаясь при этом меньшими затратами, чем в кабинете хирурга).

Однако для объективной оценки эффективности КДС в лечении язвенных дефектов необходимо проанализировать исходы лечения у всей когорты больных, принятых на лечение за определенный период времени (рис. 2) с обязательным контактом с теми, кто по каким-то причинам прекратил посещать КДС до заживления язвы.

#### Цель

- 1) Оценить результаты амбулаторного лечения язвенных дефектов нижних конечностей у больных СД в условиях повседневной практики КДС.
- 2) Определить оптимальную методику оценки результатов лечения при наличии у пациента нескольких язвенных дефектов.

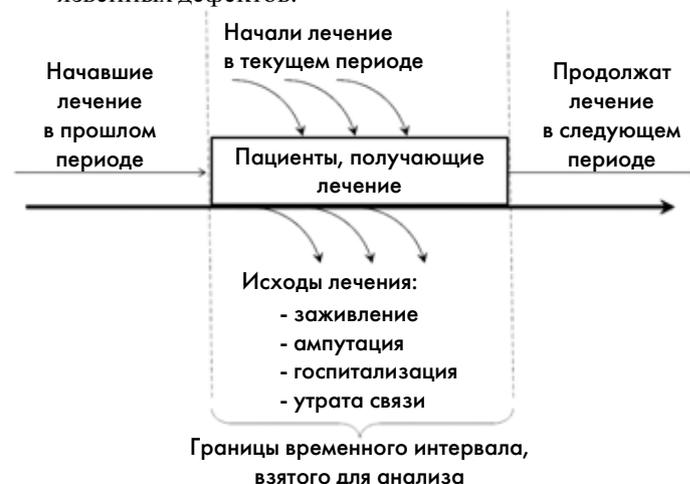


Рис. 1. Движение пациентов, получающих лечение язвенных дефектов в КДС (схематично).



Рис. 2. Движение пациентов когорты (схематично).

## Материалы и методы

Для формирования когорты исследования были проанализированы медицинские карты всех 86 пациентов, которые с января по декабрь 2012 г. обратились в КДС для лечения язвенных дефектов. У них одним и тем же врачом проводилось лечение 138 язв стопы или голени на фоне СД. Часть пациентов (14 человек) самостоятельно прекратили лечение в КДС после 1-го или 2-го визитов и были исключены из дальнейшего анализа, поэтому результативность лечения изучалась в группе из 72 пациентов. У 5 пациентов после заживления язв за период исследования проводилось лечение новых язв (рецидив язвы или язва в другой зоне), поэтому суммарное число эпизодов лечения составило 77 (всего 124 язвы).

Медиана возраста пациентов составила 66 (45–90) лет. 51% (37 из 72) составили женщины, 49% — мужчины. У 3 (4%) больных имел место СД 1 типа (СД1), у остальных — СД 2 типа (СД2). Медианная давность язвы на момент начала лечения составила 31 день (1–392).

В КДС для оценки общего состояния пациента проводилось **общеклиническое обследование**, общий и биохимический анализ крови, определение уровня гликированного гемоглобина  $HbA_{1c}$  (микрколоночным методом с помощью анализатора Bio-Rad D10, США). В рамках клинико-инструментального обследования во всех случаях проводились пальпация артерий нижних конечностей, зондирование дна раны, фиксация ее размеров, а также по показаниям — инструментальное исследование артериального кровотока, рентгенография стопы. Язвы классифицировались по системе Техасского университета [3].

Площадь язвы определяли по формуле площади эллипса:  $S = \pi ab$ , где  $a$ ,  $b = 1/2$  от наибольшего и перпендикулярного ему диаметра.

Первичная оценка состояния артериального кровотока проводилась с помощью ультразвуковой доплерографии (анализатор Smartdop 30, HIDEKO, Япония), у части пациентов — также путем определения чрескожного напряжения кислорода  $tcpO_2$  (анализатор TCM-30, Radiometer, Дания). Показанием к консультации ангиохирурга служили: верифицированная ишемия конечности (лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ)  $< 0,8$  или  $tcpO_2 < 40$  мм рт.ст.), отсутствие ответа язвенного де-

фекта на консервативное лечение при повторных визитах в КДС. В силу ряда технических причин дуплексное сканирование артерий нижних конечностей проводилось после первичной консультации ангиохирурга на этапе планирования реваскуляризирующего вмешательства.

**Лечение** язвенного дефекта проводилось согласно международным и российским рекомендациям [1, 4] и включало: обработку раны (некрэктомия, удаление окружающих рану гиперкератозов на каждом визите), орошение раны нетоксичным для грануляционной ткани раствором (мирамистин, хлоргексидин, физраствор), наложение повязки из современных перевязочных материалов, коррекцию углеводного обмена, антибиотикотерапию при признаках раневой инфекции, постоянное ношение разгрузочного приспособления («полубашмак» или иммобилизирующая разгрузочная повязка) при расположении раны на опорной поверхности. При язвах голени, признаках венозной недостаточности и отсутствии ишемии конечности проводилось эластичное бинтование. Смена повязки проводилась на дому, пациент посещал КДС для оценки состояния раны и коррекции лечения каждые 1–3 недели. У части больных применялась несъемная иммобилизирующая разгрузочная повязка на голень и стопу (Total Contact Cast, TCC); в этом случае все смены повязки проводились в КДС с частотой 2–3 раза в неделю. При нейро-ишемической форме СД отсутствие явного ответа на проводимое лечение в течение 3–4 недель служило показанием для направления пациента на сосудистое шунтирование или эндоваскулярное вмешательство с целью восстановления артериального кровотока в конечности. После такого вмешательства пациент продолжал лечение в КДС.

Исходы лечения пациентов и даты заживления язв были зафиксированы в амбулаторных картах. Пациенты, которые самостоятельно прекратили визиты в КДС до заживления последней язвы ( $n = 13$ ), были опрошены по телефону. Телефонные звонки совершались в августе–октябре 2013 г.

Все пациенты подписывали согласие на обработку персональных данных. Доступ к медицинской документации и телефонные контакты лечащего врача с пациентами осуществлялись с разрешения администрации поликлиники.

Статистический анализ результатов исследования проводился при помощи пакетов Microsoft Excel 2007 и Biostat. С учетом отсутствия нормального распределения данных по большинству количественных показателей, результаты представлены в виде медианы (Me) и минимального, максимального значения (min–max).

## Результаты и обсуждение

Медианная площадь раны составила  $0,5$  ( $0,01–58,1$ )  $cm^2$ . Распределение язв по типам согласно классификации Техасского университета (UT) представлено в табл. 1.

Согласно данным табл. 1, в 48 (39%) случаях всех язв имела место ишемия конечности (нейро-ишемическая

Таблица 1

Соотношение различных типов язв согласно классификации Техасского университета (n=124), %				
Класс	A (нейропатия)	B (нейропатия + инфекция)	C (ишемия)	D (ишемия + инфекция)
1	22	26	26	9
2	2	5	1	2
3	0	6	0	2

форма СДС или язва голени на фоне ишемии, в 76 (61%) ишемия отсутствовала (нейропатическая форма СДС или язва голени без ишемии)).

Язвы стопы составили 106 (85%) всех случаев язв, язвы голени – 18 (15%). У 1 пациентки имело место сочетание язв стопы и голени. Пациенты с СД и язвами голени не были исключены из анализа, поскольку они составляют небольшую, но постоянную долю всех больных исследуемого КДС. Традиционно считалось, что причина язв голени – хроническая венозная недостаточность (ХВН). Однако в недавно изданном консенсусном документе Европейской ассоциации по лечению ран (EWMA) [5] указывается: «Эпидемиологические данные свидетельствуют о возрастающей распространенности язв, которые имеют не «чисто венозную» природу, но являются результатом выраженной в разной степени артериальной недостаточности и различных сопутствующих факторов». Язвы голени при СД часто имеют смешанную природу – их замедленное заживление определяется не только венозной, но и артериальной недостаточностью, замедленным заживлением повреждений кожи при СД, иммунодефицитом на фоне СД, делающим возможной быструю деструкцию мягких тканей раневой инфекцией на стадии роста язвы. Поскольку общепринятого определения генеза таких язв нет, в работе Abbruzzese L. [6] вводится даже термин «нейропатические язвы голени у больных СД».

В нашем исследовании результаты лечения язв голени не анализировались отдельно ввиду относительно небольшого количества таких язв в исследованной когорте.

Соотношение различных исходов лечения представлено в табл. 2. Как видно из таблицы, за 3, 6 и 12 мес лечения полное заживление (всех язв) было достигнуто у 34%, 51% и 65% пациентов соответственно. При оценке доли

заживших язв (от всех язв) эти показатели оказываются несколько выше (что не удивительно, т.к. при наличии нескольких язв часть из них заживает быстрее других, но это не избавляет пациента от необходимости продолжать лечение в КДС).

У 25% больных амбулаторное лечение язвы не было эффективным – рана не зажила на момент сбора катамнеза (16%) или потребовалась ампутация – 9%. Из всех случаев ампутации у 1 пациента (1%) была выполнена высокая ампутация (на уровне голени), у 6 (8%) – малые ампутации в пределах стопы. Четыре пациента умерли от сердечно-сосудистых заболеваний (тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

Для оценки степени следования международным и российским рекомендациям при лечении данной когорты пациентов был проведен анализ применения современных высокотехнологичных методов лечения – иммобилизирующих разгрузочных повязок при подошвенных нейропатических неинфицированных язвах и реваскуляризирующих вмешательств (артериальное шунтирование и/или баллонная ангиопластика со стентированием или без него) при нейро-ишемических язвах стопы и голени.

**Иммобилизирующие разгрузочные повязки (Total Contact Cast, ТСС)** были применены за время исследования в лечении 7 эпизодов язв. В 5 случаях язвы зажили (3 – менее чем за 3 мес, еще 2 – менее чем за 6 мес). В 2 случаях применение ТСС было прекращено (из-за неэффективности – 1, по желанию пациента – 1).

Из всей когорты часть больных имела язвы, при которых ТСС не показан (язвы тыла стопы или голени) или противопоказан (критическая ишемия конечности, остеомиелит, флегмона или гангрена). Однако у 24 пациентов были язвы подошвенной поверхности или межпальцевой зоны (неинфицированные или с подавлением инфекции антибиотиками), при которых было целесообразно применение ТСС. Основными причинами того, что метод был применен лишь у части из них, были отказы пациентов от этого лечения и технические проблемы (трудоемкость, недостаточная доступность материалов).

Как следует из табл. 1, **ишемия конечности** имела место в 39% случаев (48 язв или 27 пациентов). Однако

Таблица 2

Соотношение различных типов язв согласно классификации Техасского университета		
	от всех эпизодов лечения пациентов (n=77) n (%)	от общего количества язв (n=124) n (%)
Заживление за 3 мес лечения	26 (34%)	61 (49%)
Заживление за 6 мес лечения	39 (51%)	78 (63%)
Заживление за 12 мес лечения	50 (65%)*	90 (73%)
Рана сохраняется на момент сбора катамнеза	12 (16%)	12 (10%)
Малая ампутация	6 (8%)	-
Высокая ампутация	1 (1%)	-
Смерть пациента	4 (5%)	-
Исход неизвестен (drop-out)	2 (3%)	-

\* Еще у 2 пациентов язвы зажили, но более чем за 12 месяцев.

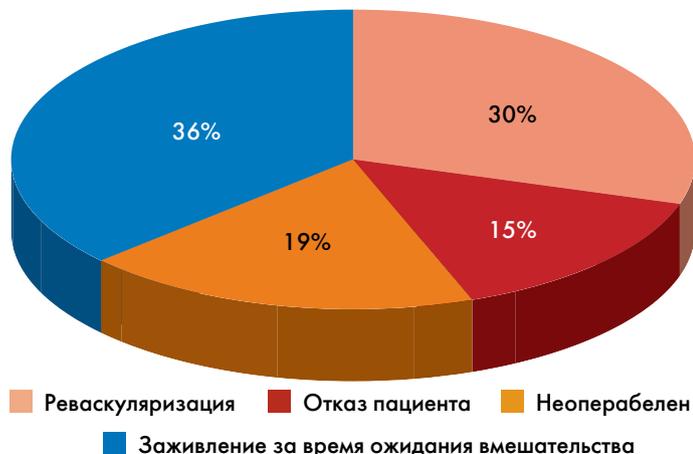


Рис. 3. Соотношение пациентов с выполненными и не выполненными реваскуляризирующими вмешательствами с указанием причин отказа от вмешательства.

реваскуляризирующие вмешательства были проведены лишь у 8 из них (шунтирование – у 2, внутрисосудистые вмешательства – у 6). Основными причинами этого (рис. 3) были отказы части пациентов от консультации ангиохирурга или вмешательства, или же вердикт ангиохирурга о невозможности/нецелесообразности вмешательства ввиду тяжести поражения артерий или общего состояния пациента (условно обозначаемый как «неоперабельность»). У части пациентов (с субкритической ишемией) заживление, хотя и медленно, все же происходило до того, как пациент был госпитализирован для проведения вмешательства (у части такая госпитализация была отложена по рекомендации ангиохирурга в связи с сокращением раны на фоне консервативного лечения).

Таким образом, указанные высокотехнологичные методы применялись недостаточно – главным образом, в силу организационно-финансовых причин. Более частое использование этих методов (преимущества которых доказаны в исследованиях, лежащих в основе рекомендаций) позволит повысить эффективность работы типичного амбулаторного КДС.

Лечение трофической язвы при СДС – трудоемкий и длительный процесс, и скорость заживления даже при оптимальном лечении не очень высока. Так, по данным Jeffcoate W. [7], среди пациентов специализированной клиники по лечению СДС в Ноттингеме (Великобритания) за 6 и 12 месяцев было достигнуто заживление 55 и 66% язв соответственно. Эти результаты очень близки к полученным в нашем исследовании.

Широко цитируемым является мета-анализ [8], в котором обобщены результаты лечения нейропатических язв при «стандартном» лечении (авторы проанализировали контрольные группы 10 исследований). За 3 месяца лечения заживление наступило у 24% больных, а за 5 месяцев (20 недель) – у 31%. Вероятно, эти результаты были бы лучше, если бы во всех исследованиях основным методом разгрузки конечности был ТСС.

Еще одним путем сокращения сроков заживления язвы может быть более активная хирургическая обработка

раны. Несмотря на проведение такой обработки в исследованном КДС на каждом визите (при наличии отделяемых некротических тканей, фибрина или присутствии гиперкератоза вокруг раны), нежизнеспособные ткани не всегда удается убрать полностью. Использование специальных аппаратов для удаления нежизнеспособных тканей (ультразвуковая кавитация, гидрохирургическая система Versajet и др.) способно повысить эффективность такой обработки и, вероятно, сократить сроки амбулаторного лечения.

**Методология сбора данных** при оценке результатов работы КДС лишь кажется простым вопросом. При публикации результатов этому часто уделяется недостаточное внимание, поэтому специальных правил не разработано. Основная проблема связана с тем, что у пациента может быть несколько язв, причем возможны различные варианты.

- Параллельное их существование (на одной конечности или на двух). При этом язвы на одной конечности могут быть излечены, а на другой – прогрессировать и привести к ампутации. В очень редких случаях возможны нейропатические язвы на одной конечности и нейро-ишемические – на другой.
- Заживление язвы (язв) с развитием новых язв через некоторое время – рецидив в том же месте или новый эпизод с другой локализацией (общепринятой является трактовка заживления как «восстановления целостности кожи на срок не менее 4 недель» [1], поэтому возникновение язвы в той же зоне более чем через 4 недели считается рецидивом, менее чем через 4 недели – неполным заживлением прежней раны). При изучении определенного временного интервала работы КДС (как в нашем исследовании) эти новые эпизоды нельзя не учитывать.
- Успешное лечение язв(ы), но до завершения лечения – появление новых язв, лечение которых продолжается после заживления исходной язвы (язв).

В исследованиях по эффективности тех или иных методов лечения (например, ТСС) часто используется понятие «индикаторной язвы» (обычно самой крупной), срок заживления которой оценивается; при этом другие язвы и исходы их лечения – игнорируются. Это оправдано с точки зрения исследования (цель которого – изучить то или иное воздействие на язву), но далеко не всегда заживление этой язвы тождественно завершению лечения пациента.

В связи с этим используется концепция ориентированных на язву (ulcer-related) и ориентированных на пациента (person-related) показателей [7], что отражено и в табл. 1. Несомненно, с точки зрения пациента главное – чтобы зажили все язвы, и это – основной показатель эффективного лечения при наличии у пациента одной или нескольких одновременно существующих язв. Однако в некоторых случаях (при описании характеристик группы, при оценке возможности применения ТСС и др.) приходится рассматривать отдельно все язвы. При анализе результативности лечения, сроков заживления, частоты применения тех или иных методов

лечения необходимо отдельно рассматривать и каждый новый случай лечения язвы (после заживления прежних). Поэтому очень важно, чтобы в публикации указывалось, долю от чего (число больных, эпизодов лечения или всех язв) составляет тот или иной показатель.

Исследованная когорта представляет типичных пациентов любого амбулаторного КДС, поэтому полученные данные могут быть сопоставлены с другими КДС. Ограничением исследования можно считать то, что в него вошли не все пациенты с язвами/ранами, получавшие лечение в 2012 г. (всего их было 260), а лишь те, у кого оно было начато в этом году, и кто совершил более 2 визитов в КДС (n=72). Поэтому количество пациентов КДС, которым была выполнена реваскуляризация, ампутация или наложен ТСС в 2012 г., было больше, чем указано в данной статье. Вместе с тем, такой метод формирования когорты позволяет оценить результативность лечения более объективно.

Таким образом, полученные данные дают необходимое представление о том, какова судьба пациентов, принятых на амбулаторное лечение в КДС, какова вероятность заживления и его сроки, насколько часто встречаются неблагоприятные исходы лечения. Такие данные необходимы для планирования работы КДС и проведения фармакоэкономических исследований по амбулаторному лечению СДС.

## Выводы

1. Эффективность лечения СДС (при использовании для оценки подхода, ориентированного на пациента — полное заживление всех язв) составила 34%, 51% и 65% за 3, 6 и 12 мес лечения соответственно.
2. Эффективность лечения может быть повышена за счет максимально широкого использования высокотехнологичных методов лечения — иммобилизирующих повязок (ТСС), реваскуляризирующих вмешательств, а также более активной хирургической обработки раны (с использованием для этого специальных аппаратов).
3. «Пациент-ориентированный» подход (заживление всех язв у пациента как критерий успеха лечения) является оптимальным при сборе данных, однако при наличии нескольких язв у больного в ряде случаев имеют значение показатели, ориентированные на язву.
4. Исследованная когорта отражает типичных пациентов амбулаторного КДС, а полученные данные о результатах ее лечения могут использоваться для планирования работы и оценки эффективности других КДС, а также при проведении фармакоэкономических исследований.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

*Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.*

*Финансирование проведенного исследования и процесса публикации рукописи какими-либо организациями не проводилось.*

## Список литературы

1. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). International Consensus on the Diabetic Foot. Amsterdam; 1999. Available from: <http://iwgdf.org/>
2. Максимова Н.В. Клинико-экономический анализ консервативной тактики лечения пациентов с синдромом диабетической стопы в городе Москве. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2011. [Maksimova N.V. Kliniko-ekonomicheskii analiz konservativnoy taktiki lecheniya patsientov s sindromom diabeticheckoy stopy v gorode Moskve. [dissertation] Moscow; 2011.]
3. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. J Foot Ankle Surg. 1996;35(6):528–531. doi: 10.1016/S1067-2516(96)80125-6
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). Сахарный диабет. 2013;(1s):1–120. [Dedov I, Shestakova M, Aleksandrov A, Galstyan G, Grigoryan O, Esayan R, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I, Shestakova M V (6<sup>th</sup> edition). Diabetes mellitus. 2013;(1S):1–120.] doi: <http://dx.doi.org/10.14341/DM20131S1-121>
5. Gottrup F, Apelqvist J, Bjansholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJ, et al. EWMA document: Antimicrobials and non-healing wounds. Evidence, controversies and suggestions. J Wound Care. 2013;22(5 Suppl):S1–89. PMID:24645204
6. Abbruzzese L, Teobaldi I, Leporati E, Rizzo L, Iacopi E, Piaggi A. Effectiveness and safety of a novel gel dressing in the management of neuropathic leg ulcers in diabetic patients: a prospective double-blind randomized trial. Abstractbook of the 6<sup>th</sup> International Symposium on the Diabetic Foot (2011 May 11–14; Noordwijkerhout, The Netherlands), OL47.
7. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. Diabetes Care. 2006;29(8):1784–1787. doi: 10.2337/dc06-0306
8. Margolis DJ, Kantor J, Berlin JA. Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. A meta-analysis. Diabetes Care. 1999;22(5):692–695. doi: 10.2337/diacare.22.5.692

**Удовиченко Олег Викторович**

к.м.н., врач кабинета «Диабетическая стопа», ГБУЗ «ГП №22» ДЗМ, Москва, Российская Федерация  
**E-mail: ovu2003@mail.ru**

Берсенева Евгения Александровна

д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения ПФ, ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Влияние терапии отрицательным давлением на репаративные процессы в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы

Зайцева Е.Л.<sup>1</sup>, Доронина Л.П.<sup>1</sup>, Молчков Р.В.<sup>1</sup>, Воронкова И.А.<sup>1</sup>, Митиш В.А.<sup>2</sup>, Токмакова А.Ю.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

<sup>2</sup>ФГБУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского  
(директор – академик РАН В.А. Кубышкин)

ЗГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва  
(ректор – член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

**Цель.** Оценить интенсивность репаративных процессов в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы на фоне местного применения отрицательного давления по сравнению со стандартной консервативной терапией.

**Материалы и методы.** Проанализированы клинические (размеры, оксигенация тканей), гистологические (световая микроскопия) и иммуногистохимические (CD68, MMP-9, TIMP-1) особенности репаративных процессов мягких тканей нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом на фоне терапии отрицательным давлением по сравнению со стандартным лечением. Обследован 31 пациент с синдромом диабетической стопы после хирургической обработки и до пластического закрытия раневого дефекта. В периоперационном периоде 13 пациентов получили терапию отрицательным давлением (-90–120 мм рт.ст.), 18 – стандартное лечение.

**Результаты.** На фоне терапии отрицательным давлением у пациентов удалось достигнуть сокращения площади и глубины раневых дефектов на  $26,6 \pm 17,2\%$  и  $40,5 \pm 25,6\%$  соответственно (по сравнению с исходными данными), в отличие от группы контроля, где данные показатели составляли  $23,5 \pm 19,4$  и  $21,8 \pm 21,6\%$  соответственно. По результатам транскутанной оксиметрии в группе 1 зафиксировано более выраженное усиление локальной микрогемодинамики по сравнению с группой контроля ( $p < 0,04$ ). Важным критерием подготовки раны к пластическому закрытию является ее заполнение грануляционной тканью более чем на 75%. У 95% пациентов группы 1 сочные грануляции заполняли  $89,1 \pm 17\%$  раневого дефекта. По данным гистологического исследования тканей раневых дефектов после лечения, в группе 1 отмечалось существенное уменьшение отека на 80% ( $p < 0,05$ ), организация экстрацеллюлярного матрикса ( $p < 0,05$ ), исчезновение воспалительного инфильтрата на 90% ( $p < 0,05$ ) и формирование здоровой грануляционной ткани ( $p < 0,05$ ). В ходе иммуногистохимического исследования отмечалось более выраженное снижение количества макрофагов в дерме (окрашивание CD68) ( $p < 0,05$ ). В обеих группах было зафиксировано снижение уровня MMP-9. Однако соотношение MMP-9/TIMP-1 было ниже в группе 1 ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о более высокой эффективности терапии отрицательным давлением (-90–120 мм рт.ст.) по сравнению со стандартным лечением, что выражается в более быстром сокращении как площади, так и глубины ран, повышении локальной микроциркуляции, уменьшении воспаления. Это подтверждается результатами гистологического и иммуногистохимического исследований. Высокая эффективность указанного метода местного лечения позволяет существенно сократить сроки подготовки раневого дефекта к следующему этапу хирургического лечения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; хронические раны; местное лечение; терапия отрицательным давлением; репарация; иммуногистохимические маркеры; гистология

## Effect of negative pressure therapy on repair of soft tissues of the lower extremities in patients with neuropathic and neuroischaemic forms of diabetic foot syndrome

Zaytseva E.L.<sup>1</sup>, Doronina L.P.<sup>1</sup>, Molchikov R.V.<sup>1</sup>, Voronkova I.A.<sup>1</sup>, Mitish V.A.<sup>2</sup>, Tokmakova A.Yu.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>The A.V. Vishnevsky Institute of surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aim.** To evaluate the efficiency of topical negative pressure wound therapy (NPWT) compared with standard therapy for the regeneration of the soft tissues of the lower extremities in patients with diabetic foot syndrome.

**Materials and methods.** The effects of negative pressure therapy on the clinical (size, tissue oxygenation), histological (light microscopy) and immunohistochemical (CD68, MMP-9, TIMP-1) aspects of repair of the soft tissue of the lower extremities in patients with diabetes mellitus were compared with those of standard treatment. Thirty-one patients with diabetic foot ulcers were included in the study from the moment of debridement until the plastic closure of the wound. During the perioperative period, 13 patients received NPWT (-90 to -120 mmHg) and 18 patients received standard therapy.

**Results.** A reduction of the wound area ( $26.6\% \pm 17.2\%$ ) and the depth of the defects ( $40.5\% \pm 25.6\%$ ) were achieved with negative pressure therapy compared with baseline data. In the control group, the corresponding values were  $25.3\% \pm 19.4\%$  and  $21.8\% \pm 21.6\%$ , respectively. The results of transcutaneous oximetry showed a greater increase in the level of local hemodynamics in the study group ( $p < 0.04$ ). An important criterion for wound preparation for a plastic closure is filling it with granulation tissue by more than 75%. In the study group, 95% of patients had wounds filled with  $89.9\% \pm 17\%$  of abundant granulation tissue. The histological data of the study group show a significant reduction of oedema by 80% ( $p < 0.05$ ), improved extracellular matrix organization ( $p < 0.05$ ), 90% ( $p < 0.05$ ) dissolution of inflammatory infiltrate and the formation of healthy granulation tissue ( $p < 0.05$ ). Immunohistochemical analysis demonstrated a significant decrease in the number of macrophages in the dermis (CD68 expression) ( $p < 0.05$ ). In both groups, the level of MMP-9 was decreased. However, the ratio of MMP-9:TIMP-1 was lower in the study group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The findings suggest that negative pressure therapy (-90 to -120 mmHg) is more efficient compared with standard treatment and achieves more rapid reduction of the area and depth of the wound, increased local microcirculation and decreased inflammation. These findings were confirmed histologically and immunohistochemically. The high efficiency of this method significantly reduced the time required for preparing the wound for the next surgical treatment.

**Keywords:** diabetes mellitus; chronic wounds; local treatment; negative pressure therapy; tissue repair; immunohistochemical markers; histology

DOI: 10.14341/DM20143113-121

**Х**ронические раневые дефекты нижних конечностей могут развиваться у четверти всех больных сахарным диабетом (СД), что является причиной 20% случаев госпитализаций в этой группе и зачастую приводит к ампутации на уровне голени [1]. В течение 5 лет 50% из ранее оперированных нуждаются в ампутации контрлатеральной конечности. Обычно течение хронических ран при диабете отличается большой длительностью, сложностью и высокой стоимостью лечения, неоднозначным терапевтическим прогнозом. Стандартные методы не всегда позволяют достичь заживления.

Известно, что при длительном и плохо контролируемом СД процесс заживления раневых дефектов замедлен как за счет снижения уровня местных факторов роста, так и в связи с наличием поздних микро- и макрососудистых осложнений. Снижение периферической чувствительности, нарушение локальной микрогемодинамики, хроническая гипергликемия повышают риск формирования трофических язв и их последующего инфицирования [2].

Ключевую роль в замедлении процессов заживления играют гипергликемия и гликирование белков. Имеются данные о нарушении синтеза факторов роста [3], изменении процессов ангиогенеза и аккумуляции коллагена, снижении барьерной функции эпидермиса и качества грануляционной ткани [4] у лиц с СД. Также отмечена дезорганизация процессов миграции и пролиферации кератиноцитов и фибробластов, снижение количества нервных волокон эпидермиса [5], дисбаланс между аккумуляцией компонентов экстрацеллюлярного матрикса и их remodelированием с помощью матриксных металлопротеаз [6].

Раневые дефекты при СД обычно отличаются более продолжительной фазой воспаления, снижением активности воспалительных клеток и замедлением перестройки экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Именно эти нарушения способствуют переходу раны из острой в хроническую [7].

Известно, что в фазе воспаления основными клетками, участвующими в процессе заживления, являются макрофаги, они продуцируют такие факторы роста, как фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF), колониестимулирующий фактор роста (GM-CSF) [8]. Все они способствуют переходу раны в фазу заживления за счет организации экстрацеллюлярного матрикса и коллагеновой сети. При переходе раны в фазу пролиферации происходит снижение уровня макрофагов и миграция кератиноцитов в раневое ложе, взаимодействие между матриксными металлопротеазами (MMP), интегринами, цитокинами, в результате которого происходит продукция ЭЦМ [3].

Уровень MMP существенно влияет на заживление раневых дефектов за счет замедления перестройки экстрацеллюлярного матрикса и формирования коллагеновой сети. Доказано, что высокий уровень MMP-9 в раневом экссудате является маркером воспаления и нарушенного заживления ран при СД [9].

Установлено, что соотношение MMP-9 и тканевого ингибитора металлопротеазы – 1 (TIMP-1) в экссудате снижалось в ходе эффективного лечения раневых дефектов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), в отличие от группы лиц с плохо заживающими язвенными дефектами, где этот показатель оставался повышенным [10, 11].

Таблица 1

## Клинико-лабораторная характеристика групп пациентов

Показатель	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=18)	p-value
Возраст, лет	55,3±12	59,2±9	>0,05
Тип СД (1/2)	3/10	1/17	>0,05
Длительность течения СД, лет	18,31±8,36	12,17±6,03	<0,05
HbA <sub>1c</sub> , %	9,2±1,8	9,0±1,5%	>0,05
ХС общ., ммоль/л	3,39±0,71	4,05±0,96	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	0,70±0,13	0,73±0,16	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,84±0,61	2,44±0,81	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,64±0,61	1,62±0,45	>0,05
Гемоглобин, г/л	105,13±9,3	102,8±8,1	>0,05
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	10,81±2,42	11,35±1,46	>0,05
Белок общ. сыворотки, г/л	64,3±4,2	65,2±3,7	>0,05
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	78,3±32,0	86,0±33,0	>0,05
Площадь ран, см <sup>2</sup>	35,8±26	37,0±25	>0,05
Глубина ран, см	4,05±2,79	3,57±1,8	>0,05
Стадии раневого процесса по Wagner, количество пациентов:			
II, абс. (%)	7 (54)	7 (39)	>0,05
III, абс. (%)	6 (46)	11 (61)	
Оксигенация мягких тканей стопы, мм рт.ст.	33,7±17	32,1±17,8	>0,05

Терапия отрицательным давлением (вакуум-терапия, VAC, NPWT) – достаточно успешно применяемый метод лечения ран различного генеза. Считается, что отрицательное давление ускоряет процессы заживления.

Выдвинуты различные теории, объясняющие его эффективность: сокращение раны, стабилизация раневой среды (посредством удаления медиаторов воспаления и цитокинов), снижение бактериальной обсемененности, уменьшение отека за счет удаления экссудата и стимуляция заживления посредством микродеформации клеток [12].

Однако полученные данные чаще всего базируются на единичных клинических случаях или лабораторных исследованиях.

Несмотря на уже известные положительные клинические эффекты вакуум-терапии, молекулярные механизмы влияния отрицательного давления на процессы репарации (в том числе и у лиц с СД) до конца не ясны.

В литературе встречаются сведения о повышении плотности сосудов и экспрессии маркера эндотелия сосудов CD31, снижении маркера макрофагов (CD68) и лимфоцитов (CD45), что говорит о переходе раневого процесса в стадию эпителизации (по результатам иммуногистохимического (ИГХ) исследования), а также клинически – заживление раневых дефектов у большинства пациентов к окончанию терапии отрицательным давлением [13].

## Цель

Оценить интенсивность репаративных процессов в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС) на фоне местного применения отрицательного давления по сравнению со стандартной консервативной терапией.

## Материалы и методы

В исследование был включен 31 пациент (10 женщин и 21 мужчина) с нейропатической и нейроишемической формами (после реваскуляризации) СДС, которым была проведена хирургическая обработка раневого дефекта.

В качестве предоперационной подготовки к пластическому закрытию в течение 8±4 дней 13 больным (группа 1) применялась терапия отрицательным давлением (-90–120 мм рт.ст.) (VivanoTec, Hartmann, Германия). Смена повязки проводилась 1 раз в 3–4 дня с оценкой динамики размеров и состояния раны.

Пациенты группы контроля (18 человек) находились на стандартной терапии (ежедневная смена атрауматических повязок с жидкими антисептиками: промывание послеоперационной раны водным раствором йода (Бетадин, Повидон-йод), повязка Inadin, Systagenix; Silcofix, Povi).

Критерием готовности раны к закрытию являлось заполнение ее полости грануляциями на 75% и более.

До и после местного лечения пациентам проводился забор биопсийного материала тканей раневого ложа с последующим гистологическим и ИГХ исследованиями.

Пациенты обеих групп были достоверно сопоставимы по возрасту, уровню контроля углеводного обмена, выраженности микрососудистых осложнений, форме СДС, площади и глубине раневых дефектов, состоянию кровотока нижних конечностей (p>0,05). Группы незначительно отличались по длительности СД. (табл. 1).

При анализе результатов гистологического и ИГХ исследований биоптатов раневых дефектов, полученных после хирургической обработки и до начала предполагаемого лечения, установлено, что обе группы

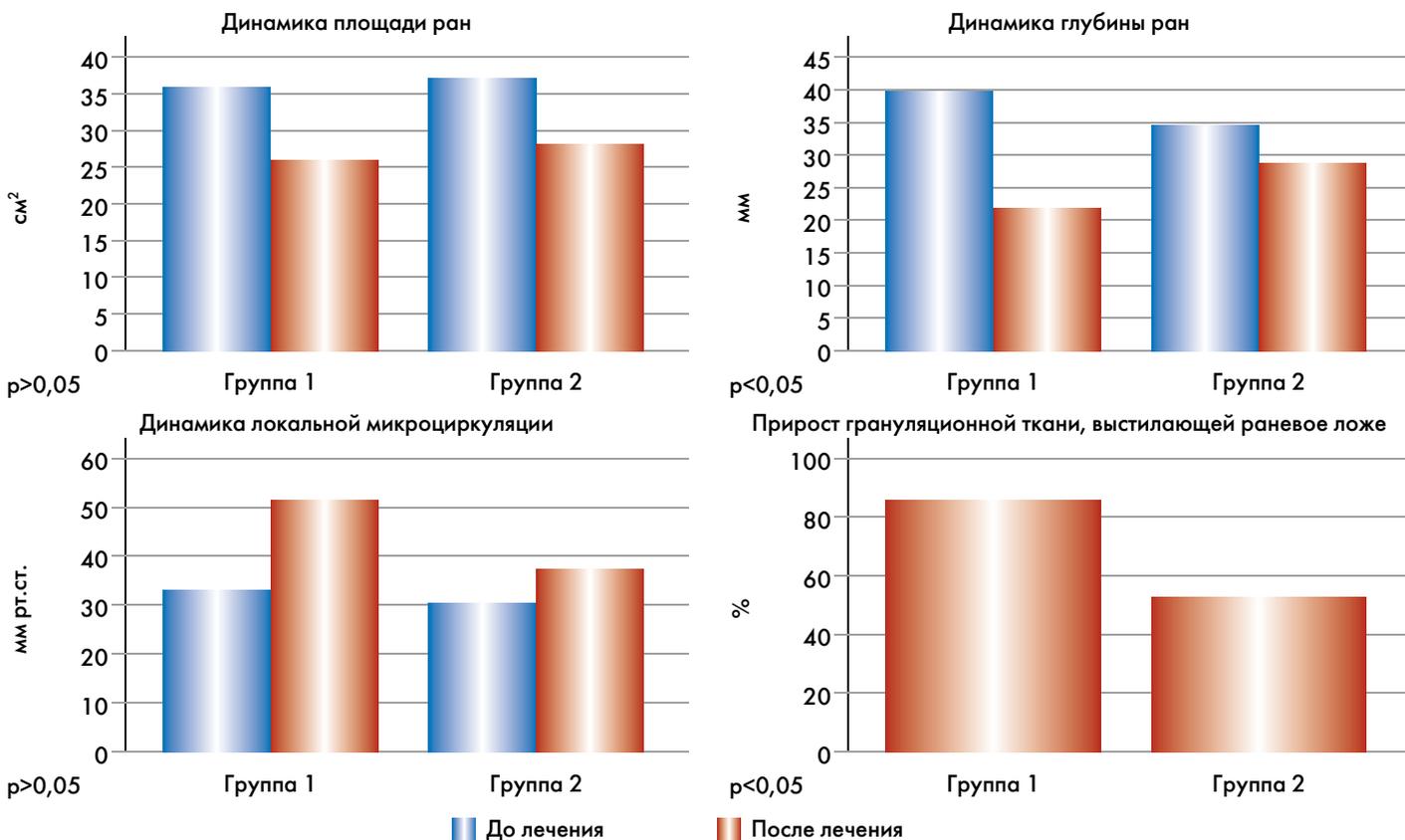


Рис. 1. Динамика состояния раневых дефектов на фоне лечения.

были также сопоставимы по состоянию репаративных процессов в мягких тканях. В обеих группах отмечался выраженный отек, плохо организованный экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), низкое содержание фибробластоподобных клеток и выраженный воспалительный инфильтрат ( $p < 0,05$ ). По результатам ИГХ исследования до начала терапии отмечалось интенсивное окрашивание маркера макрофагов (CD68) и матриксной металлопротеазы-9, слабое окрашивание TIMP-1. Данные результаты подтверждают замедление процессов репарации в мягких тканях у обеих групп больных. Все лабораторные исследования образцов крови проводились по стандартным методикам на базе биохимической лаборатории ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ России (зав. отделением – Ильин А.В.).

Площадь раны определялась методом очерчивания контуров раны через прозрачную масштабную пленку с последующим подсчетом площади внутри контура по специальным формулам (Opsite Flexgrid, Smith and Nephew).

Транскутанная оксиметрия выполнена на аппарате Radiometer (Дания). Датчики накладывались на расстоянии 0,5–1 см от краев раны.

Морфологические исследования проведены в отделении патоморфологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ России (и.о. зав. отделением – к.м.н. Абдулхабирова Ф.М.). Морфологический анализ биопсийного материала включал гистологический и ИГХ методы исследования до и после проводи-

мого лечения. Материал фиксировали в 10% растворе формалина, затем заливали в парафин по обычной методике. Серийные срезы толщиной 3–5 мкм депарафинировали по стандартной схеме и окрашивали гематоксилином и эозином.

Гистологические критерии воспаления, регенерации и состояния грануляционной ткани были оценены количественным методом согласно общепринятым принципам.

ИГХ исследование выполнили на иммуностейнере Leica BOND-MAX. Использовали характеристики антител фирмы Dako в стандартных разведениях с использованием положительного контроля. Применялись антитела к тканевому ингибитору металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), к матриксной металлопротеазе-9 (ММП-9), маркеру макрофагов CD68.

Оценка экспрессии цитоплазматических маркеров (ТИМП-1, ММП-9, CD68) проводилась полуколичественным методом: 1 «+» – окрашивание единичных клеток (менее 30% клеток), 2 «+» – 30–60% клеток, 3 «+» – 60–90%, 4 «+» – более 90% клеток.

Исследование проведено в дизайне сравнительного.

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБУ ЭНЦ от 28 ноября 2012 г. (протокол №18). Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проведен с помощью программы «Статистика 7.0» (StatSoft). Для сравнения количественных признаков использовали критерий Манна-Уитни, для качественных – точный критерий

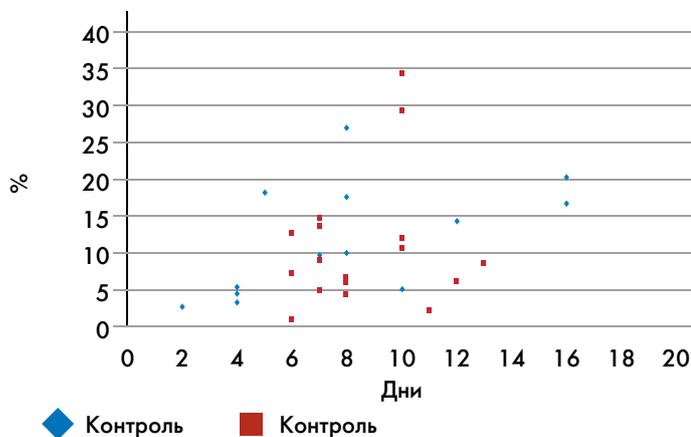


Рис. 2. Зависимость изменения площади язвы (%) от длительности терапии (дни).

Фишера. Для описания признаков использовали среднее значение со среднеквадратичным отклонением. Корреляцию проводили по Спирмену. Нулевая гипотеза отвергалась при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

На рис. 1 представлена динамика клинического состояния раневых дефектов после  $8 \pm 4$  дней терапии.

На фоне терапии отрицательным давлением у пациентов удалось достигнуть сокращения площади и глубины раневых дефектов на  $26,6 \pm 17,2\%$  и  $40,5 \pm 25,6\%$  соответственно (по сравнению с исходными данными) ( $p < 0,05$ ). В отличие от группы контроля, где данные показатели составляли  $23,5 \pm 19,4$  и  $21,8 \pm 21,6\%$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

Однако динамика размеров ран на фоне лечения существенно не различалась между группами ( $p = 0,064$ ), в отличие от динамики глубины. В группе, получавшей терапию отрицательным давлением, определялось более значимое сокращение глубины ран после лечения по сравнению с группой контроля ( $p = 0,037$ ).

По результатам транскутанной оксиметрии в группе 1 зафиксировано более выраженное усиление локальной микрогемодинамики по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Важным критерием подготовки раны к пластическому закрытию является ее заполнение грануляционной тканью более чем на 75%. У 95% пациентов группы 1 сочные грануляции заполняли  $89,1 \pm 17\%$  раневого дефекта.

У 89% пациентов из группы контроля грануляции покрывали  $54,3 \pm 18\%$  раневого ложа ( $p < 0,05$ ).

Установлена корреляционная связь между длительностью вакуум-терапии и динамикой размеров ран. Разница площади язвенных дефектов имеет более высокую корреляцию как со значениями отрицательного давления, так и с длительностью вакуум-терапии (коэффициенты 0,34 и 0,55 соответственно).

В контрольной группе длительность терапии коррелировала с изменением площади и глубины ран с коэффициентами 0,18 и 0,46 соответственно (рис. 2, 3).

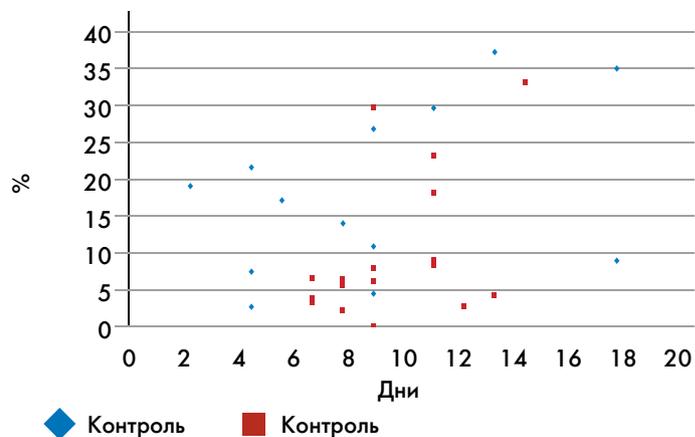


Рис. 3. Зависимость изменения глубины язвы (%) от длительности терапии (дни).

По данным гистологического исследования тканей раневых дефектов после лечения в группе 1 по сравнению с группой контроля отмечалось существенное уменьшение отека на 80% ( $p < 0,05$ ), организация экстрацеллюлярного матрикса ( $p < 0,05$ ), исчезновение воспалительного инфильтрата на 90% ( $p < 0,05$ ) и формирование здоровой грануляционной ткани ( $p < 0,05$ ).

В ходе ИГХ исследования с антителами к маркеру макрофагов CD68 на фоне проведенного лечения отмечалось снижение количества макрофагов в дерме. В обеих группах до лечения выраженность экспрессии CD68 в баллах составляла  $2,5 \pm 0,5$  ( $p > 0,05$ ), после лечения в группе 1 –  $1,5 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,05$ ), в группе 2 –  $2,0 \pm 0,6$  баллов ( $p < 0,05$ ). До лечения уровень экспрессии MMP-9 в обеих группах в среднем составлял  $3,5 \pm 1$  баллов ( $p > 0,05$ ). В обеих группах на фоне лечения было зафиксировано снижение уровня MMP-9: в группе 1 – до  $3 \pm 0,5$  баллов, в группе 2 – до  $2,8 \pm 0,4$ , однако данные различия не были статистически значимы ( $p = 0,05$ ). Уровень экспрессии TIMP-1 на фоне терапии отрицательным давлением, наоборот, существенно повысился: с  $2,5 \pm 0,5$  баллов до  $3,3 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ), в отличие от группы контроля, где данный показатель, наоборот, снизился с  $2,5 \pm 0,6$  баллов до  $1,8 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ). Соотношение MMP-9/TIMP-1 было ниже в группе 1 ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Были изучены особенности репаративных процессов в мягких тканях нижних конечностей у 31 пациента с нейропатической и нейроишемической формами (после восстановления кровотока) СДС, получавших в периоперационном периоде терапию отрицательным давлением или стандартное лечение.

Больные были сопоставимы по возрасту, длительности СД, выраженности микрососудистых осложнений, размерам и состоянию раневых дефектов, оксигенации мягких тканей.

По результатам гистологического исследования тканей раневых дефектов до лечения зафиксировано замедление репаративных процессов, что проявлялось выраженным межклеточным отеком, дезорганизацией



Рис. 4. Внешний вид раны до начала терапии отрицательным давлением.



Рис. 5. Состояние раневого дефекта на 6-е сутки терапии отрицательным давлением (-100 мм рт.ст.).



Рис. 6. Внешний вид раны до начала стандартной терапии.



Рис. 7. Состояние раневого дефекта на 12-е сутки стандартной терапии.

экстрацеллюлярного матрикса и выраженными воспалительными проявлениями. Полученные данные совпадают с результатами опубликованных ранее исследований, свидетельствующих о замедлении процессов заживления у пациентов с СД [2, 3, 5].

Установлено, что раны при нарушениях углеводного обмена характеризуются более продолжительной фазой воспаления, снижением активности воспалительных клеток и замедлением перестройки ЭЦМ. Именно эти нарушения способствуют переходу раны из острой в хроническую [7].

Известно, что у лиц с СД снижено количество продуцируемого коллагена, что приводит к замедлению сокращения размеров раны. Известно, что в фазе воспаления основными клетками, участвующими в процессе заживления, являются макрофаги, синтезирующие такие факторы роста, как фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF), колониестимулирующий фактор роста (GM-CSF) [8]. Они играют одну из ключевых ролей в переходе раны в фазу заживления за счет организации экстрацеллюлярного матрикса и коллагеновой сети. Когда фаза воспаления сменяется фазой пролиферации, происходит снижение уровня макрофагов и миграция кератиноцитов в раневое ложе, взаимодействие между матриксными металлопротеиназами (MMP), интегринами и цитокинами, в результате чего происходит продукция ЭЦМ [3]. В ходе ИГХ исследования мягких тканей ран отмечено повышенное количество макрофагов (высокий уровень экспрессии CD68), повышение уровня MMP-9 и снижение уровня экспрессии TIMP.

Таким образом, полученные клинические и морфологические результаты свидетельствуют о хроническом течении раневого процесса. Можно предположить, что причиной замедления заживления является «застывание» ран в фазе воспаления, что подтверждается

результатами как гистологического, так и ИГХ методов исследования.

В литературе описаны положительные эффекты вакуум-терапии: клеточные (формирование грануляционной ткани), внеклеточные (усиление кровотока, уменьшение отека и снижение протеолитической активности раневой среды) и комплексные (очистка раны, контроль инфекции, возможность анализа полученного экссудата) [13].

На фоне терапии отрицательным давлением у пациентов удалось достигнуть сокращения площади и глубины раневых дефектов на  $26,6 \pm 17,2\%$  и  $40,5 \pm 25,6\%$  соответственно (по сравнению с исходными данными). В отличие от группы контроля, где данные показатели составляли  $23,5 \pm 19,4$  и  $21,8 \pm 21,6\%$  соответственно.

Следовательно, можно говорить о более высокой эффективности отрицательного давления в сокращении размеров ран.

В ходе лечения в группе 1 отмечался более интенсивный прирост грануляционной ткани, выстилающей раневое ложе. Данные клинические эффекты позволили выполнить следующий этап хирургического лечения у пациентов этой группы в более ранние сроки.

У пациентов группы 2, которым проводили ежедневные перевязки с антисептическими растворами, размеры раны сократились в меньшей степени, у 89% пациентов определялось низкое качество грануляций и обильная экссудация, что потребовало повторной хирургической обработки и увеличило сроки пребывания больных в стационаре (рис. 4–7).

По результатам транскутанной оксиметрии прирост парциального давления кислорода составил 23,2% (в группе контроля – 18%). Как известно, неоваскуляризация и усиление локальной гемодинамики являются важнейшими факторами, способствующими заживлению раневых дефектов. Так, исследование Dinh et al. продемонстрировало, что количество со-

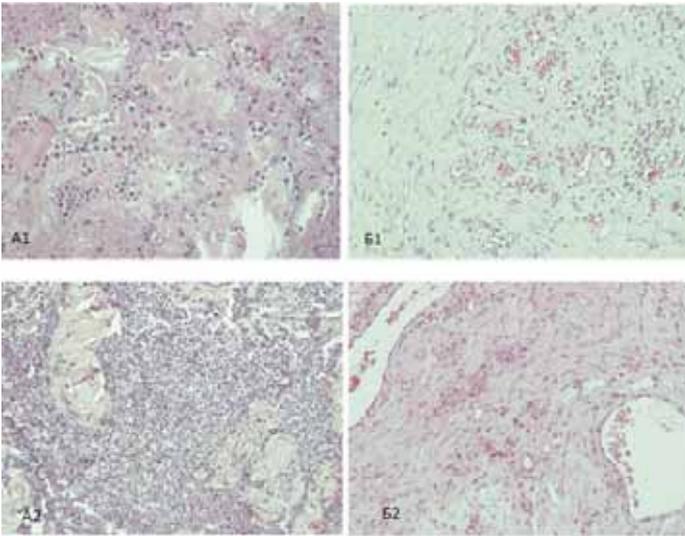


Рис. 8. Гистологическая картина препаратов мягких тканей раневых дефектов до и после терапии.

- A1. Гистологическая картина препарата мягких тканей раневого дефекта до лечения (г-э.  $\times 200$ ). Поверхностный лейкоцитарно-некротический слой, состоящий преимущественно из лейкоцитов, детрита сливающихся клеток грануляции. Выраженный межклеточный отек.
- B1. Препарат мягких тканей раневого дефекта через 10 дней VAS-терапии (г-э.  $\times 200$ ). Уменьшение количества клеток воспаления, уменьшение отека, увеличение количества капилляров, увеличение количества волокон с формированием полей волокнистой и соединительной ткани.
- A2. Препарат мягких тканей раневого дефекта до лечения (г-э.  $\times 200$ ). Поверхностный слой представлен некротическим детритом, лимфоидными элементами разной степени зрелости, колониями микроорганизмов.
- B2. Препарат мягких тканей раневого дефекта после 11 дней стандартной терапии (г-э.  $\times 400$ ). Уменьшение отека и клеток воспалительного инфильтрата. Сохраняется межклеточный отек, присутствуют клетки воспаления. Сосуды с периваскулярным отеком.

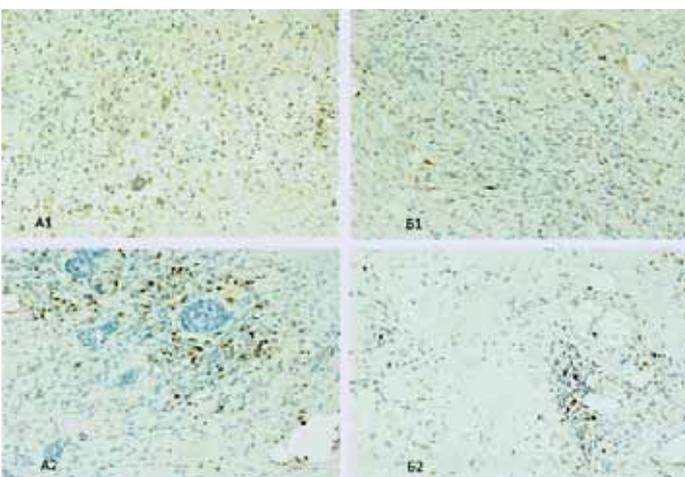


Рис. 9. Иммуногистохимическая картина экспрессии маркера макрофагов CD68.

- A1, A2. До лечения в обеих группах определяется интенсивная экспрессия CD68 – маркера макрофагов.
- B1. На фоне терапии отрицательным давлением количество макрофагов снизилось ( $\times 200$ ) в большей степени, чем в группе контроля (B2).  $\times 200$ .

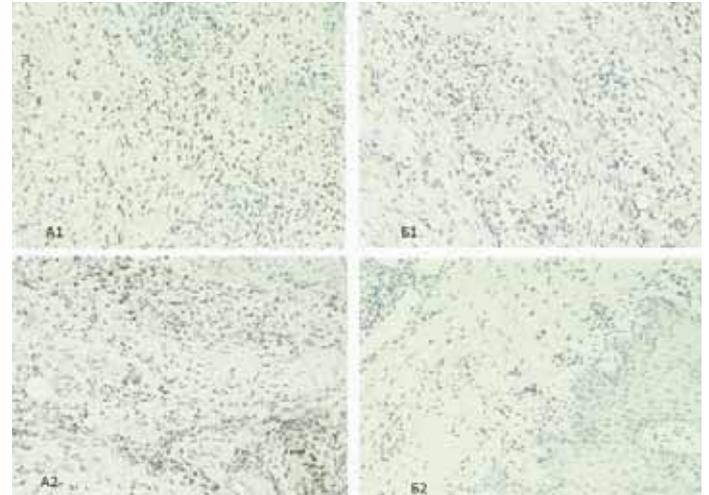


Рис. 10. Иммуногистохимическая картина экспрессии MMP-9.

- A1, A2. Интенсивная экспрессия MMP-9 в исследуемых образцах ткани из раневого дефекта до лечения ( $\times 200$ ).
- B1. Состояние раневого дефекта после 8 дней терапии отрицательным давлением – значительное снижение экспрессии MMP-9 ( $\times 200$ ).
- B2. Отсутствие экспрессии MMP-9 на фоне 10 дней стандартной терапии ( $\times 200$ ).

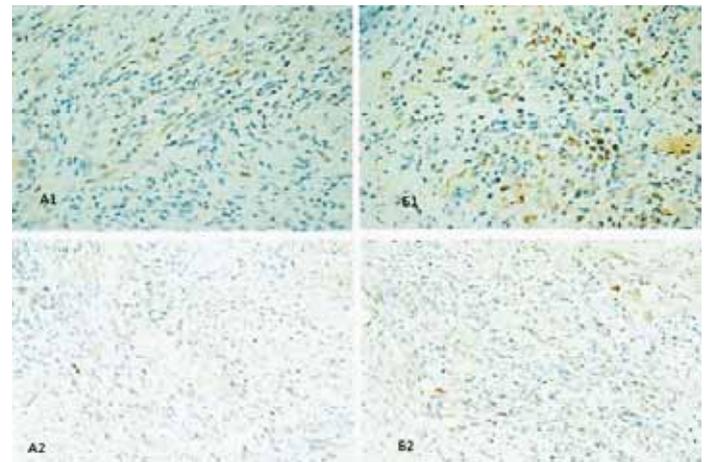


Рис. 11. Иммуногистохимическая картина экспрессии TIMP-1.

- A1, A2. Слабая экспрессия TIMP-1 в обеих группах до лечения ( $\times 200$ ).
- B1. По данным ИГХ исследования на фоне терапии отрицательным давлением зафиксировано увеличение количества клеток, экспрессирующих TIMP-1 в большей степени, чем в группе контроля (B2).  $\times 200$ .

судов в дерме (по данным световой микроскопии) было выше в группе пациентов, чьи язвенные дефекты при СДС быстрее эпителизовались [14].

Следствием улучшения микрогемодинамики можно считать существенное уменьшение отека, организацию ЭЦМ, практически полное исчезновение воспалительного инфильтрата и формирование здоровой состоятельной грануляционной ткани, достоверно более выраженные в группе 1 ( $p < 0,05$ ), что подтверждается результатами гистологического и ИГХ исследований.

По результатам ИГХ в группе 1 зафиксировано более выраженное снижение уровня макрофагов, что говорит о переходе раневого процесса из фазы

воспаления в фазу пролиферации. Сходные результаты были получены в исследовании F. Bassetto et al., где к 7-м суткам терапии отрицательным давлением отмечалось существенное снижение маркера макрофагов (CD68) [13] (рис. 9).

Известно, что MMP-9 и TIMP-1 непосредственно участвуют в формировании ЭЦМ. Данные коллагеназы вырабатываются эндотелиальными клетками и фибробластами и участвуют в формировании ЭЦМ и в дальнейшем рубцовой ткани [9–11]. У лиц с раневыми дефектами нижних конечностей и СД соотношение MMP-9/TIMP-1 повышено и является одной из причин замедленного заживления ран [9]. В настоящем исследовании в обеих группах была зафиксирована тенденция к снижению уровня MMP-9, соотношение MMP-9/TIMP-1 было ниже в группе 1 ( $p < 0,05$ ). Можно сделать вывод о том, что на фоне местного применения отрицательного давления происходит лучшая организация ЭЦМ.

Muller M. в своей работе предлагают использовать соотношение MMP-9/TIMP-1 в качестве предиктора заживления ран при СДС [10]. Li Z. в своей работе описали, что соотношение MMP-9/TIMP-1 в раневой жидкости снижалось в ходе успешно проводимого лечения раневых дефектов у лиц с СД2, в отличие от группы пациентов, чьи трофические язвы плохо поддавались консервативному лечению, этот показатель оставался повышенным [15]. По данным исследования Dinh T., получены аналогичные результаты: уровень MMP-9 был значимо повышен у пациентов с плохим заживлением раневых дефектов при СДС по сравнению с группой без СДС и группой, где язвенные дефекты хорошо поддавались консервативному лечению [14] (рис. 10, 11).

Вакуум-терапия может влиять на заживление ран, ингибируя протеазы, однако на сегодняшний день однозначных данных о том, какой эффект преобладает при лечении отрицательным давлением (синтез факторов роста или ингибирование протеаз), нет [16].

Несмотря на небольшой объем выборки больных, на основании полученных данных можно утверждать, что терапия отрицательным давлением эффективно влияет на репаративные процессы в мягких тканях

нижних конечностей у лиц с нарушенным углеводным обменом и может служить методом выбора при подготовке к последующим этапам хирургического лечения.

Однако в настоящий момент количество данных об отдаленных результатах проведенного лечения недостаточно, что требует продолжения исследований.

## Выводы

1. Местное использование отрицательного давления ( $-90$ – $120$  мм рт.ст.) ведет к более быстрому сокращению глубины раневых дефектов у лиц с различными клиническими формами СДС, что позволяет перейти к следующему этапу лечения в более ранние сроки.
2. Терапия отрицательным давлением ( $-90$ – $120$  мм рт.ст.) достоверно повышает локальную оксигенацию мягких тканей ( $p < 0,05$ ), что способствует ускорению процессов заживления раневых дефектов у лиц с нейропатической и нейроишемической формами СДС.
3. Вакуум-терапия сокращает сроки перехода раневого процесса из фазы воспаления в фазу пролиферации, выражается в снижении количества клеток воспалительного инфильтрата, уменьшении отека и организации ЭЦМ по результатам световой микроскопии и в снижении экспрессии маркера макрофагов CD68 по данным ИГХ.
4. Отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня экспрессии MMP-9 и повышение синтеза TIMP-1 под действием вакуум-терапии, что вызывает ускорение организации ЭЦМ и формирования качественной грануляционной ткани.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

*Исследование проведено при спонсорской поддержке ФГБУ ЭНЦ в рамках утвержденной темы НИР.*

*Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением исследования и публикацией настоящей статьи.*

## Список литературы

1. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA 2005;293(2):217–228. doi: 10.1001/jama.293.2.217
2. Зайцева ЕЛ, Токмакова АЮ. Роль факторов роста и цитокинов в репаративных процессах в мягких тканях у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2014;(1):57–62. [Zaytseva EL, Tokmakova AY. Effects of growth factors and cytokines on soft tissue regeneration in patients with diabetes mellitus. Diabetes mellitus 2014;(1):57–62.] doi: 10.14341/DM2014157-62
3. Galkowska H, Wojewodzka U, Olszewski WL. Chemokines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in margin of chronic diabetic foot ulcers. Wound repair and Regen. 2006. 14(5):558–565. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00155.x
4. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. Lancet 2005;366(9498):1736–1743. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67700-8.
5. Maruyama K, Asai J, Li M, Thorne T, Losordo DW, D'Amore PA. Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing. Am J Pathol. 2007;170(4):1178–1191. doi: 10.2353/ajpath.2007.060018
6. Gibran NS, Jang YC, Isik FF, Greenhalgh DG, Muffley LA, Underwood RA, et al. Diminished neuropeptide levels contribute to the impaired cutaneous healing response associated

- with diabetes mellitus. *J Surg Res.* 2002;108(1):122–128. doi: 10.1006/jsre.2002.652
7. Boulton A, Cavanagh P, Raymann G. New and alternative treatments for diabetic foot ulcers: hormones and growth factors. *The foot in diabetes, 4th edition.* John Wiley & Sons, Ltd, 2006. pp. 214–221.
  8. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003;83(3):835–870. PMID: 12843410
  9. Liu Y, Min D, Bolton T, Nubé V, Twigg SM, Yue DK, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2009;32(1):117–119. doi: 10.2337/dc08-0763
  10. Muller M, Trocme C, Lardy B, Morel F, Halimi S, Benhamou PY. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabet Med.* 2008;25(4):419–426. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02414.x
  11. Li Z, Guo S, Yao F, Zhang Y, Li T. Increased ratio of serum matrix metalloproteinase-9 against TIMP-1 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications.* 2013;27(4):380–382. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.12.007
  12. Morykwas MJ, Simpson J, Pungner K, Argenta A, Kremers L, Argenta J. Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Jun; 117(7 Suppl):121S–126S. doi: 10.1097/01.prs.0000225450.12593.12 PMid:16799379
  13. Bassetto F, Lancerotto L, Salmaso R, Pandis L, Pajardi G, Schiavon M, et al. Histological evolution of chronic wounds under negative pressure therapy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65(1):91–99. doi: 10.1016/j.bjps.2011.08.016
  14. Dinh T, Tecilazich F, Kafanas A, Doupis J, Gnardellis C, Leal E, et al. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration. *Diabetes.* 2012;61(11):2937–2947. doi: 10.2337/db12-0227
  15. Li Z, Guo S, Yao F, Zhang Y, Li T. Increased ratio of serum matrix metalloproteinase-9 against TIMP-1 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications.* 2013;27(4):380–382. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.12.007
  16. Зайцева ЕЛ, Токмакова АЮ. Вакуум-терапия в лечении хронических ран. *Сахарный диабет.* 2012; (3): 45–49. [Zaytseva EL, Tokmakova AY. Vacuum therapy for chronic wounds. *Diabetes mellitus.* 2012;(3):45–49.] doi: 10.14341/2072-0351-6085

**Зайцева Екатерина Леонидовна**

аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация  
**E-mail: zai.kate@gmail.com**

Доронина Людмила Петровна

к.м.н., с.н.с. отделения диабетической стопы Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Молчков Роман Вахтангович

н.с. отделения патоморфологии Института клинической эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Воронкова Ия Александровна

н.с. отделения патоморфологии Института клинической эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Митиш Валерий Афанасьевич

к.м.н., зав. отделением ран и раневых инфекций, ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского, Москва, Российская Федерация

Токмакова Алла Юрьевна

д.м.н., г.н.с. отделения диабетической стопы Института диабета ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; доц. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

# Современные возможности терапии диабетической ретинопатии

Демидова Т.Ю.<sup>1</sup>, Трахтенберг Ю.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва  
(ректор — академик РАН Л.К. Моштова)

<sup>2</sup>ООО «Центр перинатальной профилактики», г. Москва  
(директор — проф. С.И. Слепцова)

*Статья отражает современное состояние проблемы терапии диабетической ретинопатии: представлены данные наиболее крупных исследований по эпидемиологии, скринингу, изучению факторов риска ДР. Представлены современные подходы к лечению ДР, перечень основных лекарственных препаратов, применяемых в данной области; описаны подробные сведения о фенофибровой кислоте, механизме ее действия и опыте применения по данным литературы; описание средств для интравитреального введения, тормозящих рост новообразованных сосудов в сетчатке.*

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия; факторы риска; диабетический макулярный отек; фактор роста эндотелия сосудов; фенофибровая кислота

## Current approaches to the management of diabetic retinopathy

Demidova T.Y.<sup>1</sup>, Trakhtenberg Y.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postdegree Education, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Center of Perinatal Care, Moscow, Russian Federation

*This review reflects the current status of the diabetic retinopathy treatment problem and describes the results of the largest trials on epidemiology, screening and the risk factors for complications. In addition, this article describes the current approaches and treatment options for diabetic retinopathy, including a description of fenofibric acid with its mechanism of action and data from clinical trials. This article also contains information on antiangiogenic agents for intravitreal administration.*

**Keywords:** diabetic retinopathy; risk factors; diabetic macular oedema; VEGF; fenofibric acid

DOI: 10.14341/DM20143122-128

**В** современном научно-медицинском сообществе продолжается поиск наиболее значимых механизмов повреждения сосудистой стенки, выявляются новые молекулы, участвующие в патологических реакциях, и, таким образом, совершенствуются подходы к диагностике и лечению сахарного диабета (СД) и его осложнений. Несмотря на то, что процессы формирования поздних осложнений диабета довольно хорошо изучены, данная область по-прежнему представляет огромный интерес для множества исследовательских групп. Так, результаты исследований, проведенных в последние годы, существенно повлияли на подходы к терапии диабетической ретинопатии (ДР). В качестве альтернативы лазерному лечению появляются методы лекарственной терапии, применяемые на начальном этапе осложнения и обладающие достаточной эффективностью и безопасностью. Современные эффективные лазерные методики применяются на поздних стадиях заболевания, когда, как правило, зрение значительно снижено. В связи с этим ведется постоянный поиск новых возможностей медикаментозного лечения, которое позволило бы сохранить

высокую остроту зрения, затормозив развитие ретинопатии. Первостепенное значение по-прежнему придается воздействию через системные факторы, или так называемые модифицируемые факторы риска — контроль гликемии, артериального давления, липидов.

## Эпидемиология и скрининг диабетической ретинопатии

По данным ВОЗ, распространенность СД в 2013 г. составила 347 млн человек; быстрый рост заболеваемости СД 2 типа (СД2) связан с увеличением продолжительности жизни и высокой распространенностью ожирения в современном мире. Несмотря на определенные достижения последних десятилетий, ДР остается ведущей причиной слепоты среди трудоспособного населения развитых стран. По прогнозам National Eye Institute, в США количество пациентов с ДР достигнет 7,2 млн к 2020 г. [1]. По данным крупных эпидемиологических исследований, у 14% пациентов с СД в течение 10 лет развивается диабетический макулярный отек (ДМО);

Таблица 1

Распространенность ДР по данным модуля «Диабет центр»			
	Общая распространенность, %	СД1, %	СД2, %
Скрининг	43,8	53,6	43,2
Государственный регистр	22,9	45,7	21,4

при появлении ДМО темпы снижения зрения составляют, в среднем, потерю одной строчки в год [2, 3].

Интересные данные по эпидемиологии были опубликованы в 2009 г. в журнале *Diabetes Care* — мета-анализ распространенности и темпов прогрессирования ДР, частоты развития пролиферативной ретинопатии и/или тяжелой потери зрения по результатам различных исследований за период с 1975 по 2008 гг. [4]. Были проанализированы данные более чем 27 тысяч пациентов, участвовавших в различных исследованиях за указанный отрезок времени. Динамика прогрессирования ретинопатии оценивалась у различных категорий пациентов — те, у кого исходно не было признаков ретинопатии, и пациенты с уже развившимся осложнением. Системный анализ показал, что пролиферативная ДР развилась у 19,5% пациентов за период с 1975 по 1985 гг. и только у 2,6% в исследованиях с 1986 по 2008 гг. В отношении тяжелой потери зрения также отмечена четкая тенденция: 9,7% случаев в период 1975–1985 гг. и 3,2% случаев в период 1986–2008 гг. Такая динамика в распространенности поздних стадий ДР отражает значительное улучшение медицинской помощи больным СД за последние 30 лет. Кроме этого, полученная в мета-анализе положительная тенденция объясняется более активным контролем в последние годы таких важных сопутствующих факторов риска, как гипертония и гиперлипидемия.

Несмотря на безусловные достижения в области лечения ДР, одной из главных проблем по-прежнему остается позднее выявление осложнения. Данные федеральной целевой программы «Сахарный диабет» с использованием мобильного лечебно-диагностического модуля «Диабет центр» показали, что фактическая распространенность ДР в 1,5–2 раза выше регистрируемой, особенно среди больных СД2 (результаты представлены в табл. 1).

Ранняя диагностика и своевременное начало терапии СД играют ключевую роль как в первичной профилактике ДР, так и в предотвращении развития тяжелых, угрожающих зрению стадий. Как и при других хронических осложнениях диабета, изменения в сетчатке развиваются задолго до появления первых симптомов или жалоб, что приводит к позднему выявлению и, соответственно, позднему началу терапии.

Учеными-диабетологами и специалистами в области организации здравоохранения были разработаны критерии и методы **ранней диагностики** как самого СД, так и его осложнений. Это позволило добиться значительных результатов в снижении риска слепоты. В тех странах, где хорошо организован **скрининг** ДР, тяжелая потеря зрения у больных диабетом стала относительной ред-

костью. Первичное обследование, включающее оценку остроты зрения, а также фотографирование стандартных полей глазного дна может проводиться на доврачебном этапе. В Великобритании скрининг ДР организован таким образом, что пациентам с СД регулярно (раз в год) выполняются цифровые фундус-фото, которые затем, на основании стандартных алгоритмов, оценивает специально обученный персонал. На основании четкой градации по баллам (grading) принимается решение о необходимости направления к офтальмологу и сроках следующего фотографирования [5, 6].

В США также внедрены эффективные программы скрининга ДР. Например, в Joslin Diabetes Center в Бостоне организована центральная лаборатория по оценке изображений, там находится база данных, а снимки присылаются из удаленных клиник для оценки, градации и хранения. Использование ежегодного фотографирования позволяет вовремя выявить развитие угрожающих форм ретинопатии, в том числе макулярного отека [7].

В нашей стране пока сложно говорить о хорошо организованном скрининге ДР. Однако в определенных регионах программы ранней диагностики и своевременной помощи пациентам находятся на достаточно высоком уровне. В 2003 г. на базе офтальмологического отделения Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра, под руководством к.м.н. Шадричева Ф.Е. был открыт пункт скрининга ДР. Основным методом обследования, используемым в отделении, является фотографирование стандартных полей сетчатки; только за 2003–2005 гг. скрининг прошли 5004 больных СД1 и 2249 больных СД2, получающих инсулин [8].

Российские «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» дают следующие рекомендации в отношении частоты осмотров в зависимости от стадии ДР (табл. 2).

Скрининг ДР является одной из самых экономически выгодных процедур в практическом здравоохранении и основным методом профилактики слепоты у пациентов с диабетом.

## Факторы риска ДР

Важнейшими факторами, в наибольшей степени влияющими на возникновение и прогрессирование ретинопатии, являются длительность СД и уровень гли-

Таблица 2

Рекомендованная частота офтальмологических осмотров при различных стадиях ДР [8]	
Стадия ДР	Частота осмотра
ДР нет	Не менее 1 раза в год
Непролиферативная ДР	Не менее 2 раз в год
Непролиферативная ДР с макулопатией	По показаниям, но не менее 3 раз в год
Препролиферативная ДР	3–4 раза в год
Пролиферативная ДР	По показаниям, но не менее 3–4 раз в год
Терминальная ДР	По показаниям
Регресс после ЛКС	По показаниям, но не менее 3–4 раз в год

кемического контроля. Однако, по мнению многих исследователей, длительность диабета является лишь относительным предиктором развития изменений в сетчатке, а тяжесть ретинопатии определяется в первую очередь контролем гликемии.

До 90-х годов, когда были получены и опубликованы результаты исследований DCCT (1993 г.) Diabetes Control and Complication Trial) и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (1998 г.), значение метаболического контроля было предметом обсуждений. Результаты этих и множества других исследований доказали, что оптимальный метаболический контроль может уменьшить риск возникновения и прогрессирования ретинопатии у пациентов с СД 1 и СД2, однако не позволяет полностью предотвратить развитие данного осложнения [10, 11]. Кроме того, блестящие результаты DCCT, касающиеся микрососудистых осложнений, были достигнуты ценой трехкратного увеличения частоты тяжелых гипогликемических реакций.

В ходе Висконсинского эпидемиологического исследования диабетической ретинопатии (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, WESDR) также изучалась распространенность этого осложнения и связанных с ним факторов риска. По данным программы WESDR при длительности диабета 20 лет практически все пациенты имели различные признаки ретинопатии, и почти у половины из них определялась пролиферативная стадия осложнения. Кроме этого, по результатам исследования было установлено, что снижение уровня  $HbA_{1c}$  с 11% до 9% замедляет в 2 раза скорость прогрессирования ДР.

**Высокий уровень артериального давления** является мощным независимым фактором риска развития ДР, в равной степени у пациентов с СД1 и СД2. Наиболее крупными исследованиями, в ходе которых изучалось влияние артериальной гипертензии на развитие ДР, были программы EUCLID (EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, (1998 г.) и UKPDS (1998 г.). В рамках этих программ сравнивались группы пациентов интенсивного и традиционного контроля артериального давления. Результаты показали значительное уменьшение риска слепоты и снижение темпа прогрессирования ретинопатии на фоне интенсивного контроля АД [12]. Так, в исследовании UKPDS, в группе интенсивного контроля, где средний уровень АД составил 144/82 мм рт.ст. было получено снижение на 47% риска значительного ухудшения зрения (на 3 строчки) и на 34% риска прогрессирования ретинопатии по сравнению с группой стандартного контроля АД (средний уровень 154/87 мм рт.ст.).

Одним из наиболее перспективных направлений в профилактике и лечении ДР в течение долгого времени были **блокаторы ренин-ангиотензиновой системы**. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) участвует в регуляции множества физиологических параметров организма: тонуса сосудов и уровня артериального давления, ключевых метаболических процессов и гомеостаза электролитов. На основании результатов множества крупных контро-

лируемых исследований, ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов вошли во все Европейские, Американские и Российские рекомендации как препараты выбора для лечения диабетической нефропатии при СД1 и СД2. В конце 80-х гг. прошлого века были опубликованы работы, подтверждающие присутствие компонентов РАС в различных структурах глаза. Экспрессия в сетчатке генов ренина, ангиотензиногена и АПФ свидетельствует о наличии локальной внутриглазной РАС, не зависящей от уровня циркулирующего ренина и других пептидов, компонентов системы РАС [13].

Ангиотензин II относят к числу наиболее активных «медиаторов» прогрессирования сосудистой патологии в целом и ДР в частности. Механизмы патогенного действия ангиотензина II при СД обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и тромбогенной активностью. Локальный синтез ангиотензина II в сетчатке играет ключевую роль в регуляции ретинального кровотока, тонуса сосудов, процессов пролиферации и фиброза. В экспериментальных моделях было неоднократно показано, что проренин стимулирует пролиферацию эндотелия и экспрессию факторов ангиогенеза.

Исследование EUCLID это двухлетняя программа сравнительной оценки ингибитора АПФ лизиноприла и плацебо у нормотензивных пациентов с СД1. Первичной целью была оценка течения почечной недостаточности, а вторичной – изучение диабетической ДР. Программа EUCLID доказала эффективность терапии лизиноприлом у пациентов с СД1 и ДР (вторичная профилактика): в группе активного лечения скорость прогрессирования (и количество новых случаев ретинопатии) оказалась достоверно ниже, чем в группе плацебо. Однако эти результаты подверглись критике, поскольку в группе плацебо уровень  $HbA_{1c}$  был значительно выше, чем в группе, получавшей лизиноприл. После пересчета данных (статистической корректировки) приведенные ранее различия в темпах прогрессии ретинопатии исчезли. Другими факторами, ограничивающими достоверность результатов программы EUCLID, были относительно короткий период наблюдения (2 года) и тот факт, что оценка ДР изначально не являлась основной конечной точкой данного исследования.

Программа DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials, 2008) была разработана для оценки эффективности кандесартана (блокатор рецепторов ангиотензина II) в качестве средства профилактики и лечения ДР у пациентов с СД1 и СД2. Это исследование стало одним из наиболее масштабных проектов в области лекарственной терапии ДР за последнее десятилетие. Исследование проводилось в течение 5 лет более чем в 300 центрах по всему миру, в том числе в России; общее количество включенных в DIRECT пациентов – 5238. Несмотря на положительные в целом итоги, по заключению экспертной научной группы программы DIRECT полученные данные не могут служить основанием для рекомендаций по лечению ДР. На фоне терапии кандесартаном уменьшалась частота новых случаев

ретинопатии у пациентов с СД1 и исходно нормальной сетчаткой (без признаков ДР), однако данные по замедлению прогрессирования ДР в группе пациентов с начальными признаками поражения сетчатки оказались статистически недостаточными [14].

В 2010 г. были опубликованы результаты менее масштабного по количеству пациентов ( $n=285$ ), но достаточно длительного (5 лет) исследования RASS (The Renin Angiotensin System Study). Пациенты с СД1, нормальным уровнем АД и нормоальбуминурией рандомизировались в 3 группы – лозартан 100 мг в сутки, эналаприл 20 мг в сутки и плацебо. Проллиферативная ДР являлась критерием исключения. Всем пациентам исходно и в конце исследования проводилась чрескожная биопсия почек с последующей электронной микроскопией как минимум двух клубочков. С целью изучения ретинопатии выполнялось стандартное фотографирование семи полей глазного дна с последующей оценкой по шкале ETDRS Early Treatment Diabetes Retinopathy Study). В качестве конечных точек использовали изменение объема гломерулярного мезангия (клубочков) по результатам биопсии, а также прогрессию на 2 или более шага по шкале ETDRS. Результаты исследования показали, что изменения в объеме мезангия клубочков существенно не отличались между группами; также не было получено положительного эффекта в отношении МАУ на фоне проводимого лечения. Тем не менее, данные по оценке глазного дна оказались достоверно положительными: прогрессирование ретинопатии (на 2 или более шага по шкале ETDRS) удалось значительно замедлить в группах эналаприла и лозартана (на 65 и 70% соответственно) в сравнении с плацебо, при этом полученные эффекты не зависели от показателей артериального давления [15].

В 1991 г. Gordon с соавт. одними из первых показали, что **гиполипидемическая терапия** уменьшает частоту развития твердых экссудатов в сетчатке [16]. За прошедшие 20 лет многие исследовательские группы ставили своей целью изучить взаимосвязь уровня сывороточных липидов и динамики изменений на глазном дне – при этом данные, полученные в ходе различных исследований, довольно противоречивы. Так, в исследовании WESDR у пациентов с СД1 не было обнаружено связи между исходным уровнем общего холестерина сыворотки и статусом ретинопатии через 5 лет [17]. Напротив, результаты программы ETDRS показали, что пациенты с более низкой остротой зрения имеют высокий уровень общего холестерина. Также у пациентов с повышенным содержанием в сыворотке общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности было обнаружено в 2 раза больше твердых экссудатов на глазном дне по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень липидов [18].

## Современные возможности терапии ДР

Благодаря результатам исследования FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, 2005 г.) появилась новая возможность профилактики ДР – те-

рапия агонистом рецепторов PPAR- $\alpha$  – фенофибратом. В исследование FIELD была включена большая популяция пациентов ( $n=9795$ ) с СД2; первоначальной целью данной программы было оценить частоту сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром) на фоне приема фенофибрата в сравнении с плацебо. Исследование длилось 5 лет, и полученные результаты не показали достоверного уменьшения числа первичных конечных точек в группе активного лечения, хотя общая частота развития острого коронарного синдрома и безболевого инфаркта миокарда были значительно ниже у пациентов, получавших фенофибрат. Одной из дополнительных конечных точек в исследовании FIELD была необходимость проведения лазерной коагуляции сетчатки. Полученные данные показали, что применение фенофибрата (200 мг один раз в сутки) привело к значительному снижению скорости прогрессирования ДР и уменьшению необходимости в лазерном лечении: 3,6% в группе активного лечения и 5,2% – на плацебо ( $P=0,0003$ ). Интересно, что не было отмечено корреляции между данным протективным эффектом препарата и уровнем сывороточных липидов [19].

Результаты, полученные в исследовании FIELD, были подтверждены в ходе другой крупной международной программы ACCORD-EYE, являвшейся частью (substudy) программы ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, 2010 г.). По результатам данного исследования добавление фенофибрата к терапии симвастатином у пациентов с СД2 ( $n=2856$ ) позволило значительно замедлить развитие ретинопатии, которое определялось как прогрессия на 3 и более ступеней по шкале ETDRS. Следует отметить, что снижение частоты случаев прогрессирования ДР, наблюдавшееся на фоне приема фенофибрата и симвастатина ( $-40\%$ ;  $p=0,006$ ), было более выражено, чем в группе интенсивного контроля гликемии ( $-33\%$ ;  $p=0,003$ ). Кроме этого, группа лечения «фенофибрат+симвастатин» характеризовалась более благополучным профилем безопасности и отсутствием гипогликемических реакций [20].

Активируя рецепторы PPAR $\alpha$ , фенофибровая кислота (активный метаболит фенофибрата) усиливает липолиз и выведение из плазмы атерогенных липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов путем активации липопротеинлипазы и уменьшения синтеза аполипопротеина. Тем не менее, как уже было сказано выше, протективное воздействие фенофибрата в отношении сетчатки не зависело от показателей липидограммы. Следовательно, положительный эффект, продемонстрированный в ходе исследований, осуществлялся через другие, не гиполипидемические механизмы. В патогенезе ДР более важными могут оказаться факторы, регулирующие транспорт липидов в сетчатку, а не их сывороточные уровни. Белок аполипопротеин A1 (ApoA1) является ключевым компонентом в процессе транспорта липидов в сетчатку, предотвращая их депонирование и липотоксичность, а также выполняя роль мощной «ловушки» активных форм кислорода. Предполагается, что повышенное содержание ApoA1 в сетчатке у пациентов с СД

является защитным механизмом; следовательно, пациенты со сниженной выработкой AроA1 в сетчатке будут в большей степени подвержены риску отложения липидов (твердых эксудатов) и повреждению ретинальных структур вследствие оксидативного стресса. Активация PPAR $\alpha$  приводит к усилению синтеза аполипопротеинов A1 и A2. Было показано, что фенофибровая кислота улучшает транскрипцию гена AроA1 в печени, макрофагах и фибробластах, но сохраняется ли данный эффект в сетчатке, пока неизвестно. Возможно, увеличение концентрации в плазме AроA1, индуцированное приемом фенофибрата, является одним из механизмов защитного эффекта препарата в отношении развития ДР [21, 22].

Рецепторы PPAR- $\alpha$  присутствуют в клетках эндотелия, и их активация посредством агонистов тормозит экспрессию рецепторов VEGF, подавляя ангиогенез *in vivo* и *in vitro*. Помимо этого, активация PPAR- $\alpha$  стимулирует продукцию антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, уменьшая тем самым оксидативный стресс – один из основных факторов развития ДР. Также в экспериментальных моделях активно изучается влияние фенофибровой кислоты на апоптоз, активность воспалительных агентов (интерлейкин-1), проницаемость гемато-ретинального барьера, экспрессию молекул адгезии и другие механизмы, реализуемые через активацию рецепторов PPAR- $\alpha$  [23].

Теоретически, помимо фенофибрата другие агонисты PPAR- $\alpha$  рецепторов также должны оказывать положительное влияние на течение ДР, однако к настоящему времени данный эффект был продемонстрирован только для фенофибрата.

Основной точкой приложения для наиболее современных методов лекарственной терапии ДР является избыточная продукция различных факторов роста в структурах глаза, в частности – **фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)**, одного из наиболее мощных медиаторов отека и неоваскуляризации в сетчатке. В течение нескольких лет для лечения влажной формы возрастной макулярной дегенерации с успехом применяют введение ингибиторов VEGF в полость стекловидного тела. В практической медицине ингибиторы VEGF представлены препаратами моноклональных антител – пегаптаниб (Macugen, Pfizer), ранибизумаб (Lucentis, Novartis), бевацизумаб (Avastin, Roche). Препараты рекомбинантных моноклональных антител селективно связываются с VEGF и с его рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что нейтрализует VEGF и приводит к подавлению васкуляризации. В США ранибизумаб (Луцентис) был зарегистрирован в 2006 г. для лечения неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации, а также макулярного отека, вызванного окклюзией центральной вены сетчатки. В 2012 г. в США, а затем и в России было официально одобрено еще одно показание к применению Луцентиса – снижение остроты зрения, связанное с диабетическим отеком макулы, в качестве монотерапии или в сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки. Ранибизумаб избирательно связывается с изоформами эндотелиального фактора роста сосудов VEGF-A и пре-

дотвращает взаимодействие VEGF-A с его рецепторами на поверхности клеток эндотелия (VEGR1 и VEGR2), что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации сосудов. Подавляя рост новообразованных сосудов хориоидеи в сетчатку, ранибизумаб останавливает прогрессирование макулярного отека при СД [24]. Согласно результатам мета-анализа Cochrane, опубликованного в 2012 г., применение ранибизумаба в качестве монотерапии либо в сочетании с лазерным лечением (фокальная/решетчатая ЛК) достоверно превышает эффективность изолированной (без применения инъекций) лазерной коагуляции у пациентов с диабетическим макулярным отеком. В данном исследовании в качестве конечных точек оценивались толщина сетчатки в зоне макулы и острота зрения с максимальной коррекцией [25].

Таким образом, в настоящее время Луцентис (ранибизумаб) является единственным препаратом из группы ингибиторов эндотелиального фактора роста сосудов, который официально разрешен к применению у пациентов с ДМО. Другие представители данной группы, в особенности Avastin, также достаточно широко применяются офтальмологами при диабетическом отеке макулы. Это применение в так называемом режиме «off-label», то есть препарат используется по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами и не упомянутым в инструкции по применению.

Препарат Афлиберцепт (EYLEA™, Regeneron) – «ловушка» VEGF, растворимый рекомбинантный белок, который связывает все изоформы VEGF и зарегистрирован в настоящее время также только для лечения эксудативной макулодистрофии и отека макулы, вызванного окклюзией центральной вены сетчатки. Мощная связывающая способность Афлиберцепта обеспечивает высокую активность при более низких концентрациях по сравнению с другими ингибиторами VEGF, кроме того, препарат имеет более длительный период полувыведения. У пациентов с диабетическим макулярным отеком Афлиберцепт продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в ходе нескольких клинических исследований; в сентябре 2013 г. были доложены предварительные результаты двух крупных испытаний 3 фазы – VIVID-DME (406 пациентов) и VISTA-DME (466 пациентов). Основная цель обеих программ (длительность каждой 52 недели) – оценка влияния терапии Афлиберцептом на остроту зрения у пациентов с ДМО; в качестве контроля использовали группу, в которой выполнялась лазерная фотокоагуляция сетчатки. За год наблюдения показатели остроты зрения значительно улучшились в группах, где проводилась терапия Афлиберцептом по сравнению с группой контроля [26]. Однако результаты, касающиеся дополнительных целей, в частности изменения толщины сетчатки по данным оптической когерентной томографии – пока не опубликованы. Регистрация Афлиберцепта в качестве средства лечения диабетического отека макулы ожидается в 2014 г. в США и Европе.

Несмотря на безусловный успех в области интравитреального введения средств, тормозящих ангиогенез,

по-прежнему «золотым стандартом» лечения диабетической ретинопатии остается **лазерная фотокоагуляция сетчатки**. Разработанные в 70-х годах группой исследователей под руководством американского офтальмолога Francis L'Esperance методики лазерной коагуляции и сейчас широко применяются в мировой клинической практике. Однако за последние 10 лет, благодаря современным цифровым технологиям, произошла настоящая эволюция этого вида лечения. Впервые представленная в 2006 г. компанией Opti Medica система PASCAL (Pattern Scan Laser) позволяет наносить на поврежденный участок сетчатки одновременно множество коагулятов, что значительно сокращает время сеанса при проведении панретинальной лазерной коагуляции, а также дает специалисту возможность комбинировать длину волны, мощность, длительность импульса и другие параметры лазерного воздействия. К настоящему времени зарегистрировано уже несколько лазерных аппаратов системы PASCAL, их выпускают мировые лидеры в производстве офтальмологической техники – Carl Zeiss, Nidek, Topcon Medical Laser Systems.

Терапия лазером, а также витреоретинальная хирургия помогают сохранить зрение пациентам с уже раз-

вившейся тяжелой ретинопатией. Проведенные исследования показали, что лазерная фотокоагуляция позволяет на 95% предотвратить значительную потерю зрения у пациентов с пролиферативной ДР и более чем на 50% – снижение зрения, вызванное диабетическим отеком макулы [27].

Арсенал средств помощи пациентам с СД значительно расширился за последние годы благодаря результатам масштабных и длительных исследований, полученных в условиях доказательной медицины и активно внедряемых в клиническую практику. Множество исследовательских групп при участии фармацевтических и биотехнологических компаний продолжают поиск эффективных средств лечения ДР. Тем не менее, ранняя диагностика, профилактика и терапия остаются актуальными проблемами здравоохранения в большинстве стран.

## Информация о конфликте интересов

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

## Список литературы

1. National Diabetes Statistics, 2011. National Diabetes Information Clearinghouse; 2011. Available from: [http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/dm\\_statistics.pdf](http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/dm_statistics.pdf)
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. Ophthalmology 1995;102(1):7–16. doi: 10.1016/S0161-6420(95)31052-4
3. Kohner EM. Diabetic retinopathy: preventing blindness in the 1990's. Diabetologia 1991;34(11):844–845. doi: 10.1007/BF00408363
4. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2009;32(12):2307–2313. doi: 10.2337/dc09-0615
5. Public Health Screening Programmes Annual Report 2011–2012.. National Health Service Greater Glasgow and Clyde; 2013. p 121–133. Available from: <http://library.nhsggc.org.uk/mediaAssets/Public%20Health%20Screening/PHSU%20annual%20report%202011-12%20final.pdf>
6. Dodson P. Diabetic Retinopathy: Screening to treatment. Oxford diabetes library. Oxford University Press; 2009.
7. Cavallerano AA, Cavallerano JD, Katalinic P, Tolson AM, Aiello LPAUL, Aiello LM. Use of Joslin vision network digital-video nonmydriatic retinal imaging to assess diabetic retinopathy in a clinical program. Retina.2003;23(2):215–223. doi: 10.1097/00006982-200304000-00013
8. Шадричев ФЕ, Астахов ЮС, Григорьева НН, Шкляров ЕБ, Александрова ОН, Крынева ОЯ, и др. Эпидемиологические аспекты поражения сетчатки при сахарном диабете (результаты скрининга диабетической ретинопатии в Санкт-Петербурге). Офтальмологические Вестники. 2009;2(4):13–18. [Shadrichiev FE, Astakhov YuS, Grigor'eva NN, Shklyarov EB, Aleksandrova ON, Kryneva OYa, et al. Epidemiologic aspects of retinal damage in diabetes mellitus (diabetic retinopathy screening results in saint-
9. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Александров АА, и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). Сахарный диабет. 2013;(1s):1–121. [Dedov I, Shestakova M, Aleksandrov A, Galstyan G, Grigoryan O, Esayan R, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (6th edition). Diabetes mellitus. 2013;(1S):1–120.] doi: 10.14341/DM20131S1-121
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977–986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998;317(7160):703–713. doi: 10.1136/bmj.317.7160.703
12. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURO-DIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Lancet. 1998;351(9095):28–31. doi: 10.1016/S0140-6736(97)06209-0
13. Fletcher EL, Phipps JA, Ward MM, Vessey KA, Wilkinson-Berka JL. The renin-angiotensin system in retinal health and disease: Its influence on neurons, glia and the vasculature. Prog Retin Eye Res. 2010;29(4):284–311. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.003
14. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-

- controlled trials. *Lancet*. 2008;372(9647):1394–1402. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61412-9
15. Harindhanavudhi T, Mauer M, Klein R, Zinman B, Sinaiko A, Caramori ML. Benefits of Renin-Angiotensin blockade on retinopathy in type 1 diabetes vary with glycemic control. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1838–1842. doi: 10.2337/dc11-0476
  16. Gordon B, Chang S, Kavanagh M, Berrocal M, Yannuzzi L, Robertson C, et al. The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1991;112(4):385–391.
  17. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102(1):7–16.
  18. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(9):1079–1084. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140281004
  19. Sacks FM. After the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: implications for fenofibrate. *Am J Cardiol*. 2008;102(12A):34L–40L. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.073
  20. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233–244. doi: 10.1056/NEJMoa1001288
  21. Noonan JE, Jenkins AJ, Ma JX, Keech AC, Wang JJ, Lamoureux EL. An update on the molecular actions of fenofibrate and its clinical effects on diabetic retinopathy and other microvascular end points in patients with diabetes. *Diabetes*. 2013;62(12):3968–3975. doi: 10.2337/db13-0800
  22. Simó R, García-Ramírez M, Higuera M, Hernández C. Apolipoprotein A1 is overexpressed in the retina of diabetic patients. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):319–325.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.08.009
  23. Chen Y, Hu Y, Lin M, Jenkins AJ, Keech AC, Mott R, et al. Therapeutic effects of PPARα agonists on diabetic retinopathy in type 1 diabetes models. *Diabetes*. 2013;62(1):261–272. doi: 10.2337/db11-0413
  24. Schwartz SG, Flynn HW, Scott IU. Emerging Therapies for Diabetic Macular Edema. *Expert Rev Ophthalmol*. 2009;4(2):163–171. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/704734>
  25. Wang H, Sun X, Liu K, Xu X. Intravitreal ranibizumab (lucentis) for the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical control trials. *Curr Eye Res*. 2012;37(8):661–670. doi: 10.3109/02713683.2012.675616
  26. Do DV. Intravitreal aflibercept injection (IAI) for diabetic macular edema (DME): 12-month results of VISTA-DME and VIVID-DME. Proceedings of the 2013 Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology; 2013 November 16–19, New Orleans.
  27. Kiire CA, Porta M, Chong V. Medical management for the prevention and treatment of diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(5):459–65. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.10.002

Демидова Татьяна Юльевна

д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

Трахтенберг Юлия Александровна

к.м.н., врач-эндокринолог, ООО «Центр перинатальной профилактики», Москва, Российская Федерация

E-mail: [julia.trakhtenberg@mail.ru](mailto:julia.trakhtenberg@mail.ru)

# Национальный экспертный совет по сахарному диабету: нерешенные проблемы и новые возможности терапии сахарного диабета

Галстян Г.Р.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва  
(ректор – член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

На состоявшемся в июне 2014 г. заседании Национального экспертного совета обсуждались возможности улучшения эффективности и исходов лечения сахарного диабета (СД) с использованием стратегии, ориентированной на пациента помощи при СД. Инсулин деглудек (Тресибя®) – новый базальный аналог инсулина сверхдлительного действия, характеризующийся ровным, стабильным профилем, длительностью действия  $\geq 42$  ч и низкой вариабельностью сахароснижающего действия, чем обычно используемые базальные инсулины. В программе клинических исследований при СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) инсулин деглудек обеспечивает достижение такого же эффективного гликемического контроля, как и инсулин гларгин, при использовании сопоставимых доз инсулина и более низком риске гипогликемий, а также предоставляет возможность более гибкого дозирования в случае необходимости. Таким образом, применение инсулина деглудек в рутинной клинической практике дает дополнительные преимущества при лечении пациентов с СД1 и СД2. Простой алгоритм титрации инсулина деглудек позволяет индивидуализировать схему лечения максимально в соответствии с потребностями пациента.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; гликемический контроль; базальный инсулин, деглудек; гипогликемия; сердечно-сосудистая безопасность

## National advisory board on diabetes mellitus: unsolved issues and new opportunities for diabetes treatment

Galstyan G.R.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

In June, 2014, the national experts on diabetes mellitus discussed the opportunities to improve the efficacy and outcomes of diabetes treatment using the strategy of patient-oriented care in diabetes. Insulin degludec (Tresiba®) is a new basal ultra-long-acting insulin analogue with a flat, stable glucose-lowering profile, ultra-long duration of action ( $\geq 42$  h) and less within-patient day-to-day variability in glucose-lowering effect compared with currently available basal insulins. In the clinical trials program, insulin degludec convincingly proved an achievement of similar glycaemic control compared with insulin glargine with using the same insulin dose, but with a lower risk of hypoglycaemia and a greater flexibility in the time of dosing on a daily basis, when needed. Thus, the use of insulin degludec in routine clinical practice provides a useful advance in the treatment of type 1 and 2 diabetes. The simple algorithm titration of insulin degludec offers the opportunity to individualize regimen that best meets patient needs.

**Keywords:** diabetes mellitus; glycaemic control; basal insulin; degludec; hypoglycaemia; cardiovascular safety

DOI: 10.14341/DM20143129-133

Первого июня 2014 г. состоялось заседание Национального экспертного совета, посвященного обсуждению нерешенных проблем и новых возможностей терапии сахарного диабета (СД). Экспертный совет прошел под председательством директора Института диабета ФГБУ ЭНЦ, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора М.В. Шестаковой при участии: заведующего отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ ЭНЦ, д.м.н., профессора Г.Р. Галстяна,

заведующей отделением диабетической нефропатии и гемодиализа ФГБУ ЭНЦ, д.м.н., М.Ш. Шамхаловой, заведующего отделением программного обучения и лечения ФГБУ ЭНЦ, д.м.н. А.Ю. Майорова, директора Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора В.А. Петерковой, заведующей кафедрой эндокринологии ФППОВ Первого МГМУ им. Сеченова, д.м.н., профессора Н.А. Петуниной, директора института эндокринологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, д.м.н. Е.Н. Гриневой, вице-

президента Российской ассоциации эндокринологов, члена научного совета РАН и Минздрава России по эндокринологии, заведующей курсом эндокринологии кафедры терапии с ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» МЗ РФ, д.м.н. Л.А. Суплотовой, заведующего курсом эндокринологии ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, д.м.н., профессора С.А. Догадина.

В рамках заседания экспертного совета обсуждались вопросы эффективности и безопасности терапии СД, а также новые возможности базальной инсулинотерапии на примере нового аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек (Тресибя®, Ново Нордиск) (профессор М.В. Шестакова). Большое внимание было уделено нерешенным проблемам инсулинотерапии, сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов (проф. Г.Р. Галстян) и фармакоэкономическим аспектам терапии сахарного диабета (профессор Р.И. Ягудина). Кроме того, членам совета были представлены результаты международного проекта DAWN2™ (Diabetes Attitudes Wishes and Needs) (д.м.н. А.Ю. Майоров) и результаты образовательной программы «Подготовка врачей общей практики в области лечения сахарного диабета» по вовлечению терапевтов в лечение пациентов с СД2 в России (д.м.н. А.Ю. Майоров).

В своем докладе проф. Г.Р. Галстян подчеркнул, что с каждым годом количество лиц с СД (и особенно СД2), а также пациентов, нуждающихся в инсулинотерапии, становится все больше. Разработаны и постоянно совершенствуются алгоритмы лечения данного заболевания. Четко определены цели контроля. Доказано, что достижение оптимального гликемического контроля является важным аспектом предупреждения и замедления прогрессирования ассоциированных с СД осложнений, а также снижает стоимость лечения. Однако у многих пациентов уровень гликемического контроля остается неоптимальным. Одной из причин этого является несвоевременное начало и интенсификация инсулинотерапии. Так, по данным многоцентрового проспективного наблюдательного исследования Alchieve в России по эффективности и безопасности начала и интенсификации инсулинотерапии с помощью аналогов инсулина у пациентов с СД2 в повседневной клинической практике, уровень  $HbA_{1c}$  у пациентов, ранее не получавших инсулинотерапию, достигает 9,7% (данные представлены на информационном портале The Alchieve Resource Centre <http://www.alchieve.com>). Часто поводом для назначения инсулина служит не высокий уровень  $HbA_{1c}$ , а ухудшение гликемического контроля [1]. Однако и у находящихся на инсулинотерапии больных, независимо от используемого режима,  $HbA_{1c}$  не соответствует рекомендуемым целям (средний  $HbA_{1c}$  = 9,5%; от 9,3 до 9,8%) (<http://www.alchieve.com>). Причинами этого могут быть как клиническая инертность врачей, так и негативное отношение пациента к началу лечения инсулином вследствие недостаточного понимания природы заболевания, целей и задач терапии. Кроме того,

как врачи, так и пациенты опасаются развития таких осложнений инсулинотерапии, как гипогликемии и увеличение веса. Более 80% больных СД1 и 45% получающих инсулин пациентов с СД2 испытывают гипогликемии различной степени тяжести, при этом половина гипогликемий приходится на ночное время [2].

Другой проблемой адекватной терапии диабета является недостаточно высокая приверженность пациентов назначенному режиму. По данным международного опроса пациентов с СД, получающих терапию аналогами инсулина GAPP2 (Global Attitudes of Patients and Physicians), страх перед развитием гипогликемии приводит к тому, что многие пациенты нарушают режим дозирования инсулина. Так, результаты опроса в России показали, что каждый 5-й пропускает инъекции, каждый 2-й – откладывает время очередной инъекции более чем на 2 ч и каждый 4-й – снижает дозу инсулина ( $p < 0,001$ ) [3].

Внедрение в клиническую практику аналогов инсулина решило ряд проблем, предоставило возможность достижения сопоставимого по эффективности гликемического контроля при значительном снижении риска гипогликемий (особенно тяжелых), а также сделало терапию более комфортной для пациента. В результате увеличения продолжительности действия препарата до 24 ч современные базальные аналоги инсулина (гларгин, детемир) обеспечивают надежный контроль гликемии при введении 1–2 раза в день. А профиль действия аналогов инсулина ультракороткого действия (хумалог, аспарт, апидра) позволяет вводить их как до, так и после приема пищи.

Тем не менее, проблемы гипогликемий и сложность используемых режимов (особенно при интенсивной терапии) не утратили свою актуальность и все еще остаются значимым барьером на пути достижения адекватного контроля. Так, согласно недавно проведенному международному опросу GAPP2 среди врачей и пациентов с СД2, применяющих традиционно назначаемые базальные аналоги инсулина гларгин и детемир, было установлено, что подавляющее большинство врачей (83%) при выборе инсулина учитывают риск гипогликемии и более половины (56%) предпочитают начинать лечение с более низких доз, чтобы предупредить их развитие [4], при этом упуская необходимость оптимизации дозы инсулина для достижения целевых параметров гликемии.

Инсулин деглудек (Тресибя®) — новый базальный аналог инсулина сверхдлительного действия, образующий при подкожном введении депо из растворимых мультигексамеров, что обеспечивает его сверхдлительное действие ( $t_{1/2}$  инсулина деглудек в 2 раза больше, чем у инсулина гларгин (25,4 ч и 12,1 ч соответственно)). Кроме того, внутри-индивидуальная вариабельность действия инсулина деглудек примерно в 4 раза ниже, чем у широко используемого в клинической практике инсулина гларгин [5].

Представленные профессором М.В. Шестаковой данные крупномасштабной международной программы клинических исследований BEGIN™ (семь рандомизированных открытых контролируемых исследований

3-й фазы длительностью 26 или 52 недели, выполненных в дизайне с терапией до достижения цели (не выше), у более 9000 пациентов с СД1 и СД2, 220 пациентов – из России) убедительно продемонстрировали, что инсулин деглудек, используемый как при СД2 в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами, так и в составе базис-болюсной терапии у пациентов с СД1 и СД2, обеспечивает такой же контроль гликемии, как и инсулин гларгин, при более низком риске гипогликемий, особенно подтвержденных ночных эпизодов (частота ночных гипогликемий была в среднем на 26% меньше, чем при использовании гларгина: при СД2 – на 32%, при СД1 – на 17% меньше) [6]. Преимущество инсулина деглудек в отношении частоты ночных гипогликемий как при СД1, так и СД2 наиболее отчетливо проявляется в период поддерживающей терапии. Так, после окончания титрования доз, частота ночных гипогликемий на фоне деглудека была в среднем на 32% ниже, чем при лечении инсулином гларгин (на 25%, 38% и 49% ниже при СД1, ранее получавших и не получавших инсулин пациентов с СД2 соответственно) [6]. М.В. Шестакова подчеркнула, что это очень важное преимущество нового базального аналога инсулина, так как ночные гипогликемии часто остаются нераспознанными и являются неблагоприятными в отношении сердечно-сосудистого риска и риска летального исхода.

Безусловным преимуществом лечения инсулином деглудек, особенно у пациентов, ведущих активный, непредсказуемый образ жизни в связи с нефиксированным графиком работы, командировками или частыми путешествиями, является возможность использования гибкого режима введения (в пределах от 8 до 40 ч) фиксированной дозы инсулина без ущерба для гликемического контроля и безопасности терапии.

Таким образом, ровный, беспииковый профиль нового базального инсулина, его сверхпродленное действие и подтвержденные в отношении гипогликемий преимущества позволили включить деглудек в «Российские алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [7] и рекомендовать его назначение пациентам с СД1 и СД2 в качестве базального инсулина; это касается, прежде всего, лиц с частыми гипогликемиями (особенно ночными) на фоне проводимой ранее терапии, а также у пациентов, стремящихся к достижению нормогликемии, когда снижение риска гипогликемий может быть единственно возможным способом безопасного достижения более строгого контроля.

На вопрос о рекомендациях по началу применения нового инсулина деглудек докладчик подчеркнул, что, учитывая сверхпродленное действие, Тресибя® вводится подкожно 1 раз в день (минимальный интервал между инъекциями должен быть не менее 8 ч, не более 40 ч). Как и при использовании других препаратов инсулина, дозу инсулина Тресибя® рекомендуется подбирать индивидуально в каждом конкретном случае с учетом потребностей пациента на основании среднего (за предшествующие 3 дня) уровня глюкозы плазмы натощак (перед завтраком). Рекомендуемая начальная доза у па-

циентов с СД2, не получавших ранее инсулин, составляет 10 Ед. При переводе пациентов с СД2 с других препаратов базального инсулина, в том числе используемых в составе базис-болюсной терапии, а также с двухфазного инсулина доза базального инсулина пересчитывается в соотношении 1:1. При СД1, если ранее принимаемый базальный инсулин использовался 1 раз в день, доза базального инсулина также пересчитывается в соотношении 1:1. В случае использования предшествующего базального инсулина 2 раза в день и контроле гликемии на момент перевода по уровню  $HbA_{1c}$  (<8,0%) доза инсулина деглудек подбирается индивидуально и может потребоваться уменьшение дозы инсулина. У пациентов с СД1 следует также обратить внимание на возможное изменение потребности в инсулине ультракороткого действия в утренние часы в связи с лучшим контролем гликемии натощак и более стабильной концентрацией инсулина в плазме в ранние утренние часы. «В целом – эта тенденция соответствует результатам программы клинических исследований инсулина деглудек, показавшим, что деглудек обеспечивает достижение гликемического контроля аналогично инсулину гларгин при использовании более низких доз (в среднем на 10%)», – отметила М.В. Шестакова.

Используемый в клинических исследованиях и рекомендуемый инструкцией по медицинскому применению алгоритм титрации доз препарата Тресибя® ничем не отличается от традиционно используемого для других базальных аналогов инсулина (табл. 1). Более того, сравнение различных алгоритмов титрации дозы инсулина деглудек у пациентов с СД2 показало одинаковую эффективность и безопасность «простого» алгоритма с коррекцией дозы на основании одного измерения глюкозы плазмы натощак (ГПН) и «поэтапного» алгоритма с подбором дозы на основании трех последовательных измерений ГПН [8]. При этом использование упрощенного алгоритма титрации дает еще больше свободы пациенту в возможности достижения хорошего гликемического контроля, делая терапию еще более удобной при сокращении затрат на контроль гликемии.

Инсулин Тресибя® одобрен в Японии, Европе, (25 стран ЕС) Мексике, Индии, Аргентине, России. Однако, принимая во внимание, что СД является фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [9], а также данные большинства крупномасштабных популяционных исследований (ACCORD, ADVANCE, VADT), не выявивших достоверного снижения риска

Таблица 1

Алгоритм титрации доз инсулина деглудек (Тресибя®)	
Глюкоза плазмы перед завтраком, ммоль/л*	Коррекция дозы базального инсулина, Ед
≤3,0	-4 (при дозе >45 Ед снизить на 10%)
3,1–3,9	-2 (при дозе >45 Ед снизить на 5%)
4,0–4,9	без изменений
5,0–6,9	+2
≥7,0	+4

\* Среднее значение ГПН за последние 3 дня

фатальных макрососудистых осложнений на фоне интенсивного улучшения гликемического контроля [10], в настоящее время подтверждение сердечно-сосудистой безопасности новых препаратов для лечения диабета является обязательным требованием при их регистрации, а проведение клинических исследований по изучению сердечно-сосудистой безопасности новых препаратов непосредственно до или вскоре после их одобрения стало привычной практикой [11, 12]. При этом если относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при использовании нового препарата  $\geq 1,3$ , то для получения одобрения регуляторных органов требуется предоставление дополнительных доказательств его приемлемой сердечно-сосудистой безопасности [11].

Профессор Г.Р. Галстян представил новые требования FDA (Food and Drug Administration) к регистрации новых препаратов для лечения СД, а также данные предварительного анализа основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (MACE – Major Adverse Cardiovascular Events), таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, острый коронарный синдром (острый инфаркт миокарда или госпитализация в результате нестабильной стенокардии) и инсульт. Согласно им, в настоящее время нет никаких доказательств повышенного риска сердечно-сосудистых событий при лечении инсулинами деглудек и деглудек-аспарт, по сравнению с инсулином гларгин и другими препаратами сравнения [13]. Следует особо подчеркнуть, что исходно клинические исследования 3-й фазы инсулина деглудек были спланированы таким образом, что в качестве первичных конечных точек рассматривали только параметры сахароснижающей эффективности и безопасности в отношении риска развития гипогликемий и не предполагали проведения сравнительной оценки частоты сердечно-сосудистых исходов. Кроме того, участие в исследованиях пациентов с СД1 и СД2 без тяжелой сердечно-сосудистой патологии обусловило малое число зарегистрированных MACE. Всего в программе исследований BEGIN™ было зарегистрировано 83 серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых исхода у почти 9000 пациентов. В этом случае показатель относительного риска является недостоверным и не может расцениваться как объективный.

Последующий дополнительный (post hoc) анализ MACE, проведенный после завершения исследований, также не позволил получить объективную оценку относительного сердечно-сосудистого риска. Напротив, он имел ряд существенных методических ограничений, так как не учитывал госпитализации вследствие нестабильной стенокардии, включал исследования как с продолженным периодом наблюдения за регистрируемыми на основании спонтанных сообщений нежелательными явлениями, так и с небольшим (менее 1 года) и неравномерным периодом воздействия (лечения) инсулинами деглудек и гларгин. Подобные ограничения затрудняют

интерпретацию результатов данного анализа и не позволяют сделать какие-либо однозначные выводы.

Учитывая это, а также рекомендации FDA, компания Ново Нордиск инициировала проведение специально спланированного крупномасштабного исследования долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности инсулина деглудек (DEVOTE) с участием более 7500 пациентов с СД из 20 стран мира, целью которого является предоставление точных данных его сердечно-сосудистой безопасности (риска инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, инсульта и сердечно-сосудистой смерти). В исследование планируется включить пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском или подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Таким образом, это будет когорта пациентов с СД2 с относительно более высокой вероятностью развития новых сердечно-сосудистых событий.

В заключение члены национального экспертного совета пришли к единодушному мнению, что разработка нового базального аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек (Тресибя®) является своевременным и важным достижением, выводящим инсулинотерапию на новый уровень. Внедрение нового препарата инсулина в клиническую практику позволит расширить возможности достижения более устойчивого гликемического контроля (особенно в отношении гликемии натощак) у пациентов с СД1 и СД2, при существенном снижении риска гипогликемий в целом и ночных гипогликемий в особенности, максимально адаптировать инсулинотерапию с учетом жизненных обстоятельств и привычек пациента, предоставляя ему больше удобства и свободы времени введения базального инсулина. С учетом снижения частоты эпизодов гипогликемий, лучшего контроля гликемии натощак и меньшей дозы инсулина можно ожидать также сокращения общих затрат на лечение СД. Учитывая все вышесказанное, эксперты рекомендовали использовать препарат Тресибя® для лечения пациентов с СД1 и СД2, подчеркнув, что, несмотря на пока ограниченный клинический опыт его применения, уникальные преимущества нового инсулина позволят максимально индивидуализировать инсулинотерапию и адаптировать ее к образу жизни пациента.

## Информация о конфликте интересов

*Статья подготовлена на основании выступлений независимых экспертов, представленных в рамках Национального экспертного совета, прошедшего в июне 2014 г.*

*Профессор Галстян Г.Р. руководит отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ ЭНЦ, принимает участие в экспертных советах, международных клинических исследованиях, а также читает лекции от компаний Astra Zeneca, Boeringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda.*

## Список литературы

- Evans ML, Sharplin P, Owens DR, Chamberlain GH, Longman AJ, McEwan P. Insulin usage in type 2 diabetes mellitus patients in UK clinical practice: a retrospective cohort-based analysis using the THIN database. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2010; 10(4):178–182. doi: 10.1177/1474651410370659
- Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005;22(6):749–755. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01501.x
- Галстян ГР, Брод М. Нарушение дозирования инсулина и частота гипогликемий, купируемых самостоятельно пациентами с сахарным диабетом 2-го типа на фоне лечения базальными аналогами инсулина: результаты исследования GAPP2 в России. Сборник тезисов VI Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий», 2013. [Galstyan GR, Brod M. Narushenie dozirovaniya insulina i chastota gipoglikemiy, kupiruemykh samostoyatel'no patsientami s sakharnym diabetom 2-go tipa na fone lecheniya bazal'nymi analogami insulina: rezul'taty issledovaniya GAPP2 v Rossii. Conference Proceedings: VI All-Russian diabetology congress «Sakharnyy diabet v XXI veke – vremya ob'edineniya usilii». Moscow; 2013.]
- Brod M, Rana A, Barnett AH. Impact of self-treated hypoglycaemia in type 2 diabetes: a multinational survey in patients and physicians. *Curr Med Res Opin* 2012;28(12):1947–1958. doi: 10.1185/03007995.2012.743457
- Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(9):859–864. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01627.x
- Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2012;15(2):175–184. doi: 10.1111/dom.12032
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). Сахарный диабет. 2013;(1s):1–121. [Dedov I, Shestakova M, Aleksandrov A, Galstyan G, Grigoryan O, Esayan R, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I, Shestakova M (6<sup>th</sup> edition). *Diabetes mellitus*. 2013;(1s):1–120.] doi: 10.14341/DM20131S1-121
- Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeier M, Ocampo Francisco AM, Rothman J. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). *Adv Ther* 2013;30(6):607–622. doi: 10.1007/s12325-013-0036-1
- International Diabetes Federation. Fact Sheet Diabetes and cardiovascular disease (CVD). 2011. Available from: <http://www.idf.org/node/1191?unode=FCC1DD60-2C39-4D3C-A3C0-85247F1678F3>
- Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet* 2009;373(9677):1765–1772. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60697-8
- Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus – Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. US Department of Health and Human Services; 2008. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. European Medicines Agency; 2012. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf)
- Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. FDA briefing document: NDA 203313 and NDA 203314 (insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart). 2012. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Advisory-Committees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327015.pdf>

Галстян Гагик Радикович

д.м.н., зав. отделением диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; проф. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

E-mail: [foot@endocrincentr.ru](mailto:foot@endocrincentr.ru)

## К 80-летию профессора М.И. Балаболкина

Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Трухина Л.В., Тельнова М.Э., Левитская З.И.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва  
(ректор — член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

Публикация посвящена 80-летию юбилею профессора М.И. Балаболкина — известного ученого-эндокринолога, внесшего большой вклад в развитие отечественной эндокринологии. В статье отражены основные биографические вехи жизни и профессиональной деятельности профессора М.И. Балаболкина — ученого, эндокринолога, автора актуальных монографий, учебников по специальности и научных статей. Публикация содержит сведения о вкладе профессора Балаболкина в развитие эндокринологической службы России, об истории создания в 1977 г. первой среди медицинских вузов г. Москвы кафедры эндокринологии лечебного факультета на базе Московского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко, а позже, в 1991 г. — кафедры эндокринологии ФППОВ в Московской медицинской Академии им. И.М. Сеченова. В статье представлены сведения о роли профессора М.И. Балаболкина в создании учебно-методической базы преподавания эндокринологии на дипломном уровне и в системе ДПО, его вкладе в изучение патогенеза и совершенствование методов лечения социально значимых эндокринных заболеваний, воспитании целой плеяды врачей-эндокринологов, кандидатов и докторов медицинских наук, возглавляющих сегодня ведущие эндокринологические учреждения многих регионов России.

**Ключевые слова:** кафедра эндокринологии; программа; научная школа; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

### On the 80<sup>th</sup> anniversary of Professor M.I. Balabolkin

Nedosugova L.V., Petunina N.A., Trukhina L.V., Tel'nova M.E., Levitskaya Z.I.  
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

We introduce the audience to the personal and professional life of M.I. Balabolkin — a prominent Russian endocrinologist, scientist and a prolific author. We highlight his contribution into the development of national endocrinology services, including the foundation of academic departments of endocrinology in 1977 (first in the nation) and in 1991 (in the Institute of Higher Professional Education, now part of the First Moscow Medical University). We also attempt to summarize professor Balabolkin's educational and scientific heritage that encompasses studies on pathogenesis and clinical management of major endocrine disorders, as well as instruction of a multitude of successful clinicians and scientists.

**Keywords:** endocrinology department, programme, scientific school, Sechenov First Moscow Medical Academy.

DOI: 10.14341/DM20143134-138

Известный ученый-эндокринолог, внесший большой вклад в развитие отечественной эндокринологии, положивший начало преподаванию эндокринологии как самостоятельной дисциплины на лечебных факультетах медицинских вузов страны, профессор Михаил Иванович Балаболкин родился 18 ноября 1934 г. в г. Кушва Свердловской области. С 1962 года вся трудовая и научная деятельность профессора М.И. Балаболкина связана с эндокринологией. В 1977 он создал и возглавил кафедру эндокринологии на лечебном факультете Московского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко, а позже, с 1991 г. занимался подготовкой врачей в системе последиplomного профессионального образования, возглавив кафедру эндокринологии и диабетологии ФППОВ в ММА им. И.М. Сеченова. С 1990 по 2007 гг. Михаил Иванович возглавлял отечественную диабетологию, будучи директором Института Диабета ВЭНЦ РАМН, в 90-е годы — главным диабетологом России. Научное наследие

профессора Балаболкина содержит более 500 научных трудов, 13 монографий и 7 учебников, среди которых такие популярные научные издания, как «Лечение сахарного диабета и его осложнений», «Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний», «Фундаментальная и клиническая тиреоидология».

Михаил Иванович ушел из жизни на 75-м году, и сегодня, спустя 5 лет, на пороге его восьмидесятилетия, мы вспоминаем его роль и значение в жизни нашего коллектива не только как основателя нашей кафедры, но и как учителя каждого из нас.

Студента педиатрического факультета 2 Московского государственного медицинского института им. И.В. Сталина Михаила Балаболкина направили в 1957 г. для продолжения обучения в Прагу. После окончания в 1959 г. лечебного факультета Карлова университета в г. Праге Михаил Иванович в 1959–1961 гг. работал врачом-инфекционистом Мильковской районной больницы Камчатской области, а с 1962 по 1966 гг. — младшим научным



Рис. 1. М.И. Балаболкин.

сотрудником НИИ эндокринологии и химии гормонов АМН СССР. В 1966 г. Михаил Иванович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Секреция гормона роста при акромегалии в зависимости от течения и лечения заболевания». С 1966 по 1971 гг. – главный специалист ученого медицинского совета Минздрава СССР. В 1971 г. М.И. Балаболкин защитил докторскую диссертацию на тему «Секреция гормона роста и инсулина при эндокринных заболеваниях». После защиты докторской диссертации, с 1971 по 1975 гг. – Михаил Иванович – советник по медицине Постоянного представительства СССР при ООН. В 1975–1979 гг. – главный специалист по научному сотрудничеству УВС Минздрава СССР, а с 1979 по 1984 гг. – главный редактор издательства «Медицина». С 1990 г. Михаил Иванович Балаболкин – директор Института Диабета ВЭНЦ РАМН, главный диабетолог России.

В 1977 г. Михаил Иванович Балаболкин организовал и возглавил первую среди медицинских вузов г. Москвы студенческую кафедру эндокринологии в ММСИ им Н.А. Семашко. Первоначально это был курс эндокринологии при кафедре факультетской терапии в составе лечебного факультета и его первый состав был представлен: заведующий – профессор М.И. Балаболкин и ассистенты З.И. Левитская и А.А. Ясько. После того, как, профессорско-преподавательский состав курса



Рис. 2. М.И. Балаболкин.

увеличился за счет вновь пришедших ассистентов – А.М. Мкртумяна и Т.П. Морозовой, курс был преобразован в кафедру эндокринологии лечебного факультета. Позже в составе кафедры трудились: ассистент, а в последующем доцент – В.С. Лукьянчиков, ассистенты С.А. Жижина, Г.А. Герасимов, Э.М. Шагинова. Впоследствии в состав кафедры влились и молодые ассистенты И.Ю. Демидова и Л.В. Недосугова, ставшая первым кандидатом медицинских наук, выросшим из числа сотрудников кафедры.

Этот период 70–80-х годов можно назвать периодом становления и расцвета кафедры. М.И. Балаболкиным был сформирован молодой, работоспособный коллектив. Сейчас одним из показателей потенциала кафедры считают средний возраст сотрудников коллектива, так вот тогда он не достигал и 40 лет. На заре преподавания эндокринологии как самостоятельной дисциплины на лечебных факультетах медицинских ВУЗов страны коллективу многое пришлось делать впервые, начинать «с нуля». Безусловно, продолжить начатое дело проще, чем заложить основы нового. Разработав и внедрив программу преподавания эндокринологии в медицинских вузах страны, Михаил Иванович написал учебник «Эндокринология» для медицинских вузов, по которому обучалось не одно поколение студентов лечебных факультетов страны. Лекции профессора Балаболкина собирали полную студенческую аудиторию, привлекаемую новым неизученным предметом, поскольку отличались высоким научным, наисовременнейшим уровнем информации, которую невозможно было получить из имеющейся в то время доступной учебной литературы. С первых дней при кафедре активно работал студенческий научный кружок, взрастивший впоследствии кадры для клинической ординатуры и аспирантуры. За годы педагогической деятельности профессор М.И. Балабол-



Рис. 3. М.И. Балаболкин с сотрудниками кафедры.

кин подготовил большое количество учеников — кандидатов и докторов медицинских наук, в настоящее время возглавляющих кафедры эндокринологии в различных вузах страны и ведущие эндокринологические учреждения многих регионов России. Невозможно не упомянуть в связи с этим, что в настоящее время созданную М.И. Балаболкиным кафедру, но уже в стенах Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, возглавляет достойная ученица Михаила Ивановича — д.м.н., профессор Нина Александровна Петунина, прошедшая путь от аспиранта кафедры, ассистента, доцента и профессора до заведующего кафедрой. Из профессорско-преподавательского состава кафедры выросли нынешние заведующие кафедрами различных вузов г. Москвы — профессор Ирина Юрьевна Демидова, возглавляющая ныне кафедру эндокринологии и диабетологии ФУВ Российского Национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и профессор Мкртумян Ашот Мусаевич, заведующий кафедрой эндокринологии Московского Медицинского стоматологического университета им А. И. Евдокимова. Ученик М. И. Балаболкина — д.м.н., профессор Герасимов Григорий Анатольевич является сегодня региональным координатором Международного совета по контролю за йоддефицитными состояниями в странах СНГ и Восточной Европы. Кроме профессорско-преподавательского состава, на кафедре работали врачи-лаборанты, также занимавшиеся научной работой.

В 70–90 годы на кафедре изучался широкий спектр научных проблем: нарушения фосфорно-кальциевого обмена при различных эндокринных заболеваниях, инсулинорезистентность и патогенез осложнений сахарного диабета, синдром гиперпролактинемии, изучение патогенеза и совершенствование методов лечения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Основное научное направление кафедры сформировалось позже — это изучение патогенеза и совершенствование методов лечения социально значимых эндокринных заболеваний. Увлеченность наукой не только на уровне клинических исследований, но и на уровне биохимии и молекулярной биологии позволяла Михаилу Ивановичу планировать

и претворять в жизнь научные исследования аспирантов и докторантов в самых актуальных областях знаний.

Видный ученый, Михаил Иванович Балаболкин стоял у истоков внедрения радиоиммунологических методов определения уровня гормонов у пациентов с эндокринной патологией, изучения механизмов инсулин-рецепторного взаимодействия, перекисного окисления липидов и окислительного стресса при сахарном диабете, аутоиммунных нарушений и их генетической основы при заболеваниях щитовидной железы.

Высокая планка научного уровня руководителя стимулировала профессиональный рост его учеников. За время руководства кафедрой под руководством Михаила Ивановича сотрудниками коллектива было защищено 5 диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 17 кандидатских диссертаций.

В 1984 году при кафедре был создан курс повышения квалификации для врачей эндокринологов, бессменным преподавателем которого стала первый ассистент, а в последующем доцент кафедры Зоя Ивановна Левитская, которая заложила основы обучения на кафедре врачей-эндокринологов в рамках ФПК. С 1991 года именно последипломное образование становится основным содержанием учебно-методической работы. Начало 90-х годов явилось переломным периодом не только в судьбе страны, но и в развитии отечественной эндокринологии. В это время директором НИИ эндокринологии и химии гормонов был избран профессор Иван Иванович Дедов. Предстояли большие перемены, необходимы были высококвалифицированные кадры для развития новой концепции эндокринологии. Для реализации этого, при поддержке и активном участии И.И. Дедова была открыта кафедра эндокринологии в ММА им. И.М. Сеченова на факультете последипломного образования. Часть сотрудников из ММСИ продолжили работу в ММА во главе с профессором М.И. Балаболкиным. Это были доценты З.И. Левитская и А.М. Мкртумян, ассистенты Л.В. Недосугова и Н.А. Петунина. Этот состав кафедры оставался неизменным до 2004 года. В 2004 году профессор А.М. Мкртумян был приглашен в Стоматологический университет возглавить кафедру эндокринологии на лечебном факультете. Да-да, именно ту, которую когда-то открывал М.И. Балаболкин, и в этом, наверное, есть историческая справедливость. Так подтвердила жизнь вклад профессора Балаболкина в развитие преподавания эндокринологии в стране — с его именем связано открытие двух кафедр эндокринологии — первой в системе додипломного образования на базе лечебного факультета МГМСУ им Н.А. Евдокимова, а второй — в системе последипломного образования на базе Института профессионального образования в составе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. С 1990 г. М.И. Балаболкин совмещает свою работу в должности зав. кафедрой эндокринологии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова с должностью зам. директора НИИ эндокринологии по науке, директором вновь созданного Института диабета. А коллектив кафедры под его руководством в новой ситуации



Рис. 4. М.И. Балаболкин с сотрудниками.

реализует концепцию последиplomного обучения, завоеывая авторитет и уважение среди врачей-эндокринологов. В очередной раз многое приходилось начинать заново, параллельно решались и серьезные клинические задачи: в ГКБ №67, являющейся клинической базой кафедры с 1984 г., было развернуто 2-е эндокринологическое отделение для оказания высококвалифицированной помощи, в соответствии с современными требованиями, были открыты школа по обучению больных с диабетом, кабинет «Диабетическая стопа». В этот период времени М.И. Балаболкин был главным внештатным диабетологом России. Вспоминаются утренние врачебные конференции тех лет, которые проводились отдельно для двух отделений эндокринологии. Это были не столько административные «пятиминутки», сколько настоящие клинические конференции. Все случаи неотложных состояний тщательно анализировались, устанавливали связи с амбулаторным звеном, обучали врачей. Много сил и времени было уделено подготовке врачей-реаниматологов, обучению их вопросам диабетологии. Обучение врачей на кафедре, обучение пациентов, подготовка врачей-реаниматологов привели к снижению как случаев развития диабетических ком, так и летальных исходов при их развитии. Таким образом, коллектив кафедры во главе со своим руководителем внес определенную лепту в развитие и укрепление диабетологической службы в стране. Ежегодно на кафедре проходят обучение свыше 20 клинических интернов и ординаторов, в ходе программ дополнительного профессионального образования повышают свою квалификацию до 200 врачей. Талантливый ученый, прекрасный клиницист, компетентный руководитель, Михаил Иванович отличался и определенным личным обаянием: великолепная открытая улыбка, умение вести дружеское застолье. Блестящее знание современной музыкальной культуры и прекрасное исполнение русских и советских песен — иной раз, во время длительных переездов на научных конференциях и конгрессах, попури из советских песен в исполнении Михаила Ивановича скрашивало и сокращало напряжение дороги.

Михаил Иванович отличался редкостным человеколюбием: его внимание к больным, доброжелательность

по отношению к ним во многом способствовали положительной динамике в течении их недугов. Сотрудники кафедры также постоянно чувствовали его доброту и интеллигентность в отношениях, он никогда не забывал поздравить с грядущими праздниками, подарить сувениры к Новому Году и 8 Марта, был в курсе личных и семейных проблем. Прекрасный семьянин, Михаил Иванович воспитал эндокринологов и в своей семье — обе его дочери закончили клиническую ординатуру, аспирантуру, и защитили диссертации по специальности «Эндокринология». Любовь к своей супруге — Лидии Михайловне он пронес через всю жизнь, и часто говорил, что в его жизни существовало только две основные любви — любовь к эндокринологии и любовь к Лидии Михайловне.

Высокий профессиональный уровень Михаила Ивановича Балаболкина был по достоинству оценен. Михаил Иванович Балаболкин являлся членом Европейской и Российской ассоциации эндокринологов, членом Диабетической ассоциации, членом редколлегии журнала «Терапевтический Архив», заместителем главного редактора журнала «Сахарный диабет». Являлся членом Совета экспертов «Федерального руководства по использованию лекарственных средств» и Научно-редакционного совета Регистра лекарственных средств России.

Совсем скоро, в феврале 2016 года, кафедре эндокринологии ИПО Первого МГМУ им.И.М. Сеченова, созданной М.И. Балаболкиным, исполнится 25 лет. Четверть века — солидный срок. Мы стараемся сохранять традиции, заложенные профессором Балаболкиным. Кафедра динамично развивается, приходят молодые сотрудники — это требование бурно меняющегося времени. Жизнь продолжается!

### Список основных монографий и учебников профессора М.И. Балаболкина

1. Соматотропный гормон передней доли гипофиза. М.: Медицина, 1971. — 149 с.
2. Акромегалия. М.: Медицина, 1974. — 127 с.
3. Секрция гормона роста в норме и патологии. М.: Медицина, 1978 — 172 с.
4. Балаболкин М.И., Лукьянчиков В.С. Клиника и терапия критических состояний в эндокринологии. Киев: Здоровье, 1982. — 147 с.
5. Балаболкин М.И., Ткачева Г.А., Ларичева И.П. Радиоиммунохимические методы исследования. Москва: Медицина, 1983. — 191 с.
6. Балаболкин М.И., Гаврилюк Л.И. Сахарный диабет. Кишинев: Штиинца, 1983. — 199 с.
7. Балаболкин М.И., Гаврилюк Л.И. Диагностический справочник эндокринолога, Кишинев: Карта молдовянеска, 1984. — 202 с.
8. Балаболкин М.И., Лукьянчиков В.С. Гипогликемический синдром. ВНИИМИ. Москва: 1987. — 82 с.
9. Балаболкин М.И., Лукьянчиков В.С. Клиника и лечение на критические состояния в эндокринологии

- (на болг. языке). Медицина и физкультура, София, 1985. — 171 с.
10. Балаболкин М.И., Лукьянчиков В.С. Критические состояния в эндокринологии (на чешском языке). Авиценум, Прага, 1986 — 144 с.
  11. Балаболкин М.И., Лукьянчиков В.С. Неотложные состояния в эндокринологии: клинические аспекты и лечение (на англ. языке) М: «Мир», 1987. — 319 с.
  12. Балаболкин М.И., Герасимов Г.А. Пролактин: клинические аспекты, ВНИИМИ. М.: 1988. — 66 с.
  13. Эндокринология (учебник). М.: Медицина, 1989. — 415 с.
  14. Балаболкин М.И., Лукьянчиков В.С., Мкртымян А.М., Герасимов Г.А. Учебное пособие к практическим занятиям по клинической эндокринологии (Минздрав РСФСР). М.: 1991. — 330 с.
  15. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994. — 384 с.
  16. Эндокринология (учебник, издание второе переработанное и дополненное) М.: «Универсум паблишинг», 1998. — 581с.
  17. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000.— 672 с.
  18. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей). М.: Медицина, 2005. — 512 с.
  19. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство для врачей). М.: Медицина. 2002. — 751 с.
  20. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология (руководство). М.: Медицина. 2007. — 815 с.

<b>Недосугова Людмила Викторовна</b>	д.м.н., проф. кафедры эндокринологии ИПО, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация <b>E-mail: profmila@mail.ru</b>
Петунина Нина Александровна	д.м.н., проф. зав. кафедрой эндокринологии ИПО, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация
Трухина Любовь Валентиновна	к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИПО, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация
Тельнова Милена Эдуардовна	ассистент кафедры эндокринологии ИПО, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация
Левитская Зоя Ивановна	к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИПО, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

# Подписка на журнал Сахарный диабет

## Уважаемые читатели!

Журнал "Сахарный диабет" выходит 4 раза в год — ежеквартально — в печатной и электронной форме.

### Подписка на печатную версию журнала

Подписаться на печатную версию журнала можно в любом отделении Почты России по каталогу «Роспечать», а так же через электронный каталог на сайте [www.presscafe.ru](http://www.presscafe.ru).

#### Подписной индекс 20795.

Форма подписки — полугодовая.

- на I полугодие подписка принимается с 1 сентября.
- на II полугодие — с 1 апреля.

Подписка оканчивается в сроки, определяемые Агентством «Роспечать».

### Подписка на электронную версию журнала

Электронная версия журнала "Сахарный диабет" распространяется в сети Интернет на принципах открытого свободного доступа (Free Full Open Access). В электронной форме новые номера журнала доступны сразу после выхода.

Редакция приглашает Вас подписаться на рассылку с последними новостями журнала. Для этого нужно зарегистрироваться на сайте журнала [DMjournal.ru](http://DMjournal.ru) или [dia.endojournals.ru](http://dia.endojournals.ru). Регистрация позволит Вам стать автором и отправлять рукописи статей для публикации в журнале, а также участвовать в процессе рецензирования рукописей и получать сообщения о публикации новых номеров журнала с их содержанием.

## Подписка для организаций

Текущая целевая подписка на печатную версию журнала "Сахарный диабет" будет действовать до конца 2014 года.

Редакция журнала "Сахарный диабет" переоформляет бесплатную целевую подписку для организаций на 2015-2016 гг.

Подписаться на получение печатной версии журнала по почте могут следующие учреждения и их подразделения:

- лечебно-профилактические учреждения эндокринологического профиля;
- медицинские учебные заведения (университеты, институты, академии, училища), в том числе их подразделения (кафедры, лаборатории) эндокринологического профиля;
- научно-исследовательские медицинские организации;
- библиотеки (в том числе академические и институтские).

Для оформления (продления) целевой подписки на организацию необходимо:

- 1) представителю организации зарегистрироваться на сайте журнала по адресу <http://dia.endojournals.ru/>
- 2) в личном профиле представителя указать точные данные для получения журнала:
  - Фамилию, Имя, Отчество;
  - звание, должность, подразделение организации;
  - полное название организации;
  - полный адрес и индекс организации;
  - контактный телефон (представителя!);
- 3) направить письмо по электронной почте в редакцию журнала по адресу: [librSD-subscription@mail.ru](mailto:librSD-subscription@mail.ru):
  - тема письма должна содержать слово "ПОДПИСКА"
  - в тексте письма необходимо в свободной форме запросить оформление подписки на учреждение, обязательно указав ФИО и e-mail представителя, зарегистрированного на сайте <http://dia.endojournals.ru/>.

Ответственность за корректность информации для доставки журнала несет зарегистрированный представитель организации.