

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-118-131>

Важные аспекты развития нарушения углеводного обмена у онкогематологических больных на фоне терапии глюкокортикостероидами: обзор литературы

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Е.В. Складная^{1,2}, В.В. Грибов^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России; Россия, Донецкая народная республика, 283003 Донецк, пр-кт Ильича, 16;

²ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Минздрава России; Россия, Донецкая народная республика, 283045 Донецк, пр-кт Ленинский, 47;

³Городская больница №2 г. Макеевки; Россия, Донецкая народная республика, 286120 Макеевка, ул. Ферганская, 12

Контакты: Вадим Валентинович Грибов gribov_vv@bk.ru

Глюкокортикостероиды – высокоэффективные противовоспалительные и иммуносупрессивные средства. В терапевтическую практику препараты были внедрены с середины XX века и до настоящего времени широко используются в лечении различных заболеваний. Они являются неотъемлемой частью терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Одно из клинически значимых осложнений терапии глюкокортикостероидами – стероидиндуцированное нарушение метаболизма углеводов. Сахарный диабет – один из основных факторов риска развития кардиоваскулярных заболеваний, которые являются основной неонкологической причиной смерти населения и существенным осложнением терапии лиц со злокачественными новообразованиями. Раннее выявление заболевания и улучшение эффективности лечения повышают выживаемость пациентов с новообразованиями различных типов. Также важно уделять внимание повышению качества жизни онкологических больных после проведенного лечения.

Цель данного обзора – анализ особенностей патогенеза развития, а также предикторов раннего выявления и предупреждения развития возможных осложнений персистенции гипергликемии у онкогематологических больных.

Ключевые слова: глюкокортикостероид, стероидиндуцированное нарушение углеводного обмена, стероидиндуцированная гипергликемия, стероидиндуцированный сахарный диабет, фактор риска

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Складная Е.В., Грибов В.В. Важные аспекты развития нарушения углеводного обмена у онкогематологических больных на фоне терапии глюкокортикостероидами: обзор литературы. Онкогематология 2024;19(2):118–31. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-118-131>

Important aspects of carbohydrate metabolism disorders development in hematology/oncology patients during therapy with glucocorticosteroids: a review of the literature

N.T. Vatutin^{1,2}, E.V. Sklyannaya^{1,2}, V.V. Gribov^{1,3}

¹Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Ministry of Health of Russia; 16 Prospekt Ilyicha, Donetsk 283003, Donetsk People's Republic, Russia;

²V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Ministry of Health of Russia; 47 Prospekt Leninskiy, Donetsk 283045, Donetsk People's Republic, Russia;

³City Hospital No. 2 of Makeevka; 12 Ferganskaya St., Makeevka 286120, Donetsk People's Republic, Russia

Contacts: Vadim Valentinovich Gribov gribov_vv@bk.ru

Glucocorticosteroids are highly effective anti-inflammatory and immunosuppressive agents. The drugs were introduced into therapeutic practice from the mid-20th century and are still widely used in the treatment of various diseases. They are an integral part of the treatment of patients with hematological malignancies. One of the clinically significant complications of glucocorticosteroid therapy is steroid-induced carbohydrate metabolism disorders. Diabetes mellitus is one of the main risk factors for the development of cardiovascular diseases, which are the main non-oncological cause of death in the population and a significant treatment complication in patients with malignant neoplasms. Early detection of the disease and improved treatment efficiency increase the survival rate of patients with various types of neoplasms. It is also important to pay attention to quality of life improving in cancer patients after treatment.

The aim of this review is to analyze the pathogenesis features, as well as predictors of early detection and prevention of possible complications of persistent hyperglycemia in patients with hematological malignancies.

Keywords: glucocorticosteroid, steroid-induced carbohydrate metabolism disorder, steroid-induced hyperglycemia, steroid-induced diabetes mellitus, risk factor

For citation: Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., Gribov V.V. Important aspects of carbohydrate metabolism disorders development in hematology/oncology patients during therapy with glucocorticosteroids: a review of the literature. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):118–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-118-131>

Введение

Злокачественные опухоли — широкомасштабная проблема современного практического и общественного здравоохранения в связи с их высокой распространенностью. В 2020 г. на территории России впервые было выявлено более полумиллиона случаев злокачественных новообразований. Доля гемобластов среди них составила 5 % [1].

Раннее выявление заболевания и улучшение эффективности проводимого лечения повышают выживаемость пациентов с новообразованиями различных типов. Также очень важно уделять внимание улучшению качества жизни онкологических больных.

Основными видами терапии онкогематологических заболеваний являются медикаментозное лечение, лучевая терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). При этом глюкокортикостероиды (ГКС) занимают особое место среди данных методов лечения. Они включены не только в протоколы системной цитостатической терапии, но также используются для предотвращения тошноты и рвоты, возникающих при химиотерапии. При поражении различных отделов центральной нервной системы ГКС могут использоваться при отеке мозга и повышенном внутричерепном давлении [2–6]. Также высокие дозы ГКС применяются для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина» после ТГСК [2, 3, 7–9].

Повышение уровня глюкозы — одно из частых клинически значимых осложнений терапии ГКС, вызывающее существенные трудности лечения и снижающее качество жизни пациентов [9–16].

Гипергликемия и сахарный диабет (СД) входят в перечень основных факторов риска развития кардиоваскулярных заболеваний, которые являются главной неонкологической причиной смерти населения [5, 16–18]. Гипергликемия и СД — значимые осложнения терапии лиц со злокачественными новообразованиями.

Стероидиндуцированная гипергликемия (СИГГ) — патологическое состояние организма, развивающееся вследствие приема ГКС, при котором повышается уровень глюкозы крови выше верхнего референтного значения ($\geq 6,1$ ммоль/л (110 мг/дл)) у пациентов с предсуществующим СД или без него. Стероидиндуцированный СД (СИСД) определяется как хроническое повышение гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл), вызванное применением ГКС [12, 13, 18, 19].

Помимо терапии ГКС у онкогематологических пациентов имеются и другие причины нарушения углеводного обмена, которые могут увеличивать риск развития стероидиндуцированного нарушения толерантности к глюкозе (СИНТГ). К таким причинам относят непосредственное влияние продуктов метаболизма опухолевых клеток, радиотерапию и химиотерапию [2–4, 8, 13, 17, 20–23].

Однако помимо перечисленных факторов риска, вероятно, имеются и другие причины, увеличивающие риск развития и тяжесть СИНТГ. В связи с этим требуется контроль метаболизма углеводов у онкологических пациентов, получающих лечение ГКС, для определения необходимой стратегии профилактики развития нежелательных явлений [5].

Эпидемиология

Практически во всех протоколах лечения лимфо-пролиферативных заболеваний (ЛПЗ) используются ГКС. Их прием является причиной развития ятрогенной гипергликемии и СД в 40–68 и 10–55 % случаев соответственно [6, 13, 18, 24–26].

В исследовании М.А. Weiser и соавт. оценили распространенность СИНТГ. Среди 278 взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), получивших лечение по протоколу hyper-CVAD (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, дексаметазон) с чередованием со схемой MTX/Ara-C (метотрексат, цитарабин, метилпреднизолон) и достигших полной ремиссии, у 103 (37 %) больных был выявлен СД (уровень случайной сывороточной глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) более чем в 2 анализах). При этом СД в анамнезе имел место только у 20 (7 %) пациентов [27].

В исследовании J.G. Gonzalez-Gonzalez и соавт. 32 пациента с ОЛЛ/неходжкинскими лимфомами (НХЛ) получали лечение с включением высоких доз преднизолонa (≥ 1 мг/кг/сут). Пациенты с ОЛЛ получали терапию ГКС непрерывно 6 нед, с НХЛ — циклами 12 нед. Частота СИГГ через 8 нед составила 68,7 % (22 из 32 пациентов), СИСД — 34,3 % [28].

Влияние менее агрессивной терапии ЛПЗ оценили S.Y. Lee и соавт. в ретроспективном исследовании с участием 80 пациентов с НХЛ, которые получали ГКС в составе схемы терапии ШОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) (медиана курсов терапии — 6). Во время лечения у 26 (32,5 %) пациентов был диагностирован СИСД [29].

В проспективном исследовании проводился скрининг 90 пациентов, получающих ГКС в рамках протоколов терапии по поводу ЛПЗ и первичных опухолей головного мозга, ТГСК. Гипергликемия была обнаружена у 58,9 % больных, гипергликемия, соответствующая СД, — у 18,9 % [3].

J. Vidler и соавт. изучили данные пациентов с впервые диагностированными ЛПЗ, которые получали высокие дозы ГКС, и выявили, что у 14 % из 34 больных были обнаружены эпизоды СИГГ во время курсов терапии, а у 30 % развился СИСД [10].

Более крупное исследование провели S.J. Nealy и соавт., которые ретроспективно оценили распространенность, факторы риска и возможные последствия СИГГ. В исследование были включены 168 пациентов, получавшие ГКС, включенные в схемы: ЕРОСН (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин) и СНОР при НХЛ; 7 + 3 (цитарабин, даунорубин) при остром миелоидном лейкозе; гипер-CVAD при ОЛЛ; а также мелфалан в режиме кондиционирования для аутологичной ТГСК при множественной миеломе (ММ). Терапию длительно действующими ГКС, чаще дексаметазоном, получали 82 % пациентов. Распространенность гипергликемии (уровень глюкозы $>9,9$ ммоль/л в первые 4 дня терапии) составила 39 %. У 25 % этих больных зафиксирована легкая степень гипергликемии (максимальный уровень глюкозы 9,9–11,0 ммоль/л), у 45 % — умеренная (11,0–16,5 ммоль/л), у 31 % — тяжелая ($>16,5$ ммоль/л). У 68 % пациентов с гипергликемией исследование проводилось по методу point-of-care, т.е. непосредственно в момент оказания медицинской помощи и/или диагностического поиска, непрерывно в течение суток. У этих больных ($n = 55$) уровень глюкозы, как правило, был высоким и возрастал в течение дня. Значимые различия в уровне глюкозы были выявлены между 2-м (выше) и 4-м (ниже) днями терапии ($p = 0,0015$). В течение дня значимые различия в уровне глюкозы наблюдались в первой (утром — 11,1 ммоль/л, после завтрака — 9,8 ммоль/л) и во второй (после ужина — 12,3 ммоль/л, перед сном — 11,9 ммоль/л) половине дня ($p < 0,0001$) [2].

Парапротеинемические гемобластозы также относятся к ЛПЗ. Стероиды играют важную роль в терапии этих заболеваний. В ретроспективном анализе проводился мониторинг 155 пациентов с впервые диагностированной ММ, которые получали лечение с включением ГКС (с учетом различных протоколов): 21 (13,5 %) — преднизолон, 134 (86,5 %) — дексаметазон. У 20 (12,9 %) пациентов развилась выраженная гипергликемия (≥ 200 мг/дл в течение ≥ 1 дня), у 44 (28,4 %) — умеренная (140–200 мг/дл в течение ≥ 2 дней). Статистически значимой взаимосвязи между различными видами ГКС и развитием гипергликемии не выявлено: 9,4 % для преднизолон и 13,4 % для дексаметазона ($p = 1,000$) [26].

Существуют немногочисленные исследования, направленные на оценку отсроченных результатов

(через 5–15 лет) лечения опухолевых заболеваний, в схемы которых входят ГКС.

Так, J. Gebauer и соавт. изучили данные медицинской документации 1033 пациентов, у которых были диагностированы опухоли центральной нервной системы (8,8 %), лимфома Ходжкина (ЛХ) (22,6 %) и НХЛ (68,6 %) за 5–15 лет до анализа, в целях выявления отсроченных побочных эффектов соответствующей терапии. Выраженный СД был обнаружен у 17,6 % пациентов. Самая высокая частота встречаемости выявлена у больных НХЛ — 21,1 %, у больных ЛХ она составила 9,4 %. Результаты исследования подтвердили, что частота развития СД у больных данной категории выше, чем во взрослой популяции Германии (17,6 % против 13,8 %) [20].

K. Hirabayashi и соавт. оценили отдаленные результаты применения ГКС в программах ТГСК. Авторы изучили данные 22 пациентов, которым проводилась аллогенная ТГСК (алло-ТГСК) между 1996 и 2010 г. по поводу ОЛЛ ($n = 7$), острого миелоидного лейкоза ($n = 11$), билинейного острого лейкоза ($n = 2$), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза ($n = 1$). Средний возраст пациентов на момент установления диагноза составил 5,1 (0,4–10,5) года, на момент первой алло-ТГСК — 7,4 (0,8–10,5) года. Медиана возраста, когда было отмечено нарушение метаболизма глюкозы, составила 14,1 (6,3–21,8) года, медиана времени от первой алло-ТГСК до нарушения — 5,9 (2,0–14,7) года. После 4–12 лет у 5 пациентов выборки был диагностирован СИСД (уровень глюкозы крови ≥ 200 мг/дл). В группу с нарушением толерантности к глюкозе (СИНТГ) (уровень глюкозы через 2 ч после приема глюкозы внутрь составил ≥ 140 мг/дл, уровень глюкозы натощак — >100 мг/дл) были отнесены 5 пациентов. Остальные 12 пациентов составили группу с нормальным метаболизмом глюкозы. Совокупная заболеваемость СИСД и СИНТГ составила 11,6 % через 5 лет и 69,3 % через 10 лет после ТГСК [21].

Факторы риска

Основными факторами риска развития СИГГ и СИСД у онкогематологических больных, согласно данным литературы, являются:

- использование длительно действующих ГКС;
- возраст пациента;
- повышенный индекс массы тела (ИМТ);
- длительный прием ГКС.

S.J. Nealy и соавт. в исследовании также показали фармакодинамическую роль и значимость дозы различных типов ГКС. Так, доза длительно действующих ГКС (дексаметазона), в отличие от короткодействующих, была статистически значимо ассоциирована с гипергликемией во 2-й день терапии ($p = 0,004$). Каждое повышение дозы дексаметазона на 1 мг увеличивало уровень глюкозы на 0,714 ммоль/л. У пациентов без СД максимальный уровень глюкозы был статистически значимо выше у тех, кто получал ≥ 12 мг

препарата (8,7 ммоль/л против 9,6 ммоль/л; $p = 0,011$). Число пациентов с гипергликемией оказалось статистически значимо больше в группе, в которой доза дексаметазона была ≥ 12 мг (22 и 12 пациентов соответственно; $p = 0,001$). Между разными типами опухолей различий в значениях гликемии во время терапии ГКС не выявлено [2].

Влияние типа ГКС было выявлено в проспективном исследовании CCG-1922, в котором проводилась оценка эффективности лечения пациентов с ОЛЛ. Возраст пациентов составил от 1 до 10 лет. При анализе нежелательных явлений, связанных с приемом ГКС, исследователи обнаружили, что у пациентов, принимающих дексаметазон, статистически значимо чаще развивалась СИГГ, чем у тех, кто получал преднизолон ($p = 0,001$) [30].

Напротив, в метаанализе, сравнивающем эффективность и токсичность использования дексаметазона и преднизолон при индукционной терапии пациентов детского возраста с ОЛЛ, не было выявлено статистически значимых ($p > 0,05$) различий относительно развития СИСД [31].

На такой фактор риска, как возраст, обратили внимание В. Bielora и О. Pinhas-Namiel в когортном ретроспективном исследовании, включившем 200 пациентов с ЛПЗ (ЛХ, НХЛ, хроническим лимфолейкозом, ММ и ОЛЛ). Была показана значимая связь возраста с частотой развития СИСД. Так, средний возраст больных, у которых не развился СИСД, составил $48,65 \pm 18,69$ года против $62,56 \pm 13,12$ года у больных с СИСД ($p < 0,001$). При этом ИМТ и окружность талии в данном исследовании не были статистически значимо связаны с СИСД [32].

К. Hirabayashi и соавт. в исследовании также выявили значимую роль возраста. Так, медиана возраста пациентов на момент первой алло-ТГСК была значимо выше в группе больных с СИСД и СИНТГ, чем в группе без СИНТГ: 9,1 (5,0–13,6) года против 5,3 (0,8–12,6) года ($p = 0,047$). Исследователи разделили пациентов на возрастные группы: < 6 и ≥ 6 лет на момент алло-ТГСК. Пациентов с СИСД и СИНТГ было больше в старшей группе ($p = 0,046$). Многовариантный анализ показал, что возраст ≥ 6 лет на момент первой алло-ТГСК является единственным статистически значимым фактором риска развития СИСД и СИНТГ ($p = 0,046$) [21].

Также влияние возраста на частоту развития СИГГ было доказано в ретроспективном исследовании [33]. В протокол анализа были включены 160 пациентов с НХЛ, получавшие терапию по схемам R-EPOCH (ритуксимаб + EPOCH) и R-CHOP (ритуксимаб + CHOP). У 47 % пациентов минимум 1 раз был выявлен эпизод СИГГ. По результатам многофакторного регрессионного анализа увеличение возраста на 10 лет приводило к росту частоты СИГГ на 40 % (отношение шансов 1,4; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,7; $p = 0,04$). Помимо возраста на частоту развития СИГГ оказывала влияние схема лечения R-EPOCH (отношение шансов 2,1; 95 % ДИ 1,1–4,0; $p = 0,04$) [33].

В когортном исследовании М. Dehghani и соавт. аналогично отметили значимость возраста как фактора риска развития СИНТГ. Проанализированы показатели углеводного обмена у 200 пациентов с ЛХ (18,5 %), НХЛ (37 %), хроническим лимфолейкозом (24,5 %), ММ (11,5 %), ОЛЛ (8,5 %), получавших ГКС в схемах противоопухолевого лечения. Средний возраст больных без СИСД составил $48,65 \pm 18,69$ года, с СИСД – $62,56 \pm 13,12$ года ($p < 0,001$). В данном исследовании ИМТ статистически значимо не различался у больных с СИСД и без него. В зависимости от заболевания распространенность нарушения углеводного обмена была выше в группе больных НХЛ (9 %), у пациентов с хроническим лимфолейкозом она составила 6,5 %, с ММ – 1,5 % [8].

Обращает на себя внимание исследование S. Y. Lee и соавт., которые выявили статистически значимую взаимосвязь между возрастом ≥ 60 лет и развитием СИСД ($p < 0,05$). Также на развитие СИСД достоверно влиял ИМТ > 30 кг/м² ($p < 0,05$) [29].

Значимость массы тела, помимо всего прочего, была показана в работе М.Т. К. Toyoshima и соавт. В пилотном поперечном проспективном исследовании авторы оценили уровень глюкозы с помощью устройства для непрерывного мониторинга CGMS (continuous glucose monitoring systems) у 15 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получающих ГКС в составе полихимиотерапии: 12 (80 %) – с НХЛ, 1 (7 %) – с ЛХ, 1 (7 %) – с болезнью Кастлемана, 1 (7 %) – с макроглобулинемией Вальденстрема. Использовались следующие протоколы полихимиотерапии: R-CHOP – у 6 (40 %) пациентов, IVAC модифицированный (этопозид, ифосфамид, месна, цитарабин) – у 2 (13,3 %), CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон) – у 1 (6,7 %), R-CVP (ритуксимаб + CVP) – у 2 (13,3 %), R-hyper-CVAD (ритуксимаб + hyper-CVAD) – у 1 (6,7 %), GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин) – у 1 (6,7 %), GIV (гемцитабин, ифосфамид/месна, винорелбин) – у 1 (6,7 %), GEMOX (гемцитабин, оксалиплатин) – у 1 (6,7 %). Применяемые ГКС: преднизолон – 9 (60 %), дексаметазон – 6 (40 %). Циркадный паттерн уровня глюкозы возрастал днем и вечером: был выше у пациентов, принимающих преднизолон, в отличие от получающих терапию дексаметазоном, – в 17 ч $182,2 \pm 62,9$ и $144,5 \pm 68,6$ мг/дл ($p = 0,04$) и в 18 ч $172,5 \pm 53,2$ и $138,4 \pm 60,2$ мг/дл соответственно ($p = 0,03$). После отмены терапии ГКС в течение первых 24 ч средняя концентрация глюкозы в группе дексаметазона составила $93,5 \pm 16$ мг/дл, преднизолон – $105,3 \pm 22,7$ мг/дл ($p < 0,01$). Пол, возраст, концентрация глюкозы до начала терапии с включением стероидных гормонов статистически значимо не коррелировали с параметрами постоянного мониторингирования уровня глюкозы. Однако ИМТ статистически значимо коррелировал с медианой концентрации (значение уровня глюкозы при непрерывном мониторингировании), максимальной концентрацией и длительностью

повышенного уровня глюкозы >180 мг/дл (>10 ммоль/л) ($r = -0,802$, $p = 0,001$; $r = -0,857$, $p < 0,001$ и $r = -0,864$, $p < 0,001$ соответственно). Данное пилотное исследование нуждается в дальнейших наработках, в том числе в увеличении размера выборки пациентов, для получения статистически значимых коррелятивных связей СИГГ с возможными факторами риска [5].

В свою очередь, J.G. Gonzalez-Gonzalez и соавт. выявили, что непрерывная схема приема ГКС (относительный риск (ОР) 2,0; 95 % ДИ 1,29–3,1) была независимым фактором риска развития СИД ($p = 0,003$). Возраст, ИМТ, окружность талии/бедра, черный акантоз, семейный анамнез СД в данной работе не показали значимого влияния. Частота развития СИГГ через 8 нед приема ГКС в непрерывном режиме составила 100 % против 50 % при циклическом режиме приема ГКС ($p = 0,003$). Среди них 7 и 5 случаев соответственно развития СИД. При сравнении уровня базальной секреции инсулина, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance), функции β -клеток поджелудочной железы НОМА (НОМА- β) в группах с непрерывным и циклическим режимами не выявлено статистически значимых различий. Авторы обращают внимание, что кумулятивная доза преднизолона была значимо выше у больных с развившейся гипергликемией, чем у пациентов с эугликемией, -2972 ± 1376 мг против 1500 ± 0 мг ($p = 0,002$). Кумулятивная доза преднизолона в случаях СИД составила 3218 ± 1362 мг против 1500 ± 0 мг ($p = 0,0008$) [28].

Патогенез развития нарушения углеводного обмена

Основными механизмами повышения уровня глюкозы при использовании ГКС являются:

- снижение ответа клеток на действие инсулина;
- изменение работы белков-переносчиков глюкозы на мембране клеток;
- изменение конституциональных особенностей человека;
- дисфункция β -клеток поджелудочной железы с последующим снижением секреции инсулина;
- усиление глюконеогенеза.

G. Pagano и соавт. изучили влияние приема преднизолона в течение 7 дней на эффективность гипогликемического влияния инсулина у здоровых лиц. Авторы предположили, что средняя доза преднизолона (30 мг), вводимая в течение 7 дней, индуцирует резистентность к инсулину, характеризующуюся снижением периферической утилизации глюкозы (скорости метаболического клиренса) и повышенной выработкой глюкозы печенью у здоровых лиц. В ходе анализа удалось выявить значительное снижение скорости метаболического клиренса глюкозы после приема преднизолона при стабильном уровне инсулина в плазме крови. Данный факт указывает как на подавленный ответ (снижение максимального эффекта), так и на сни-

женную чувствительность клеток к инсулину. Следовательно, можно предположить, что дефект работы инсулина является как рецепторным, так и пострецепторным [34].

Считается, что привлечение переносчиков глюкозы GLUT4 (glucose transporter type 4, инсулинозависимый белок-переносчик глюкозы 4) к поверхности клеток в ответ на инсулин является основным событием в стимуляции транспорта глюкозы в скелетных мышцах, а также в других чувствительных к инсулину периферических тканях (жировой ткани и сердце). Избыток ГКС снижает стимулированное инсулином, IGF-I (инсулиноподобным фактором роста 1) и гипоксией поглощение глюкозы в скелетных мышцах, а также уменьшает ее поглощение даже при отсутствии инсулина. Предполагается, что ГКС могут снижать транспорт глюкозы в мышцах, по крайней мере частично, путем изменения субклеточной миграции GLUT4. Для проверки гипотезы о том, что ГКС ухудшают привлечение GLUT4 на клеточную поверхность S.P. Weinstein и соавт. изучили концентрацию GLUT4 на поверхности изолированных мышечных клеток крыс. Так, количество GLUT4 у крыс, получавших дексаметазон в течение 2 дней, выросло -126 ± 7 % против 100 ± 3 % в контрольной группе крыс без приема ГКС ($p < 0,005$). При стимуляции инсулином изолированной мышечной ткани крыс, которые получали дексаметазон, отмечалось снижение поглощения глюкозы путем GLUT4 на 48 ± 4 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Результаты данного исследования показывают, что ГКС снижают стимулированный инсулином транспорт глюкозы внутрь мышечной клетки даже при повышении концентрации GLUT4 на цитоплазме мышечных клеток [35].

Воздействие избытка ГКС на жировую ткань является комплексным. Известно, что увеличивается отложение центрального жира (т.е. висцерального, брюшного, лицевого и затылочного), в то время как объем периферического жира уменьшается. Это может быть результатом противоположных эффектов ГКС, которые, с одной стороны, усиливают липолиз и подавляют липопротеинлипазу, тем самым высвобождая свободные жирные кислоты из периферического жира, с другой стороны, стимулируют дифференцировку преадипоцитов и усиливают поток субстрата в пользу глюконеогенеза и синтеза триглицеридов в центральном жире. Такие различия эффекта ГКС на висцеральную и периферическую жировую ткань связаны с повышенной экспрессией рецепторов к ГКС на висцеральной жировой ткани. Дополнительным важным фактором при ожирении, вызванном ГКС, является центральная стимуляция аппетита, опосредованная сложными взаимодействиями между реакциями гипоталамуса на ГКС, их воздействием на целевые нейромедиаторы, контролирующие аппетит, такие как нейропептид Y, а также центральными и периферическими эффектами на эндокринные медиаторы жирового происхождения,

такие как лептин. По мере созревания в адипоцитах возрастает концентрация фермента 11β -HSD1 (11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1), который восстанавливает подвергшиеся реактивации ГКС, что, в свою очередь, также стимулирует развитие жировой ткани. ГКС являются мощными стимуляторами секреции лептина из жировой ткани. Уровни сывороточного лептина повышены у экспериментальных животных непропорционально степени их ожирения, что свидетельствует о резистентности к лептину, наблюдаемой при ожирении человека. Вместе с этим отмечается снижение экспрессии инсулин-сенситизирующего фактора адипонектина. Все эти данные демонстрируют порочный круг: ГКС стимулируют развитие жировой ткани – жировая ткань способствует реактивации ГКС. В конечном итоге изменение конституциональных особенностей человека приводит к стойкой СИГГ [36].

Классически гипергликемию, индуцированную СИГГ, связывают с прогрессирующим развитием резистентности к инсулину в периферических тканях, но в недавних исследованиях также указано на участие дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Кроме этого, ГКС могут также снижать массу β -клеток поджелудочной железы и влиять на биосинтез инсулина, по крайней мере частично индуцируя гибель клеток путем апоптоза.

М.М. Linssen и соавт. изучали влияние ГКС на культуру клеток INS-1E, секретирующую инсулин, полученную из инсулиномы крыс. В качестве контроля выступала культура клеток с предварительным введением RU486 (антагонист глюкокортикоидных рецепторов (мифепристон)). Так, обработка клеток INS-1E преднизолоном не влияла на базальную секрецию инсулина, но приводила к дозозависимому и зависящему от времени ингибированию стимулированной глюкозой секреции инсулина и снижению уровня клеточного инсулина на 35 % от содержимого через 20 ч ($p < 0,05$). Экспрессия *PDX1* (pancreas duodenum homeobox 1), ключевого регулятора биосинтеза инсулина в β -клетках (он также играет важную роль в развитии поджелудочной железы и онтогенезе островковых клеток), была снижена при воздействии преднизолона по сравнению с контрольными клетками ($p < 0,05$). Уменьшение экспрессии *PDX1* проявлялось через 4 ч после добавления ГКС и достигало максимума через 12 ч. В соответствии с уменьшением содержания матричной РНК (мРНК) инсулина уровень белка инсулина также был значительно снижен через 12 ч после предварительного добавления ГКС по сравнению с контрольными клетками. Все эти вызванные преднизолоном снижения уровней *PDX1*, мРНК инсулина и белка инсулина были предотвращены предварительной обработкой RU486 ($p < 0,05$). Используя анализ профилирования микрочипов, авторы обнаружили, что преднизолон индуцирует зависящую от времени активацию компонентов деградации белка, ассоциированной с эндоплазматическим ретикуломом (ERAD),

EDEM1 и MAN1A1. Кроме этого, авторы также наблюдали значительное увеличение экспрессии мРНК *Calpain-10* в течение 4 ч после добавления преднизолона к клеткам INS-1E. Эта протеаза участвует в апоптозе, индуцированном давлением (например, необходимость в увеличении синтеза инсулина) на эндоплазматический ретикулум, посредством замедленной активации каспазы 3 и 12. Соответственно, значительное ГКС-рецептор-опосредованное увеличение активации расщепленной каспазы 3 было обнаружено в клетках INS-1E, обработанных в течение 20 ч преднизолоном. В настоящем исследовании сообщается, что хроническое воздействие ГКС снижает глюкозоиндуцированную секрецию инсулина (ГИСИ), базальный биосинтез инсулина и индуцирует маркеры апоптоза в секретирующих инсулин клетках INS-1E [37].

Похожее исследование в 2019 г. провели J.L.S. Esguerra и соавт. [38]. Были проанализированы показатели получавших преднизолон пациентов, ткань островков Лангерганса человека и крыс, линия β -клеток человека EndoC- β H1, подвергшиеся воздействию ГКС. Авторы обнаружили, что у пациентов, получавших терапию преднизолоном, уровень пептида C в сыворотке крови натошак снижался к концу интенсивного 2-недельного периода лечения высокими дозами ГКС ($p < 0,05$). Затем, чтобы определить, может ли ГКС непосредственно влиять на функцию β -клеток человека, авторы инкубировали изолированные ткани островков человека и линию β -клеток человека EndoC- β H1 в фармакологических концентрациях дексаметазона в течение 24 ч или 48 ч и обнаружили значительное снижение секреции инсулина при высоких концентрациях глюкозы ($p < 0,05$). Общее содержание инсулина оценивалось во всех экспериментах по его секреции с участием клеточных линий; существенных различий не наблюдалось независимо от лечения.

Глюкокортикостероиды действуют как лиганды, связывающие цитозольный ГКС-рецептор, который затем транслоцируется в ядро и взаимодействует в промоторных областях ДНК, специфически связываясь с мотивом последовательности, так называемым элементом глюкокортикоидного ответа (GRE), или с отрицательными участками GRE (nGRE), что приводит либо к активации, либо к инактивации генов. В присутствии антагониста ГКС RU486 обнаружилось частичное снижение воздействия дексаметазона на ГИСИ как в островках человека, так и в клетках EndoC- β H1, хотя полное восстановление было более очевидным в линии β -клеток.

Другим регулятором ГКС-сигналикации является некодирующая РНК *GAS5* (growth arrest-specific 5), которая непосредственно взаимодействует с ГКС-рецептором в его ДНК-связывающем домене при воздействии дексаметазона, следовательно, действуя как риборепрессор ГКС-рецептора. Воздействие дексаметазона на β -клетки человека EndoC- β H1 приводило к снижению уровня *GAS5*, который восстанавливался

в присутствии RU486. Однако в островках человека авторы не наблюдали значительного снижения уровня *GAS5* при лечении дексаметазоном, возможно из-за вклада других типов эндокринных островковых клеток в экспрессию *GAS5*. Действительно, анализ данных одноклеточного РНК-секвенирования поджелудочной железы показывает почти равные уровни *GAS5* в α - и β -клетках, который также присутствует в других эндокринных и даже неэндокринных типах клеток. Чтобы исследовать, способствует ли снижение уровня *GAS5* во время лечения дексаметазоном нарушению ГИСИ, исследователи нейтрализовали *GAS5* с помощью LNA-гапмеров против *GAS5*. Тем самым было достигнуто снижение уровня *GAS5* более чем на 60 % в клетках EndoC- β H1 ($p < 0,05$), что привело как к нарушению секреции инсулина при высокой концентрации глюкозы (20 ммоль/л) ($p < 0,05$), так и к усилению апоптоза ($p < 0,05$). Выключение *GAS5* или лечение дексаметазоном приводило к аналогичным нарушениям секреции инсулина при значительной стимуляции глюкозой, что подразумевает совпадающую роль в стимулированной секреции β -клеток.

Чтобы выяснить потенциальную совместную регуляцию некодирующей РНК *GAS5* с другими генами, кодирующими белок, в островках человека, авторы провели анализ совместной экспрессии с использованием данных РНК-секвенирования. Наблюдались значимые отрицательные корреляции РНК *GAS5* с уровнями мРНК транскрипционных факторов *PDX1* и *NKX6-1*, экзцитотического гена синаптоагмина 13 (*SYT13*), ГКС-рецептора и положительная корреляция с *SGK1*. *PDX1* является фактором транскрипции, необходимым как для дифференцировки β -клеток, так и для секреции инсулина, в то время как *NKX6-1* необходим для биосинтеза инсулина, секреции и пролиферации β -клеток. *SYT13* является членом семейства белков синаптоагмина, который, возможно, участвует в транспорте инсулиновых пузырьков, прикрепляющихся к плазматической мембране. Оказалось, что экспрессия *SYT13* отрицательно коррелирует с изменениями донорского гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), в то же время положительно коррелируя с ГИСИ, что было дополнительно подтверждено снижением ГИСИ в клетках INS-1 832/13 после выключения *SYT13*. Также было продемонстрировано, что ГКС непосредственно ингибируют ГИСИ *in vivo*, что делает β -клетки одной из важных мишеней диабетогенного действия ГКС. Аномально повышенная экспрессия *SGK1* в β -клетках поджелудочной железы приводит к усилению регуляции чувствительных к напряжению каналов Kv1.5, гиперполяризации и снижению поступления Ca^{2+} через потенциал-управляемые каналы Ca^{2+} , способствуя нарушению секреции инсулина, наблюдаемому при выключении *GAS5*. Влияние обработки дексаметазоном на экспрессию ГКС-рецепторов, *SGK1*, *PDX1*, *NKX6-1* и *SYT13* как в островках человека, так и в клетках EndoC- β H1 было обратимым

в присутствии ингибитора ГКС-рецепторов RU486 ($p < 0,05$), подтверждая регуляцию этих генов посредством передачи сигналов от ГКС к ГКС-рецептору. В итоге авторы пришли к выводу, что ГКС-опосредованное подавление *GAS5* в β -клетках может привести к подавлению белков, важных для функционирования β -клеток и, следовательно, к негативному воздействию ГКС на ГИСИ [38].

На клеточном уровне ГКС повышают выработку эндогенной глюкозы непосредственно за счет активации множества генов, участвующих в метаболизме углеводов в печени, что приводит к началу либо к усилению глюконеогенеза [12]. В исследовании L. Wu и соавт. с помощью транскриптомного и эпигеномного анализов 2 мышинных моделей (мышь первой модели принимали дексаметазон, вторая модель — контрольная) обнаружили *Gadd45 β* -зависимый путь, стимулирующий выработку глюкозы печенью. Следует отметить, что данный скрининг выявил выраженную повышенную регуляцию экспрессии *Gadd45 β* в печени мышей, получавших ГКС, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Так, *Gadd45 β* способствует деметилированию ДНК промотора *PGC-1 α* (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α) в сочетании с *TET1* (ten-eleven translocation 1), тем самым стимулируя экспрессию *PGC-1 α* для активизации глюконеогенеза. Анализ результатов показал, что сверхэкспрессия *Gadd45 β* *in vivo* или в культивируемых гепатоцитах приводит к стимуляции глюконеогенеза в печени. Напротив, мыши с отсутствием *Gadd45 β* , специфичного для печени, были устойчивы к диете с высоким содержанием жиров или стресс-индуцированной гипергликемии. В совокупности эти результаты раскрывают эпигеномную сигнатуру, включающую деметилирование *Gadd45 β /TET1/ДНК* в метаболизме глюкозы в печени, что позволяет идентифицировать патогенетические факторы при СИНТГ [7].

Повышение уровня глюкозы крови у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями может возникать не только как следствие приема ГКС, но и в контексте предсуществующего диабета, обычно заранее нераспознанного, преддиабета, а также стресс-индуцированной гипергликемии, что само по себе может отражать лежащую в основе нарушения углеводного обмена дисфункцию β -клеток поджелудочной железы [2, 4, 5, 13, 18, 24, 39]. Также известно, что сами по себе опухолевые клетки могут повышать риск развития СД [2, 4]. Одной из причин развития инсулинорезистентности является так называемая опухолевая кахексия. Она развивается у 30–90 % больных со злокачественными новообразованиями [40].

Влияние гипергликемии на течение основного заболевания

В контексте конкретных неблагоприятных влияний уже развившейся гипергликемии, а именно снижения иммунного ответа, существуют данные о том, что

непосредственно гипергликемия оказывает отрицательное воздействие на иммунную систему. Повышенный уровень глюкозы производит угнетающее действие на клеточный иммунитет посредством снижения хемотаксиса нейтрофилов, фагоцитоза, и в конечном итоге сама по себе микробная деятельность ведет к ухудшению нейтрофильной активности [13, 33]. Результаты исследований *in vitro* показали, что концентрация глюкозы ≥ 200 мг/дл в течение 30 мин ведет к снижению нейтрофильной респираторной активности и *in vivo* концентрация глюкозы ≥ 500 мг/дл ухудшает врожденную иммунную защиту от инфекционных агентов [33].

В ретроспективном исследовании S. H. Jung и соавт. проанализировали медицинские учетные записи 155 пациентов с впервые выявленной ММ, получавших индукционный курс полихимиотерапии с включением ГКС (дексаметазона или преднизолона), для определения влияния СИНТГ на течение гематологического заболевания. Тяжелая инфекция развилась у 28 (18,1 %) пациентов, из них клинически подтвержденный инфекционный процесс был выявлен у 25 (16,1 %) больных, микробиологически выделенный патоген из гемокультуры — у 3 (1,9 %). Самым частым проявлением инфекции выступала пневмония (у 20 (71,7 %) пациентов). У 20 (12,9 %) пациентов развилась выраженная гипергликемия (≥ 200 мг/дл) в первые 60 дней индукционной терапии; у 44 (28,4 %) — умеренная (140–200 мг/дл). Тяжелая инфекция чаще выявлялась у больных с выраженной гипергликемией. При однофакторном анализе значимым предиктором ($p < 0,001$), ассоциированным с тяжелой инфекцией, выступила выраженная гипергликемия. При мультивариабельном анализе также выраженная гипергликемия (ОР 7,846; 95 % ДИ 2,512–24,503; $p < 0,001$) статистически значимо была связана с развитием тяжелого инфекционного процесса [26].

Еще одно отрицательное влияние нарушения углеводного обмена — острая гипергликемия, вызывающая оксидантный стресс и эндотелиальную дисфункцию посредством активации НАДФН-оксидазы (никотинамидадениндинуклеотидфосфоксидаза), что, в свою очередь, нарушает метаболизм организма в целом, а также снижает эффективность лечения онкологического заболевания [41].

Существуют данные, что гипергликемия также может влиять на пролиферацию лейкоэмических клеток. Известно, что опухолевые клетки имеют измененный метаболизм, характеризующийся повышенным поглощением глюкозы для усиленного синтеза нуклеиновых кислот. Это считается одним из механизмов, поддерживающих пролиферацию злокачественных клеток. При исследовании культивированных K562 человеческих бластных миелоидных клеток J. Vorep и соавт. установили, что ингибитор протеинкиназы STI571 регулирует пролиферацию лейкоэмических клеток путем изменения утилизации глюкозы для различ-

ных промежуточных метаболических стадий, включая синтез РНК. Кроме этого, результаты показывают, что ингибирование образования рибозы из глюкозы является центральным метаболическим механизмом, посредством которого STI571 регулирует рост лейкозных клеток [27, 42].

Особенности диагностики стероидиндуцированного нарушения толерантности к глюкозе

У амбулаторных больных уровень сывороточной глюкозы стандартно исследуется утром натощак. Однако после рекомендованного приема ГКС утром (особенно преднизолона) СИГГ обычно появляется позднее — днем или вечером. Следовательно, эпизоды гипергликемии могут быть не установлены. У стационарных больных существует возможность исследовать уровень глюкозы при необходимости (point-of-care) либо проводить длительный мониторинг гликемии, что очень полезно для своевременного начала гипогликемической терапии [5, 18].

Согласно результатам исследований, отличительной чертой СИГГ/СИСД является то, что стероиды вызывают преимущественно постпрандиальную гипергликемию, следовательно, определение уровня глюкозы стандартно натощак — недостоверный критерий диагностики [43–45]. Наиболее точный признак СИНТГ у большинства — это уровень глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) в любое время суток [10, 12, 13, 18, 19, 39].

Рутинное исследование HbA_{1c} оправданно только у тех пациентов, которые принимают терапию ГКС более чем 2 мес непрерывно. Еще одной особенностью диагностики СИСД является то, что у онкогематологических пациентов ряд факторов может снижать достоверность определения уровня HbA_{1c} . К таким факторам относят гемоглобинопатии, почечную недостаточность, анемию, недавние переливания крови. Альтернативой анализа на HbA_{1c} может стать исследование уровня фруктозамина [18, 46]. Это показатель неферментативного гликирования белков плазмы крови человека (в основном альбуминов, а также глобулинов и липопротеинов), которые не подвержены изменениям вследствие гематологической патологии. Неиммуноглобулиновые белки сыворотки крови имеют гораздо более низкий период полураспада, приблизительно 14–21 день. Измерение уровня фруктозамина дает информацию о контроле уровня глюкозы в течение предыдущих 2–3 нед. Другим важным отличием от HbA_{1c} является скорость неферментативного гликирования альбумина, которая примерно в 9–10 раз выше, чем у HbA_{1c} . Соответственно, исследование фруктозамина дает возможность обнаружить проявления гипергликемии в более ранние сроки [46].

Перечисленные методы диагностики не могут достоверно регистрировать транзиторную гипергликемию. Для более точного исследования можно применить

CGM13. Прибор состоит из погруженного в подкожную клетчатку сенсора, который проводит мониторинг уровня глюкозы через определенные интервалы в заданном промежутке времени, а затем передает полученные значения на записывающее устройство. Данная система позволяет глубже понимать метаболизм глюкозы в организме в течение дня, а также помогает своевременно предотвращать развитие гипо- либо гипергликемии [5, 47, 48].

Принципы терапевтического воздействия

С учетом возможных нежелательных последствий гипергликемии при применении ГКС возникает необходимость сахароснижающей терапии. С клинической точки зрения оправданным считается начало лечения, когда уровень глюкозы натощак составляет $\geq 7,7$ ммоль/л (≥ 140 мг/дл) и после еды — $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл). В случаях постоянного длительного приема кортикостероидов в стабильной дозировке для терапии необходимо придерживаться следующих уровней глюкозы: натощак $\geq 7,2$ ммоль/л (≥ 130 мг/дл) и после еды ≥ 10 ммоль/л (≥ 180 мг/дл), а также уровень $HbA_{1c} > 7\%$ [18].

Начальным этапом контроля гликемии у пациентов с любым типом нарушения углеводного обмена, в том числе СИСД, является коррекция образа жизни — адекватная физическая активность и диета с ограничением потребления быстроусвояемых углеводов [18]. Однако рекомендации по поводу физических упражнений не могут применяться для пациентов с онкогематологической патологией в связи с тяжестью их состояния, развитием эндо- и экзогенной интоксикации. В данном случае предпочтительнее использовать медикаментозную терапию.

Препаратами выбора считаются гипогликемические средства, повышающие чувствительность клеток к инсулину, — метформин и в случаях непереносимости или противопоказаний к нему препараты из группы тиазолидиндионов [18]. Согласно концепции о том, что гипергликемия во время приема ГКС развивается преимущественно во второй половине дня, сахароснижающая терапия должна быть направлена на уровень гликемии именно в этот промежуток времени, следовательно, не влияя на нее в ночное время и натощак [12, 39].

В проспективном рандомизированном исследовании L.A. Ochola и соавт. изучали возможность профилактического применения метформина у онкогематологических пациентов, получающих цитостатическую терапию с включением ГКС. Участники были разделены на 2 группы: пациенты, получающие стандартную терапию (контрольная группа) и стандартную терапию + метформин. В контрольной группе СИГГ развилась в 72,2 % случаев, в группе метформина — в 14,3 %. Исследователи выявили, что применение метформина в течение 4 нед снижает риск развития СИГГ на 80,4 % (95 % ДИ 23,6–94,9 %) [11].

Также эффективность профилактики СИСД и СИГГ с применением метформина была оценена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. В группе метформина 17 пациентов получали данный препарат в дозе 850 мг/сут в течение недели, затем 850 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед совместно с ГКС. В группе плацебо 12 пациентов получали только ГКС. Так, в группе метформина уровень глюкозы не повышался после приема ГКС по сравнению с исходным значением ($p = 0,83$), в группе плацебо было выявлено статистически значимое повышение ($p = 0,01$). После 4 нед приема ГКС у пациентов группы плацебо уровень глюкозы натощак и НОМА-IR были статистически значимо выше ($p = 0,01$, $p = 0,035$ соответственно) по сравнению с группой метформина [49].

Известно, что почечная недостаточность является относительным противопоказанием к применению метформина в связи с повышением риска развития лактат-ацидоза [18]. Соответственно, необходимо соблюдать осторожность при применении метформина в случаях повышенного риска развития почечной недостаточности, например у больных ММ.

К терапии 2-й линии относят препараты группы тиазолидиндионов, сульфонилмочевины (глибенкламид), глинидины, ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ингибиторы α -глюкозидазы (акарбоза), агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (эксенатид), а также инсулинотерапию. При использовании данных лекарственных веществ необходимо учитывать повышенный риск развития гипогликемии, особенно в ночное время [18].

Тиазолидиндионы также могут улучшать показатели, ассоциированные с диабетом, посредством антагонистического эффекта к ГКС-индуцированной резистентности к инсулину, а также в связи с предотвращением негативного влияния ГКС на функцию β -клеток поджелудочной железы [12, 14, 18].

Установлено, что ГКС оказывают мощное воздействие на сигнальные пути рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR). Считается, что ГКС могут непосредственно регулировать экспрессию PPAR на уровне транскрипции. Данные рецепторы, будучи связанными со своими лигандами, оказывают большое влияние на углеводный обмен благодаря способности регулировать транскрипцию генов. Тиазолидиндионы действуют как лиганды для PPAR- γ и благодаря этому эффективно способствуют контролю гипергликемии.

С учетом того факта, что ГКС и тиазолидиндионы могут взаимодействовать на уровне сигнальных систем PPAR, S.M. Willi и соавт. изучали способность троглитазона реверсировать СИСД. В исследование вошли 7 женщин с СИСД, длительно принимавшие ГКС. Показатели гликемии улучшились на фоне лечения тиазолидиндионами со значимым снижением уровня HbA_{1c} с $7,8 \pm 0,4$ до $7,2 \pm 0,4\%$ ($p < 0,01$) и сыровоточного фруктозамина с 247 ± 32 до 217 ± 22 ммоль/л ($p < 0,01$) [50].

Препараты сульфонилмочевины, такие как гликлазид, повышающие секрецию инсулина, не являются специфичными для предотвращения постпрандиальной гипергликемии. Будучи длительно действующими препаратами, они могут быть ассоциированы с развитием гипогликемии, особенно если пациент нерегулярно питается. В случае приема коротко- или среднедействующих ГКС 2 раза в день или более либо длительно действующего дексаметазона назначение препаратов сульфонилмочевины может быть полезной опцией, так как их гипогликемический эффект длится 24 ч [18].

Глинидины, также повышающие секрецию инсулина, позволяют подбирать минимальную эффективную дозу вследствие своего немедленного действия и короткой продолжительности эффекта, что дает возможность адаптироваться к гипергликемическому профилю ГКС и снижает риск развития гипогликемии по утрам, совпадающей с исчезновением гипергликемического действия кортикостероидов [18].

Препараты на основе инкретина (гормоны, повышающие уровень инсулина в крови в ответ на прием пищи), такие как агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторы дипептидилпептидазы 4, контролируют уровень глюкозы посредством стимуляции инсулина и ингибирования секреции глюкагона. Такие лекарственные средства могут быть препаратами выбора из-за их немедленного начала действия, влияния на постпрандиальную гликемию и низкий риск развития гипогликемии [18].

Терапия инсулином часто необходима, когда гипергликемия возникает в результате комбинации эффектов инсулинорезистентности, вызванной ГКС, и ингибирования синтеза и высвобождения инсулина. Курсовой прием ГКС является наиболее распространенным в программах лечения онкогематологических больных. Данный тип схемы приема ГКС может привести к тяжелой гипергликемии с быстрым снижением уровня глюкозы в ответ на отмену препарата. В зависимости от продолжительности приема ГКС такая гипергликемия является временной. Следовательно, оптимальный гипогликемический препарат должен быть сильным, немедленного действия и с неограниченным гипогликемическим потенциалом для контроля быстро развившейся гипергликемии [18].

К. Vu и соавт. провели проспективное рандомизированное исследование для выяснения, может ли повышение качества контроля гликемии с помощью интенсивной инсулинотерапии улучшить клинические исходы ОЛЛ по сравнению с традиционной терапией СД у пациентов с гипергликемией и ОЛЛ после терапии по программе hyper-CVAD. Средние показатели глюкозы были статистически значимо ниже в группе интенсивной терапии инсулином, чем в группе контроля ($p = 0,019$). Также авторы оценили молярное

отношение инсулина к пептиду С (И/С), применяя 2 стандартных отклонения выше среднего показателя этнической группы с самым большим И/С (0,175) в качестве порогового значения, выше которого подразумевается значительное использование экзогенного инсулина. В качестве непрерывных переменных наблюдались значительная отрицательная корреляция ($r = -0,33$) общей выживаемости с И/С (корреляция Пирсона $p = 0,023$) и значительная отрицательная корреляция ($r = -0,31$) продолжительности полной ремиссии с И/С (корреляция Пирсона $p = 0,045$). И/С является значимым предиктором общей выживаемости, продолжительности полной ремиссии и выживаемости без прогрессирования. Общая выживаемость была значимо выше у пациентов с И/С $<0,175$, чем у больных с И/С $\geq 0,175$ ($p = 0,012$). Однолетняя общая выживаемость пациентов с И/С $\geq 0,175$ составила 44,4 % по сравнению с 81,6 % у больных с И/С $<0,175$. Продолжительность полной ремиссии была значимо выше у пациентов с И/С $<0,175$, чем у больных с И/С $\geq 0,175$ ($p = 0,025$). Однолетняя продолжительность полной ремиссии у пациентов с И/С $\geq 0,175$ составила 50 % по сравнению с 88,4 % у больных с И/С $<0,175$. Выживаемость без прогрессирования была значимо выше у пациентов с И/С $<0,175$, чем у больных с И/С $\geq 0,175$ ($p = 0,0048$). Однолетняя выживаемость без прогрессирования пациентов с И/С $\geq 0,175$ составила 33,3 % по сравнению с 80 % у больных с И/С $<0,175$. В отличие от экзогенного инсулина использование метформина и/или тиазолидиндиона во время химиотерапии значимо ($p = 0,046$) повышало выживаемость без прогрессирования. Таким образом, улучшение гликемического контроля с использованием интенсивного режима применения инсулина не увеличивает выживаемость, а экзогенный инсулин, как оказалось, связан с неблагоприятным исходом ОЛЛ [15].

Похожие данные об использовании инсулинотерапии при СИГГ/СИСД у пациентов с ММ на индукционном этапе полихимиотерапии получены в проспективном анализе W. Wu и соавт. Так, инсулинотерапия значимо ($p < 0,001$) снижала общую выживаемость (медиана 57,0 мес) в сравнении с пациентами, не получавшими инсулин (медиана 101 мес). В отличие от случаев использования метформина, которое значимо ($p = 0,034$) ассоциировано с более длительной общей выживаемостью (медиана 74,3 мес), без метформина медиана общей выживаемости составила 60,1 мес. В данном исследовании использование тиазолидиндионов и других гипогликемических агентов не было значимым предиктором общей выживаемости. Также было выявлено значимое ($p = 0,007$) увеличение смертности из-за прогрессирования заболевания у пациентов, использовавших инсулин или его аналоги, по сравнению с больными, не применявшими их. Значимых изменений показателей смертности при использовании других гипогликемических препаратов не выявлено [51].

Прогноз

Гипергликемия у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями ассоциируется с неблагоприятным исходом. Часто возникают инфекционные осложнения, вплоть до развития сепсиса. Вторым по частоте осложнением является развитие диабетического кетоацидоза. Нарушение углеводного обмена ведет к повышению токсичности химиопрепаратов. Это приводит к увеличению продолжительности госпитализации, что, в свою очередь, чревато определенными отрицательными последствиями. Также установлено снижение продолжительности полных ремиссий у онкогематологических больных. В конечном итоге отмечается увеличение смертности пациентов [2–6, 11, 13, 15, 18, 19, 24, 26, 51, 52].

О длительности ремиссий сообщается в исследовании М.А. Weiser и соавт. У пациентов с гипергликемией по сравнению с больными с эугликемией оказались короче продолжительность полных ремиссий (24 мес против 52 мес; $p < 0,001$) и медиана выживаемости (29 мес против 77 мес; $p < 0,001$). Пациенты с гипергликемией более подвержены риску развития инфекций (71,8 % против 56,0 %; $p = 0,009$) и сепсиса (38,8 % против 21,1 %; $p = 0,03$) [27].

В мультивариабельном регрессионном анализе, проведенном S.J. Nealy и соавт., отмечено, что гипергликемия является предиктором увеличения продолжительности госпитализации у пациентов с ОЛЛ ($p = 0,03$), но не с другими опухолями, а также у больных после аутологичной ТГСК ($p = 0,008$) [2].

Влияние гипергликемии на выживаемость показано в ретроспективном анализе данных 283 пациентов с острым миелоидным лейкозом. Результаты продемонстрировали, что по мере увеличения уровня глюкозы возрастает смертность. Значения уровня глюкозы пациента за время госпитализации были усреднены. Затем больные были сгруппированы по децилям и рассчитаны показатели смертности. Выявлена взаимосвязь между тенденцией среднего уровня глюкозы и коэффициента смертности (нескорректированный ОР 1,38 на дециль; 95 % ДИ 1,23–1,55; $p < 0,001$) [53].

К. Yu и соавт. также оценили влияние гипергликемии на исход заболевания. В мультивариабельном анализе прогностических факторов было выявлено, что общую выживаемость значимо снижали И/С $\geq 0,175$ ($p = 0,0016$) и средний уровень глюкозы ≥ 180 мг/дл ($p = 0,0236$). Снижению выживаемости без прогрессирования способствовали И/С $\geq 0,175$ ($p = 0,0002$) и средний уровень глюкозы ≥ 180 мг/дл ($p = 0,0249$). Напротив, И/С являлось единственным значимым ($p = 0,0042$) фактором прогноза низкой продолжительности полной ремиссии [15].

В проспективном исследовании W. Wu и соавт. проанализированы данные 1083 пациентов с впервые выявленной ММ, получавших высокие дозы ГКС в составе полихимиотерапии. Частота полной ремиссии после индукционной терапии составила 20,4 % (70 из

344) у пациентов с развившимся СИСД, что статистически значимо ($p = 0,003$) отличалось от аналогичного показателя у больных без СД/гипергликемии (28,7 % (173 из 603)). Бинарная логистическая регрессия показала, что СИСД был значимо ассоциирован со снижением вероятности полной ремиссии ($p = 0,008$; ОР 0,672; 95 % ДИ 0,901–0,501). Средняя концентрация глюкозы ≥ 120 мг/дл была ассоциирована с низкой общей выживаемостью, такие же результаты получены у пациентов с гликемией ≥ 200 мг/дл. У пациентов с СИСД значимо снижалась выживаемость (медиана общей выживаемости 65,4 мес против 98,7 мес). Авторы обнаружили, что СИСД является значимым предиктором снижения общей выживаемости ($p < 0,001$, медиана общей выживаемости 62,8 мес). При анализе смертности из-за прогрессирования заболевания выявлено, что у пациентов с СИСД по сравнению с пациентами без диабета показатели смертности были статистически значимо выше ($p < 0,001$) [51].

Есть исследования, в которых доказано, что при повышении уровня глюкозы крови на каждые 1 ммоль/л (18 мг/дл) увеличиваются показатели смертности на 10 % [13].

Обсуждение

Таким образом, изучая данные мировых источников литературы, можно наблюдать тенденцию к росту заболеваемости онкогематологической патологией, что, несомненно, связано с ухудшением состояния окружающей среды, а также с повышением психоэмоциональной нагрузки на человека. Однако на современном этапе развития медицины имеется достаточно широкий выбор методов лечения злокачественных новообразований кроветворной системы, который включает лекарственную терапию с использованием высокоэффективных таргетных средств, лучевую терапию, ТГСК, кроме того, существуют новые методы терапии с помощью CAR-T-клеток (CAR – chimeric antigen receptor, химерный антигенный рецептор) [54]. Каждый метод обладает свойственной ему эффективностью, а также различным спектром побочных реакций.

В данном обзоре внимание обращено на развитие СИГГ и СИСД как одних из возможных и клинически значимых осложнений применения ГКС в составе медикаментозного лечения или сопровождения ТГСК в гематологической практике. По результатам проведенных исследований распространенность СИГГ у пациентов с онкологическими заболеваниями, в том числе онкогематологическими, колеблется в диапазоне 40–68 %, СИСД – в пределах 10–55 %. Существует довольно ограниченное количество исследований, посвященных отсроченным на 5–15 лет побочным эффектам терапии ГКС. В этих исследованиях распространенность нарушений углеводного обмена составила 9–69 %. Отмечается нарушение контроля глюкозы организмом с течением времени после интенсивного лечения.

Развитие СИНТГ существенно ухудшает результаты лечения, а также качество жизни больных. Изучению осложнений данной патологии, таких как развитие инфекции и др., а также влияния на исходы заболевания (выживаемость, ремиссию, смертность) посвящено немалое количество исследований, которые доказывают достоверное отрицательное влияние СИГГ и СИСД у пациентов с онкогематологической патологией.

В настоящее время известен достаточно широкий спектр медикаментозной коррекции гипергликемии и СД. Однако с учетом особенностей патогенеза СИГГ и СИСД необходим дифференцированный принцип терапии данной патологии углеводного обмена. В литературе встречается немалое количество исследований, посвященных изучению профилактики и лечения СИГГ и СИСД, которые направлены на известные звенья патогенеза во время развития последних. К таким высокоэффективным средствам относятся метформин, а также препараты группы тиазолидиндионов. Инсулинотерапия показывает хорошие результаты контроля гликемии крови, однако имеет отрицательное влияние на исходы заболевания.

Всем известна фраза Гиппократ: «Болезнь легче предупредить, чем лечить». В связи с этим наша работа направлена на выявление перспективных способов предупреждения развития СИГГ и СИСД. При невозможности отказаться от назначения ГКС следует выявлять факторы риска с дальнейшей их коррекцией, а также с профилактическим использованием эффективных гипогликемических препаратов. Изучая научную литературу последних лет, мы обнаружили мало исследований, посвященных определению возможных факторов риска развития СИГГ и СИСД. Согласно

результатам обзора, удалось выделить несколько факторов риска, таких как использование длительно действующих ГКС, возраст пациентов, ИМТ, длительный прием ГКС.

С учетом взаимосвязи нарушений углеводного обмена и ухудшения прогноза онкологической патологии вопрос о необходимости выявления непосредственных факторов риска развития СИГГ и СИСД стоит достаточно остро.

Помимо клинической составляющей данной проблемы существует также экономический вопрос. Экономически выгоднее предупредить развитие СИГГ и СИСД, поскольку это уменьшает длительность нахождения пациентов в стационаре, количество используемых для лечения осложнений препаратов, что существенно снижает стоимость терапии пациентов данной когорты. Как указывалось выше, обозначение существенных факторов риска будет способствовать разработке эффективных методов профилактики СИГГ и СИСД в дальнейшем.

Заключение

Развитие медицины идет вперед, появляются все более эффективные методы терапии пациентов с гемобластомами, однако данные средства становятся все более дорогостоящими. СИГГ и СИСД могут существенно снизить эффективность лечения, поэтому экономически более выгодно предупреждение развития этих патологических состояний.

Немногочисленность исследований, посвященных развитию стероидиндуцированных нарушений углеводного обмена у онкогематологических больных, диктует необходимость проведения дальнейших работ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Healy S.J., Nagaraja H.N., Alwan D., Dungan K.M. Prevalence, predictors, and outcomes of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with hematologic malignancies. *Endocrine* 2017;56(1):90–7. DOI: 10.1007/s12020-016-1220-2
3. Harris D., Barts A., Connors J. et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia is prevalent and unpredictable for patients undergoing cancer therapy: an observational cohort study. *Curr Oncol* 2013;20(6):e532–8. DOI: 10.3747/co.20.1499
4. Hwangbo Y., Kang D., Kang M. et al. Incidence of diabetes after cancer development: a Korean national cohort study. *JAMA Oncol* 2018;4(8):1099–105. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1684
5. Toyoshima M.T.K., Cukier P., Souza A.B.C. et al. Effects of glucocorticoids on interstitial glucose concentrations in individuals with hematologic cancer and without known diagnosis of diabetes: a pilot study. *Einstein (Sao Paulo)* 2022;20:eAO8031. DOI: 10.31744/einstein_journal/2022AO8031
6. Hiestand A., Flory J., Chitkara R. Hospitalization as an opportunity to optimize glycemic control in oncology patients. *Curr Diab Rep* 2019;19(12):149. DOI: 10.1007/s11892-019-1283-6
7. Wu L., Jiao Y., Li Y. et al. Hepatic Gadd45 β promotes hyperglycemia and glucose intolerance through DNA demethylation of PGC-1 α . *J Exp Med* 2021;218(5):e20201475. DOI: 10.1084/jem.20201475
8. Dehghani M., Hobbi A.M., Haghighat S. et al. Glucocorticoid induced diabetes and lipid profiles disorders amongst lymphoid

- malignancy survivors. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(6):1645–9. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.08.027
9. Chang K.H., Hwang W.L., Muo C.H. et al. Outcome and late effects among acute myeloid leukemia survivors: a nationwide population-based study. *Support Care Cancer* 2016;24(12): 4993–5000. DOI: 10.1007/s00520-016-3361-5
 10. Vidler J., Rogers C., Yallop D. et al. Outpatient management of steroid-induced hyperglycaemia and steroid-induced diabetes in people with lymphoproliferative disorders treated with intermittent high dose steroids. *J Clin Transl Endocrinol* 2017;9: 18–20. DOI: 10.1016/j.jcte.2017.06.003
 11. Ochola L.A., Nyamu D.G., Guantai E.M., Weri I.W. Metformin's effectiveness in preventing prednisone-induced hyperglycemia in hematological cancers. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26(4):823–34. DOI: 10.1177/1078155219873048
 12. Селимов А.Ю., Елисева Л.Н., Куринная В.П., Оранский С.П. Нарушения обмена глюкозы у пациентов, принимающих глюкокортикостероиды: особенности клинических проявлений и коррекции. *Кубанский научный медицинский вестник* 2019;26(1):209–18. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-209-218
Selimov A.Yu., Eliseeva L.N., Kurinnaya V.P., Oranskii S.P. Glucose exchange disorders in patients taking glucocorticosteroids: features of clinical manifestations and correction. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin* 2019;26(1):209–18. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-209-218
 13. Agudo-Tabuenca A., Gimeno-Orna J.A., Sáenz-Abad D. Assessment of the efficacy and safety of a protocol to manage glucocorticoid-induced hyperglycemia in diabetic patients during hospital stay. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019;66(6):353–60. DOI: 10.1016/j.endinu.2019.01.008
 14. Wallace M.D., Metzger N.L. Optimizing the treatment of steroid-induced hyperglycemia. *Ann Pharmacother* 2018;52(1):86–90. DOI: 10.1177/1060028017728297
 15. Vu K., Busaidy N., Cabanillas M.E. et al. A randomized controlled trial of an intensive insulin regimen in patients with hyperglycemic acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12(5):355–62. DOI: 10.1016/j.clml.2012.05.004
 16. Beaupere C., Liboz A., Fève B. et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Int J Mol Sci* 2021;22(2):623. DOI: 10.3390/ijms22020623
 17. Welsch S., Sawadogo K., Brichard B. et al. Characterization and risk factors of hyperglycaemia during treatment of childhood hematologic malignancies. *Diabet Med* 2022;39(2):e14720. DOI: 10.1111/dme.14720
 18. Suh S., Park M.K. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. *Endocrinol Metab* 2017;32(2):180–9. DOI: 10.3803/EnM.2017.32.2.180
 19. Bonaventura A., Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: an underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:203–20. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.006
 20. Gebauer J., Fick E.M., Waldmann A. et al. Self-reported endocrine late effects in adults treated for brain tumours, Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a registry based study in Northern Germany. *Eur J Endocrinol* 2015;173(2):139–48. DOI: 10.1530/eje-15-0174
 21. Hirabayashi K., Nakazawa Y., Matsuura H. et al. Risk factors for diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 2014;99(4):477–86. DOI: 10.1007/s12185-014-1536-8
 22. Li C., Liu P., Liu L. et al. Metabolic syndrome in hematologic malignancies survivors: a meta-analysis. *Med Oncol* 2015;32(1):422. DOI: 10.1007/s12032-014-0422-9
 23. Šimković M., Votárek P., Motýčková M. et al. Rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone (RCD) chemioimmunotherapy for relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Clin Invest* 2020;51(4):e13421. DOI: 10.1111/eci.13421
 24. Ceccarelli E., Mattaliano C., Brazzi A. et al. Hyperglycemia and diabetes induced by glucocorticoids in nondiabetic and diabetic patients: revision of literature and personal considerations. *Curr Pharm Biotechnol* 2018;19(15):1210–20. DOI: 10.2174/1389201020666190102145305
 25. Cavataio M.M., Packer C.D. Steroid-induced diabetic ketoacidosis: a case report and review of the literature. *Cureus* 2022;14(4):e24372. DOI: 10.7759/cureus.24372
 26. Jung S.H., Jang H.C., Lee S.S. et al. The impact of hyperglycemia on risk of severe infections during early period of induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Biomed Res Int* 2014;2014:413149. DOI: 10.1155/2014/413149
 27. Weiser M.A., Cabanillas M.E., Konopleva M. et al. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer* 2004;100(6):1179–85. DOI: 10.1002/cncr.20071
 28. Gonzalez-Gonzalez J.G., Mireles-Zavala L.G., Rodriguez-Gutierrez R. et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5:18. DOI: 10.1186/1758-5996-5-18
 29. Lee S.Y., Kurita N., Yokoyama Y. et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Support Care Cancer* 2014;22(5):1385–90. DOI: 10.1007/s00520-013-2097-8
 30. Bostrom B.C., Sensel M.R., Sather H.N. et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2003;101(10):3809–17. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2454
 31. Teuffel O., Kuster S.P., Hunger S.P. et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* 2011;25(8):1232–8. DOI: 10.1038/leu.2011.84
 32. Bielora B., Pinhas-Hamiel O. Type 2 diabetes mellitus, the metabolic syndrome, and its components in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia and hematopoietic stem cell transplantations. *Curr Diab Rep* 2018;18(6):32. DOI: 10.1007/s11892-018-0998-0
 33. Lamar Z.S., Dothard A., Kennedy L. et al. Hyperglycemia during first-line R-CHOP or dose adjusted R-EPOCH chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma is prevalent and associated with chemotherapy alteration – a retrospective study. *Leuk Lymphoma* 2018;59(8):1871–7. DOI: 10.1080/10428194.2017.1410889
 34. Pagano G., Cavallo-Perin P., Cassader M. et al. An *in vivo* and *in vitro* study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. *J Clin Invest* 1983;72(5): 1814–20. DOI: 10.1172/JCI111141
 35. Weinstein S.P., Wilson C.M., Pritsker A., Cushman S.W. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism* 1998;47(1): 3–6. DOI: 10.1016/s0026-0495(98)90184-6
 36. Seckl J.R., Morton N.M., Chapman K.E., Walker B.R. Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:359–93. DOI: 10.1210/rp.59.1.359
 37. Linssen M.M., van Raalte D.H., Toonen E.J. et al. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cell Signal* 2011;23(11):1708–15. DOI: 10.1016/j.cellsig.2011.06.002
 38. Esguerra J.L.S., Ofori J.K., Nagao M. et al. Glucocorticoid induces human beta cell dysfunction by involving riborepressor GAS5 lincRNA. *Mol Metab* 2020;32:160–7. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.12.012
 39. Roberts A., James J., Dhataria K. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabetic Med* 2018;35(8):1011–7. DOI: 10.1111/dme.13675
 40. Dev R., Bruera E., Dalal S. Insulin resistance and body composition in cancer patients. *Ann Oncol* 2018;29(suppl_2):ii18–26. DOI: 10.1093/annonc/mdx815
 41. Tanaka K., Okada Y., Mori H. et al. The effects of mitoglinide and repaglinide on postprandial hyperglycemia in patients

- undergoing methylprednisolone pulse therapy. *Intern Med* 2018;57(1):65–70. DOI: 10.2169/internalmedicine.9013-17
42. Boren J., Cascante M., Marin S. et al. Gleevec (ST1571) influences metabolic enzyme activities and glucose carbon flow toward nucleic acid and fatty acid synthesis in myeloid tumor cells. *J Biol Chem* 2001;276(41):37747–53. DOI: 10.1074/jbc.M105796200
43. Clore J.N., Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15(5):469–74. DOI: 10.4158/EP08331.RAR
44. Perez A., Jansen-Chaparro S., Saigi I. et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014;6(1):9–20. DOI: 10.1111/1753-0407.12090
45. Zarkovic M., Beleslin B., Ciric J. et al. Glucocorticoid effect on insulin sensitivity: a time frame. *J Endocrinol Invest* 2008;31(3):238–42. DOI: 10.1007/BF03345596
46. Gounden V., Ngu M., Anastasopoulou C., Jialal I. Fructosamine. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
47. Olczuk D., Priefer R. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12(2):181–7. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.09.005
48. Fonseca V.A., Grunberger G., Anhalt H. et al. Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2016;22(8):1008–21. DOI: 10.4158/EP161392.CS
49. Seelig E., Meyer S., Timper K. et al. Metformin prevents metabolic side effects during systemic glucocorticoid treatment. *Eur J Endocrinol* 2017;176(3):349–58. DOI: 10.1530/EJE-16-0653
50. Willi S.M., Kennedy A., Brant B.P. et al. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58(2):87–96. DOI: 10.1016/s0168-8227(02)00127-4
51. Wu W., Merriman K., Nabaah A. et al. The association of diabetes and anti-diabetic medications with clinical outcomes in multiple myeloma. *Br J Cancer* 2014;111(3):628–36. DOI: 10.1038/bjc.2014.307
52. De Micheli A. [Corticosteroid induced diabetes mellitus: diagnosis and management] (In Italian). *G Ital Nefrol* 2016;33(S68):gin/33.S68.7.
53. Ali N.A., O'Brien J.M.Jr, Blum W. et al. Hyperglycemia in patients with acute myeloid leukemia is associated with increased hospital mortality. *Cancer* 2007;110(1):96–102. DOI: 10.1002/cncr.22777
54. Кувшинов А.Ю., Волошин С.В., Кузяева А.А. и др. Современные представления о CAR-T-клеточной терапии. *Вестник гематологии* 2019;15(2):4–13. Kuvshinov A.Yu., Voloshin S.V., Kuzyaeva A.A. et al. Current views on CAR-T therapy. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology* 2019;15(2):4–13. (In Russ.).

Вклад авторов

Н.Т. Ватутин: идея и разработка дизайна обзора, окончательное одобрение варианта статьи;

Е.В. Склинная: разработка дизайна обзора, редактирование статьи, сбор данных, проверка критически важного интеллектуального содержания;

В.В. Грибов: анализ публикаций по теме статьи, интерпретация данных, написание текста статьи, формулирование выводов.

Authors' contributions

N.T. Vatulint: review design development, final article approval;

E.V. Sklyannaya: review design, article editing, data collection, review of critical intellectual content;

V.V. Gribov: review of publications on the article's topic, data interpretation, article writing, and conclusions.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Т. Ватутин / N.T. Vatulint: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>

Е.В. Склинная / E.V. Sklyannaya: <https://orcid.org/0000-0002-0656-7097>

В.В. Грибов / V.V. Gribov: <https://orcid.org/0009-0001-2668-1102>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.