



ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

DOCTOR.RU

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

CARDIOMETABOLIC
MEDICINE

VOL. 23, No. 4 (2024)

GRINEVA, E.N.

For an interview with an associate
member of the Russian
Academy of Science, director
of the Institute of endocrinology
at the V.A. Almazov National
Medical Research Centre
see pages 4–6

**Гринёва
Елена
Николаевна**

Интервью с членом-
корреспондентом РАН,
директором Института
эндокринологии НМИЦ
им. В. А. Алмазова
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ТОМ 23, № 4 (2024)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру»

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных
изданий, в которых должны
быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук,
на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2022 — 0,529

Главный редактор выпуска «Доктор.Ру»
Том 23, № 4 (2024)

Аметов А.С., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Аметов А.С., д. м. н., профессор

Волкова А.Р., д. м. н.

Дора С.В., д. м. н.

Зазерская И.Е., д. м. н., профессор

Киселева Т.П., д. м. н.

Котова И.В., д. м. н.

Маркова Т.Н., д. м. н.

Мисникова И.В., д. м. н.

Рымар О.Д., д. м. н.

Солнцева А.В., д. м. н., профессор

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор по развитию

Антониади Е.Г., eg.antoniadi@journaldoctor.ru

Директор журнала

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь

Васинович М.А., m.vasnovich@journaldoctor.ru

Литературный редактор

Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Дизайнер-верстальщик

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов журнала
ссылка обязательна

Контакты редакции

107589, г. Москва, ул. Красноярская, д. 17,

пом. XII, ком.1, оф.62.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: 000 «Центр содействия образованию
врачей и фармацевтов»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,
перерегистрировано Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи
и охраны культурного наследия
(ПИ № ФС77-84069 от 21 октября 2022 г.)

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность
цитат и библиографических данных ответственность
несут авторы

Полные тексты статей доступны на journaldoctor.ru
и в eLIBRARY.RU

Подписной индекс журнала в Объединенном
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:
на полугодие — 18413; на год — 80366.
Цена свободная

Дата выхода в свет: 28.06.2024

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603000, г. Нижний Новгород,

ул. Максима Горького, д. 43.

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 15 000 адр.

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 23, № 4 (2024)

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 Член-корреспондент РАН Гринёва Е.Н.: «...эндокринология является частью и в определенной степени лежит в основе любой другой специальности»

ОБЗОРЫ

- 7–14 **Двойной диабет: вызов современности**
Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Гаджиев В.Р.
- 15–19 **Роль субклинического гипотиреоза в патогенезе и течении хронической сердечной недостаточности**
Миккульский А.С., Кутелев Г.Г., Шуленин К.С., Сальников М.В.
- 20–26 **Оментин-1 и ишемическая болезнь сердца**
Колодина Д.А., Драганова А.С., Беляева О.Д., Беркович О.А.
- 27–31 **Современные представления об ассоциации неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистой патологии**
Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Цуканов В.В.
- 32–37 **Предиабет: современные подходы к диагностике и лечению**
Дора С.В., Волкова А.Р.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 38–44 **Уровень глюкозы, ассоциированный с возникновением новых случаев сахарного диабета 2 типа у мужчин и женщин 45–69 лет в Новосибирске**
Мустафина С.В., Щербакова Л.В., Алфёрова В.И., Могильная В.А., Малютин С.К., Рымар О.Д.
- 45–53 **Активность теломеразы, гиперлипидемия и особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом**
Петрова Е.Б., Шишко О.Н., Огурцова С.Э., Попель О.Н., Митьковская Н.П.
- 54–59 **Влияние дулаглутида на метаболическую адаптацию у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением**
Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С., Короткова Т.Н.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 60–66 **GSK-MODY у молодых мужчин: значение поведенческих и кардиометаболических факторов риска в развитии осложнений**
Рымар О.Д., Галенок Р.Б., Иванощук Д.Е., Долинская Ю.А., Дудина М.В., Каширина А.П., Овсянникова А.К., Мельникова П.М., Смолеусова В.Г., Шахтштейндер Е.В.
- 67–72 **Перелом шейки бедра у молодой пациентки как манифестация первичного гиперпаратиреоза**
Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Калинин Б.М., Шевякова Т.В., Евсиков А.И., Бедина А.В., Венгерова Э.Н., Баирова В.Э.
- 73–78 **Влияние бариатрических операций на овариальный резерв у пациенток с ожирением и первичным бесплодием**
Дора С.В., Швец З.В., Семикова Г.В., Азизова К.В., Волкова А.Р., Халимов Ю.Ш.

Doctor.Ru

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 23, No. 4 (2024)

CARDIOMETABOLIC MEDICINE

CONTENTS

INTERVIEW

- 4–6 **Associate member of the Russian Academy of Science E.N. Grineva:** "...endocrinology is a part of, and to some extent underlies, any other area of expertise"

REVIEWS

- 7–14 **Double Diabetes: Modern Challenge**
A.S. Ametov, E.Yu. Pashkova, V.R. Gadzhiev
- 15–19 **The Role of Subclinical Hypothyroidism in the Pathogenesis and Course of Chronic Heart Failure**
A.S. Mikulsky, G.G. Kutelev, K.S. Shulenin, M.V. Salnikov
- 20–26 **Omentin-1 and Coronary Heart Disease**
D.A. Kolodina, A.S. Draganova, O.D. Belyaeva, O.A. Berkovich
- 27–31 **Modern Views about the Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Pathology**
Yu.L. Tonkikh, A.V. Vasyutin, V.V. Tsukanov
- 32–37 **Prediabetes: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment**
S.V. Dora, A.R. Volkova

ORIGINAL PAPERS

- 38–44 **Glucose Levels Associated with the Occurrence of New Cases of Type 2 Diabetes Mellitus in Men and Women Aged 45–69 Years in Novosibirsk**
S.V. Mustafina, L.V. Shcherbakova, V.I. Alferova, V.A. Mogilnaya, S.K. Malyutina, O.D. Rymar
- 45–53 **Telomerase Activity, Hyperlipidemia and Features of Atherosclerotic Lesions of the Brachiocephal Arteries in Asymptomatic Patients of Working Age with Subclinical Hypothyroidism**
E.B. Petrova, O.N. Shishko, S.E. Ogurtsova, A.N. Popel, N.P. Mitkovskaya
- 54–59 **The Effect of Dulaglutide on Metabolic Adaptation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity**
D.G. Gusenbekova, A.S. Ametov, T.N. Korotkova

CLINICAL EXPERIENCE

- 60–66 **GCK-MODY in Young Men: the Role of Behavioral and Cardiometabolic Risk Factors in the Development of Complications**
O.D. Rymar, R.B. Galenok, D.E. Ivanoshchuk, Yu.A. Dolinskaya, M.V. Dudina, A.P. Kashirina, A.K. Ovsyannikova, P.M. Melnikova, V.G. Smoleusova, E.V. Shakhtshneider
- 67–72 **A Hip Fracture in a Young Patient as a Manifestation of Primary Hyperparathyroidism**
A.S. Ametov, E.Yu. Pashkova, B.M. Kalinsky, T.V. Shevyakova, A.I. Evsikov, A.V. Bedina, E.N. Vengerova, V.E. Bairova
- 73–78 **The Effect of Bariatric Surgery on Ovarian Reserve in Obese Patients with Primary Infertility**
S.V. Dora, Z.V. Shvets, G.V. Semikova, K.V. Azizova, A.R. Volkova, Yu.Sh. Khalimov

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

2-year impact factor (2022): 0.529

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Vol. 23, No. 4 (2024)

Ametov, A.S., Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

Ametov, A.S., Professor, Doctor of Medical Sciences

Volkova, A.R., Doctor of Medical Sciences

Dora, S.V., Doctor of Medical Sciences

Zazerskaya, I.E., Professor, Doctor of Medical Sciences

Kiseleva, T.P., Doctor of Medical Sciences

Kotova, I.V., Doctor of Medical Sciences

Markova, T.N., Doctor of Medical Sciences

Misnikova, I.V., Doctor of Medical Sciences

Rymar, O.D., Doctor of Medical Sciences

Solntseva, A.V. Professor, Doctor of Medical Sciences

Editor-in-chief

Doctor.Ru

Krasnov, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Director of development

Antoniadi, E.G., eg.antonadi@journaldoctor.ru

Journal Director

Sergeeva, E.B., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Executive Editor

Vasinovich, M.A., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editor

Kurtik, E.G.

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Design and layout

Beleseva, E.A., e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover, page 4: © Doctor.Ru

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

off 62, r. 1, bld XXII, 17 st. Krasnoyarskaya, Moscow,

Russian Federation 107589

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: Center for the Educational Advancement of Physicians and Pharmacists, LLC

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-84069 issued October 21, 2022)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU

Subscription index of the journal in the United Catalogue "The Russian Press": 18413 (6-month subscription); 80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 28.06.2024

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 43 Maxim Gorky St.,

Nizhny Novgorod 603000

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 15,000 emails

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Архков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бохан Н.А., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Томск, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Геппе Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцевой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малыavin А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелев Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьников М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербakov П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербakova М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF DOCTOR.RU

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bokhan, N.A., Academician at the RAS, MD, Tomsk, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkulitin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia

Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduyrina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protzenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«...эндокринология является частью и в определенной степени лежит в основе любой другой специальности»



Гринёва Елена Николаевна — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии, заведующая кафедрой эндокринологии с клиникой факультета послевузовского и дополнительного образования ИМО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист эндокринолог по Северо-Западному федеральному округу.

Автор более 300 научных публикаций, в том числе 12 монографий и сборников статей, 7 патентов на изобретения. Под ее руководством защищены 3 докторские и 9 кандидатских диссертаций.

Член Российской ассоциации эндокринологов, Ассоциации эндокринологов г. Санкт-Петербурга, Европейской ассоциации нейроэндокринологов. Награждена нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».

"...endocrinology is a part of, and to some extent underlies, any other area of expertise"

An interview with **Elena Nikolaevna Grineva**, an associate member of the Russian Academy of Science, Dr. Med. Sci.; Director of the Institute of Endocrinology at V.A. Almazov National Medical Research Centre.

Elena Nikolaevna told us that she had dreamt of becoming a doctor since her childhood; and after graduation, she joined the research centre, which is now named after V.A. Almazov. She participated in creation of a new endocrinology service, so that not only patients with diabetes mellitus and thyroid gland disorders, but also a large group of patients with pituitary gland disorders, including hormonally active masses, adrenal diseases, neuroendocrine tumours, could be followed up by an endocrinologist.

During the interview, Professor described in detail the main studies, conducted by the six laboratories of the Institute of Endocrinology. Also, she explained how functional imaging helps in diagnosing neuroendocrine tumours and how theranostics was developing. The future of neuroendocrinology is peptide receptor radiotherapy. Special attention was paid to the possible use of cell technologies for the therapy of diabetes mellitus.

The interview is concluded with a story about the study of long-term endocrine effects of COVID-19. Many endocrine organs (pancreas and thyroid gland, pituitary gland, testicles, ovaries, suprarenal glands) express ACE2, via which coronavirus penetrates the cell. It can result in their direct or immune-mediated damage.

— **Уважаемая Елена Николаевна, как Вы пришли в профессию?**

— Я с детства мечтала быть врачом, но поступила в институт не сразу. На третьем курсе пришла на кафедру факультетской терапии. В то время там работали замечательные преподаватели, возглавлял кафедру Владимир Андреевич Алмазов — легенда российской кардиологии. Я занималась в научном кружке кафедры, изучала калликреин-кининовую систему у больных артериальной гипертензией, поступила в клиническую ординатуру.

После окончания ординатуры я выбрала эндокринологию, ведь она является частью и в определенной степени лежит в основе любой другой специальности.

Еще будучи старшим лаборантом, я начала изучать узловые образования щитовидной железы.

В 2006 году Евгений Владимирович Шляхто пригласил меня в Центр имени В.А. Алмазова для организации эндокринологической службы. Были созданы отделение эндокринологии и научно-исследовательская лаборатория (НИЛ) эндокринологии, которая впоследствии выросла в институт. В задачу эндокринологической службы входило оказание качественной помощи не только больным сахарным диабетом (СД), но и пациентам с заболеваниями гипофиза, надпочечников, щитовидной и околощитовидных желез, нейроэндокринными опухолями. Особое внимание уделялось беременным и планирующим беременность женщинам с эндокринными заболеваниями.

«Из недавних достижений можно назвать создание Web-приложения по предсказанию ответа на ту или иную терапию ожирения»

— **Расскажите, пожалуйста, об основных направлениях деятельности возглавляемого Вами Института эндокринологии.**

— В нашем Институте шесть НИЛ. Две лаборатории изучают СД: в одной занимаются вопросами диабета и его осложнений, в другой — хирургическим лечением метаболических нарушений, ожирения. У нас в этой области очень много интересных научных исследова-

ний. Среди них — разработки персонализированных подходов к лечению ожирения и СД 2 типа для снижения сердечно-сосудистых рисков. Из недавних достижений можно назвать создание Web-приложения по предсказанию ответа на ту или иную терапию ожирения.

В лабораториях клинической эндокринологии работают с заболеваниями околощитовидных желез. Проблема дефицита и недостаточности витамина D, а также связь дефицита этого нутриента с социально значимыми заболеваниями по-прежнему занимают сотрудников НИЛ. В период пандемии новой коронавирусной инфекции они изучали плейотропные эффекты витамина D и возможности его применения у больных COVID-19.

Интересное направление работы НИЛ — исследование нейро- и остеопротективных эффектов современных сахароснижающих препаратов. Оно имеет трансляционный характер: вначале эффекты препаратов испытываются на животных. Замечу, что мы не только изучаем существующие на рынке препараты, но и работаем над созданием новых.

«Случается, что от тяжести эндокринного синдрома зависит судьба пациента»

В НИЛ нейроэндокринологии исследуют заболевания гипофиза, а в последние несколько лет — нейроэндокринные опухоли, в основном те, которые сопровождаются эндокринными синдромами. Случается, что от тяжести эндокринного синдрома зависит судьба пациента. Наша задача — как можно раньше обнаружить эндокринный синдром, назначить соответствующее лечение, найти его первоисточник и обсудить с мультидисциплинарной командой (хирургом, онкологом, нейрохирургом, специалистом по лучевой медицине, морфологом, генетиком) наиболее оптимальный следующий шаг в лечении в зависимости от локализации первоисточника.

Сотрудниками НИЛ эндокринных заболеваний у беременных предложены референсные диапазоны уровней тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона у беременных.

В течение многих лет у нас ведутся разработки в области гестационного СД, в результате сотрудниками создано

интерактивное мобильное приложение для таких пациенток, которое позволяет формировать персональные рекомендации по питанию в реальном времени для предотвращения гипергликемии.

В НИЛ детской эндокринологии выполняются трансляционные исследования по нейроэндокринной регуляции полового развития и половой дифференцировки, включающие углубленное изучение ксисспептиновых механизмов активации/реактивации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Сотрудники этой лаборатории совместно со специалистами других подразделений Центра организовали уникальную мультидисциплинарную группу для помощи детям с врожденным гиперинсулинизмом.

— **На что необходимо обратить внимание, чтобы заподозрить именно нейроэндокринные опухоли?**

— Нейроэндокринные опухоли — очень большая группа новообразований с различной симптоматикой, которые могут быть обнаружены в любом месте нашего организма. Некоторые из них продуцируют гормоны, поэтому связанные с ними клинические синдромы позволяют заподозрить наличие той или иной опухоли. Другие могут проявляться, например, желудочно-кишечными или бронхообструктивными симптомами — об этом надо помнить гастроэнтерологам и пульмонологам. Симптоматика больших по размеру опухолей бывает непосредственно связана с их массой. Наконец, нейроэндокринные опухоли могут быть обнаружены случайно при выполнении какой-либо визуализации.

— **Какие разработки в области нейроэндокринологии ведутся? И какие из них кажутся Вам наиболее перспективными?**

— Основной способ выявления нейроэндокринных опухолей — функциональная визуализация. Метод основан на том, что подавляющее большинство нейроэндокринных опухолей экспрессируют соматостатиновые рецепторы (ССР), преимущественно 2 типа (ССР2), с которыми способны связываться аналоги ССР. Для визуализации ССР (а следовательно, опухоли) используют совмещенную позитронно-эмиссионную томографию и рентгеновскую компьютерную томографию с DOTA-конъюгированными лигандами к ССР, меченными радиоизотопом ^{68}Ga : ^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE.

Поиск новых способов функциональной визуализации, а также подходов, объединяющих диагностику и лечение нейроэндокринных опухолей, является наиболее перспективным направлением. Так, с помощью ^{68}Ga можно обнаружить опухоль, а заменив его на ^{177}Lu , — уничтожить. Для диагностики нейроэндокринных опухолей в последние годы разрабатываются также антагонисты ССР2, у которых степень связывания с рецепторами значительно выше, чем у агонистов, что позволяет находить опухоли с более низкой экспрессией ССР2.

«Поиск новых способов функциональной визуализации, а также подходов, объединяющих диагностику и лечение нейроэндокринных опухолей, является наиболее перспективным направлением»

В течение многих лет мы занимаемся диагностикой и терапией амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. К нам поступают пациенты с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, у которых развившийся вследствие приема амиодарона тиреотоксикоз существенно ухудшает прогноз. Нами разработаны протоколы лечения этих больных, в том числе подготовки к тиреоидэктомии.

— Можно ли использовать искусственный интеллект для построения прогностических моделей того, что будет происходить с опухолью?

— Таких прогностических моделей в эндокринологии немало, и они помогают врачу диагностировать эндокринные расстройства с более высокой точностью, избегать ненужных исследований. Однако окончательное решение всегда принимает врач.

— Есть ли особенности структуры эндокринных заболеваний в Северо-Западном федеральном округе?

— Особых отличий нет. Общая тенденция такая же, как в стране в целом, — увеличение числа пациентов с СД, ожирением. Появилось новое понятие —

предиабет. Вести пациентов с предиабетом должны терапевты и врачи общей практики. Выявление этого заболевания и активное вмешательство (изменение образа жизни, лечение) являются важными медицинскими и социальными задачами, поскольку позволяют существенно сократить число сердечно-сосудистых заболеваний и увеличить продолжительность жизни.

Среди заболеваний щитовидной железы чаще всего встречаются узловые образования. Некоторые из них (хотя и немногие) могут оказаться злокачественными, в этом их основная опасность. Хотя существуют довольно четкие ультразвуковые и цитологические признаки злокачественных (или с подозрением на злокачественность) узлов, число операций, выполняемых с диагностической целью, остается высоким. Наверное, именно в этой области должен помочь искусственный интеллект.

«... интерес исследователей сосредоточен на создании препаратов на основе тиреоидных гормонов (тиромиметиков) ...»

— Гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции гомеостаза. Насколько широко используются препараты на их основе в клинической кардиологии?

— Известно, что тиреоидные гормоны способны оказывать положительное влияние на метаболизм липидов путем связывания с рецептором в печени (TR β 1). Поэтому интерес исследователей сосредоточен на создании препаратов на основе тиреоидных гормонов (тиромиметиков), которые избирательно связываются именно с рецептором в печени и могут быть использованы для лечения гиперхолестеринемии и неалкогольной жировой болезни печени.

— На что необходимо обратить внимание при подготовке и обсуждении изменений в клинических рекомендациях по гиперпролактинемии?

— Гиперпролактинемия — очень распространенная проблема. Причин повышения уровня пролактина много,

одна из которых — стресс. Поэтому при небольшом повышении уровня пролактина не стоит сразу назначать лечение или выполнять МРТ гипофиза, не исключив этот фактор.

— Как влияет SARS-CoV-2 на эндокринную систему?

— Многие эндокринные органы (поджелудочная и щитовидная железа, гипофиз, яички, яичники, надпочечники) экспрессируют ACE2, через который коронавирус проникает в клетку. В результате возможно прямое или иммуноопосредованное их повреждение. Описаны также случаи развития СД. Другая возможная ситуация: наличие у пациента скрытого, не диагностированного ранее СД, манифестации которого способствовал COVID-19 или глюкокортикоидная терапия, которую получал больной.

Действуя на гипофиз, COVID-19 может приводить к поражению его клеток и к недостаточной продукции гипофизарных гормонов (описана, например, надпочечниковая недостаточность).

Влияет новая коронавирусная инфекция и на щитовидную железу — были случаи развития болезни Грейвса, хронического аутоиммунного и, чаще, подострого тиреоидита.

— Сейчас наблюдается прорыв в разработке отечественных препаратов для профилактики и лечения СД. Будут ли использоваться в ближайшее время клеточные технологии для его терапии?

— Эффективным средством для лечения СД 2 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями считаются агонисты глюкагоноподобного пептида 1. Российские компании производят препараты этой группы, что позволяет нашим пациентам с СД получать самую современную терапию.

Клеточные технологии уже используются. Так в 2023 году FDA одобрило донислел — препарат, полученный из β -клеток поджелудочной железы доноров, для лечения пациентов с лабильным течением СД 1 типа (используется вместе с иммуносупрессивной терапией). Кстати, попытки использовать культуру β -клеток поджелудочной железы в России предпринимались и ранее.

Специально для *Доктор.Ру*
Васинович М.А.

Двойной диабет: вызов современности

А.С. Аметов^{1,2}, Е.Ю. Пашкова^{1,2} ✉, В.Р. Гаджиев¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Описать основные положения концепции двойного диабета, проблемы диагностики и терапии данного состояния, а также потенциальные возможности их решения.

Основные положения. В современной популяции пациентов с сахарным диабетом 1 типа отмечается тревожащее увеличение распространенности ожирения, метаболического синдрома и повышенной инсулинорезистентности, характерных для сахарного диабета 2 типа. Подобное сочетание получило название двойного диабета. Данные пациенты отличаются худшими показателями гликемического контроля, микро- и макрососудистых осложнений и смертности. Диагностика двойного диабета затруднена в связи с отсутствием четких диагностических критериев. Наиболее перспективным и надежным маркером двойного диабета может считаться расчетная скорость утилизации глюкозы, связанная с сердечно-сосудистыми осложнениями и смертностью. Остро стоит вопрос о возможности назначения таким пациентам других сахароснижающих препаратов в дополнение к инсулинотерапии, так как проведенные к настоящему времени исследования имеют противоречивые результаты.

Заключение. Концепция двойного диабета отражает современное состояние проблем, с которыми сталкиваются пациенты с сахарным диабетом 1 типа и врачи-эндокринологи, а также создает возможности для дальнейших исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, двойной диабет, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, расчетная скорость утилизации глюкозы.

Для цитирования: Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Гаджиев В.Р. Двойной диабет: вызов современности. Доктор.Ру. 2024;23(4):7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-7-14

Double Diabetes: Modern Challenge

A.S. Ametov^{1,2}, E.Yu. Pashkova^{1,2} ✉, V.R. Gadzhiev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

² Botkin Hospital; 5 2nd Botkinsky pr-d, Moscow, Russian Federation 125284

ABSTRACT

Aim. To describe the main aspects of the double diabetes concept, the challenges of diagnosing and treating this condition, as well as potential solutions to these challenges.

Key points. Our contemporary cohort of patients with type 1 diabetes mellitus shows a concerning increase in the prevalence of obesity, metabolic syndrome, and insulin resistance — characteristics that are traditionally associated with type 2 diabetes. This combination of factors has been termed double diabetes. These patients demonstrate poorer glycemic control and have an increased risk of microvascular and macrovascular complications, as well as mortality. The diagnosis of double diabetes poses a significant challenge due to the lack of well-defined diagnostic criteria. However, the estimated glucose disposal rate has emerged as a promising and reliable indicator, demonstrating a correlation with cardiovascular complications and mortality in these patients. A pressing issue revolves around the possibility of incorporating additional glucose-lowering medications in conjunction with insulin therapy for these individuals. Current researches provide controversial results.

Conclusion. The concept of double diabetes highlights the contemporary challenges facing type 1 diabetic patients and endocrinologists while also revealing new opportunities for future research aimed at improving outcomes for these individuals.

Keywords: type 1 diabetes, type 2 diabetes, double diabetes, obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, estimated glucose disposal rate.

For citation: Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Gadzhiev V.R. Double diabetes: modern challenge. Doctor.Ru. 2024;23(4):7–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-7-14

Идеальная классификация сахарного диабета (СД), по мнению Всемирной организации здравоохранения, должна отвечать на вопросы о терапии, этиопатогенезе и эпидемиологии заболевания [1]. К сожалению, имеющиеся на данный момент знания о СД не позволяют ответить на все вопросы, в связи с чем акцент в современной классификации сделан на подходе к терапии. Самыми распространенными формами СД являются СД 1 и 2 типов (СД1 и СД2).

СД1 — нарушение углеводного обмена, обусловленное аутоиммунной деструкцией β -клеток поджелудочной железы, приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности.

СД2 — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью (ИР) и относи-

тельной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с ИР или без нее.

В клинической практике тип диабета определяют в первую очередь на основании сопутствующих признаков: возраст дебюта заболевания, наличия ожирения или кетоацидоза и др. В оценке сохранности секреции инсулина или наличия ИР зачастую необходимости просто нет. И именно от типа СД зависит подход к медикаментозной терапии.

Из-за того, что у СД1 и СД2 разные патогенез, фенотипические особенности и возраст дебюта, исторически сложилось, что указанные недуги считаются взаимоисключающими, и пациенты с СД1 и СД2 рассматриваются как две независимые когорты. Однако это не так. Наличие СД1 не исключает

✉ Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — E-mail: parlodel@mail.ru

возможности развития у больного ИР, метаболического синдрома (МС) и ожирения, свойственных СД2. В течение последних десятилетий отмечается рост числа подобных пациентов, что вызывает вопрос о возможности добавления к инсулинотерапии сахароснижающих препаратов из других групп. Проблемам данной когорты пациентов и посвящен наш литературный обзор.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

В 1991 году опубликовано наблюдение, согласно которому пациенты с СД1 с отягощенной по СД2 наследственностью отличались избыточной массой тела, реже достигали целевых показателей контроля гликемии и нуждались в более высоких дозах инсулина [2]. Сделано предположение, что, если бы подобные больные не страдали СД1, у них был бы установлен диагноз СД2. Такое сочетание СД1 и СД2 названо двойным диабетом (ДД). В дальнейшем *post hoc* анализы субгруппы пациентов с СД1, состоявших в кровном родстве с больными СД2, дали противоречивые результаты в отношении указанных выше параметров и рисков осложнений СД (табл. 1).

Таким образом, хотя наличие родственников с СД2 — фактор риска ожирения и худших метаболических показателей, оно не является предиктором неблагоприятного прогноза у больных СД1. Стоит также учитывать, что СД2 в роду лишь предрасполагает, но не гарантирует развитие данного заболевания у потомков. При изучении проблемы ДД это потребовало определения иных диагностических критериев, более свойственных пациентам с СД2.

ОЖИРЕНИЕ И ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА

В последние десятилетия наблюдается изменение фенотипа пациентов с СД1 в сторону увеличения массы тела. По данным Питтсбургского исследования осложнений СД, в период с 1986 по 2007 г. доля больных с избыточной массой тела (индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², но менее 30 кг/м²) возросла с 26,6 до 47%, а доля пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) — от 3,4 до 22,7% соответственно [3]. По более современным эпидемиологическим данным, эти показате-

ли в США составляют 34 и 28% соответственно [4]. Схожие результаты наблюдаются и в других странах [5–8] (рис. 1).

Великий вклад в лечение СД1 осуществили авторы исследования по контролю СД и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) и его продолжения в виде исследования эпидемиологии вмешательств и осложнений диабета (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC). Они продемонстрировали преимущество интенсивной инсулинотерапии и важность гликемического контроля при СД. Но необходимо отметить, что изначальные критерии отбора пациентов предполагали отсутствие ожирения, гипертонии, дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим изученная авторами когорта больных не полностью соответствует современной популяции пациентов с СД1. Однако данное обстоятельство позволило оценить влияние прибавки массы тела на метаболические параметры и исходы.

При анализе подгрупп из исследования DCCT-EDIC пациенты из группы интенсивного контроля были разделены на квартили на основе увеличения массы тела: пациенты из квартиля 4 (чей ИМТ увеличился с 24 до 31 кг/м²) имели более высокие артериальное давление и уровни холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина В

Рис. 1. Распространенность в разных странах избыточной массы тела и ожирения у больных сахарным диабетом 1 типа, %

Fig. 1. The incidence of overweight and obesity in type 1 diabetes mellitus patients in different countries, %

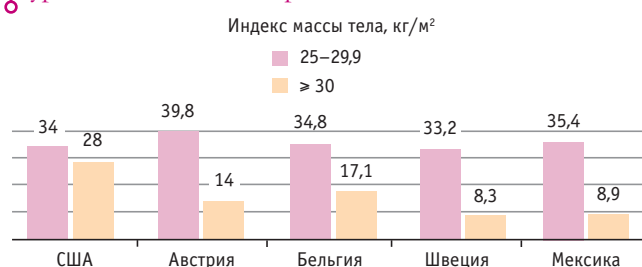


Таблица 1. Влияние отягощенной по сахарному диабету 2 типа (СД2) наследственности на течение сахарного диабета 1 типа

Table 1. The impact of the family history of type 2 diabetes mellitus on the course of type 1 diabetes mellitus

Исследование	Результаты сравнений
FinnDiane [9]	Более высокие показатели индекса массы тела, гликированного гемоглобина, потребности в инсулине в группе с СД2 в роду
DCCT-EDIC [10]	Пациенты из группы интенсивного лечения с СД2 в роду отличались бóльшими прибавкой массы и потребностью в инсулине и более высокими уровнями холестерина, липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина В
EURODIAB [11]	У женщин с СД2 в роду выше риск развития альбуминурии
Pittsburg EDC [12]	Не выявлена связь между наличием СД2 в роду и развитием сердечно-сосудистых заболеваний

Примечание: FinDiane (Finnish Diabetic Nephropathy Study) — Финское исследование диабетической нефропатии; DCCT-EDIC (Diabetes Control and Complications Trial и Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) — Исследование по контролю сахарного диабета и его осложнений и по эпидемиологии вмешательств и осложнений при диабете; EURODIAB — Европейское исследование осложнений сахарного диабета 1 типа; Pittsburg EDC (Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications) — Питтсбургское исследование осложнений сахарного диабета.

Note. FinDiane — Finnish Diabetic Nephropathy Study; DCCT-EDIC — A study of the management of diabetes mellitus and its complications as well as of the diabetes mellitus epidemiology and complications; EURODIAB — a European study of type 1 diabetes mellitus complications; Pittsburg EDC — Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications.

и бóльшую потребность в инсулине, чем участники из других квартилей. Аналогичная картина наблюдалась в квартилях увеличения массы тела у пациентов на фоне обычного контроля гликемии. Отмечено также, что в группе наибольшей прибавки массы тела чаще развивались сердечно-сосудистые заболевания [13].

Проведенное в Швеции крупное ретроспективное исследование, включившее более 26 тыс. пациентов с СД1 (средний период наблюдения — 10,9 года), продемонстрировало связь между ИМТ и исходами заболевания. ИМТ > 25 кг/м² был связан с незначительным увеличением риска смерти и серьезных нежелательных сердечно-сосудистых исходов. При этом у мужчин ассоциация ИМТ и неблагоприятных исходов была сильнее, чем у женщин [6]. Есть данные о неблагоприятном влиянии ожирения и на риск микрососудистых осложнений [14].

Таким образом, избыточную массу тела и ожирение можно рассматривать в качестве маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов с СД1.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Распространенность МС в человеческой популяции составляет 20–30% [15, 16]. При этом среди пациентов с СД2 этот показатель достигает 80%, в связи с чем наличие МС у больного СД1 может считаться хорошим маркером для выявления ДД. Более того, есть четкая взаимосвязь между МС и увеличением количества осложнений и смертности у лиц с СД1 [17–19].

Поскольку существует несколько диагностических критериев МС, оценку его распространенности определяет выбранный критерий (табл. 2). В зависимости от использованного критерия частота МС среди пациентов с СД1 сильно варьирует — от 3,2 до 57,1%, а по результатам метаанализа исследований на данную тему, соответствует таковой в общей популяции [20].

Однако к этим данным стоит относиться с долей скептицизма. Ныне существующие критерии имеют ограничения в отношении пациентов с СД1 — критерий гипергликемии у них присутствует автоматически, что может привести к завышению показателей распространенности. Еще 1998 году Всемирная организация здравоохранения впервые обозначила свои критерии МС и заявила о необходимости международного согласования критериев ИР и гиперинсулинемии. В последующем эти показатели были упрощены до повышенного уровня глюкозы натощак, что не отражает ИР у пациентов с СД1. Таким образом, для пациентов с СД1 было бы целесообразнее заметить критерий гипергликемии на определение ИР.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

«Золотым стандартом» оценки резистентности к инсулину является эугликемический гиперинсулинемический клэмп. Определенная данным методом ИР ассоциирована с повышенным риском развития микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД1 [21, 22]. Однако это инвазивная

Таблица 2. Критерии диагностики метаболического синдрома

Table 2. Diagnostic criteria of metabolic syndrome

Критерий	Всемирная организация здравоохранения (гипергликемия + 2 иных компонента)	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (3 из 5 компонентов)	International Diabetes Federation (абдоминальное ожирение + 2 иных компонента)	Joint Interim Statement (3 из 5 компонентов)
Гипергликемия	Сахарный диабет (СД), или нарушение толерантности к глюкозе, или инсулино-резистентность	Гликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л	Гликемия натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или СД	Гликемия натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или СД
Абдоминальное ожирение	Индекс массы тела > 30 кг/м ² или окружность талии (ОТ)/окружность бедер $> 0,9$ у мужчин, $> 0,85$ у женщин	ОТ ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин	ОТ > 94 см у мужчин, > 80 см у женщин	ОТ ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин
Гипертоническая болезнь, артериальное давление, мм рт. ст.	$\geq 140/90$	$\geq 130/85$	$\geq 130/85^*$	$\geq 130/85^*$
Дислипидемия	Уровни триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л или липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $< 0,9$ ммоль/л у мужчин, $< 1,0$ ммоль/л у женщин	Уровни ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л* или ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин*, $< 1,3$ ммоль/л у женщин*	Уровни ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л* или ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин*, $< 1,3$ ммоль/л у женщин*	Уровни ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л или ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин*, $< 1,3$ ммоль/л у женщин*
Микроальбуминурия	Суточная экскреция альбумина < 30 мг/сут или альбумин/креатинин мочи > 30 мг/г	—	—	—

* Или медикаментозная коррекция.

* Or drug correction.

процедура, выполнение которой требует специальных условий, что делает ее недоступной для рутинного использования.

Индексы ИР, опирающиеся на уровни глюкозы и инсулина натощак (НОМА-IR, Caro или Matsuda), неприменимы у пациентов с СД1. Для решения указанной проблемы разработаны математические модели для не прямой оценки ИР у больных с СД1 на основании легкодоступных данных о пациентах [23–26].

Среди существующих моделей наиболее хорошо валидированной является модель определения расчетной скорости утилизации глюкозы (рСУГ, мг/кг/мин). Изначальная формула рСУГ основана на отношении окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ), однако также предложены формулы с применением лишь ОТ (см) и ИМТ (кг/м²). В расчете задействованы наличие гипертонической болезни (ГБ, 1 при наличии, 0 при отсутствии) и компенсация углеводного обмена на основании уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}, %) [23, 27]:

$$\begin{aligned} \text{рСУГ}_{\text{ОТ/ОБ}} &= 24,31 - 12,22 \times \text{ОТ/ОБ} - 3,29 \times \text{ГБ} - 0,57 \times \text{HbA}_{1c} \\ \text{рСУГ}_{\text{ОТ}} &= 21,16 - 0,09 \times \text{ОТ} - 3,41 \times \text{ГБ} - 0,55 \times \text{HbA}_{1c} \\ \text{рСУГ}_{\text{ИМТ}} &= 19,02 - 0,22 \times \text{ИМТ} - 3,26 \times \text{ГБ} - 0,61 \times \text{HbA}_{1c} \end{aligned}$$

Таким образом, рСУГ включает в себя параметры МС, за изменением показателя можно следить в динамике, что делает его более удобным для применения в клинической практике.

Кроме того, при сравнении суррогатных способов оценки ИР рСУГ оказалась наиболее чувствительной и специфичной для выявления МС у пациентов с СД1 [28]. Данная модель неоднократно использовалась в ряде исследований, она показала четкую взаимосвязь снижения рСУГ с наличием МС, смертностью, риском развития макро- и микрососудистых осложнений СД1 [27, 29–34].

В 2018 году опубликованы результаты крупнейшего исследования с применением рСУГ [27]. Оно включало 17 тыс. пациентов с СД1 из шведского национального регистра СД, которых разбили на четыре группы по рСУГ_{от} (до 4, от 4

до 5,99, от 6 до 7,99, 8 и более), средняя длительность наблюдения за пациентами составила 7,1 года. По мере снижения рСУГ отмечалось увеличение частоты ишемической болезни сердца, инфарктов, инсультов, а также сердечно-сосудистой и общей смертности (рис. 2). Общая смертность среди пациентов с рСУГ_{от} ≥ 8 не отличалась от таковой у всего населения.

Данный показатель можно применять у пациентов с СД1 не только в качестве самостоятельного маркера наличия МС или ДД, но и для оценки прогноза заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ДВОЙНОГО ДИАБЕТА

Несомненно, инсулинотерапия является основой при СД1. Однако в контексте ДД как сочетания СД1 и СД2 встает вопрос о возможности добавления к инсулинотерапии других групп сахароснижающих препаратов, оказывающих благоприятное влияние на массу тела и сердечно-сосудистые риски. К сожалению, сейчас нет клинических исследований, изучающих непосредственно пациентов с ДД. Однако есть данные о назначении этих препаратов больным СД1 с целью улучшения контроля гликемии и снижения рисков развития осложнений.

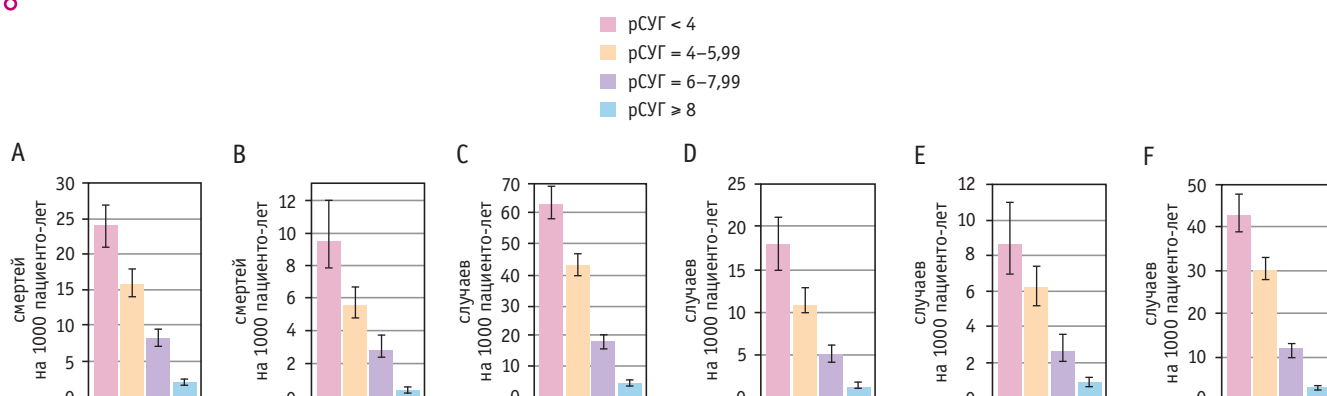
МЕТФОРМИН

Крупнейшее исследование влияния метформина на сердечно-сосудистые риски у пациентов с СД1 — REMOVAL (Reducing with metformin vascular adverse lesions in type 1 diabetes), в которое включались лица с СД1 и дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска [35]. По итогам трехлетнего наблюдения в группе метформина отмечено снижение уровня ЛПНП, расчетной скорости клубочковой фильтрации, массы тела. Концентрация HbA_{1c} в первые 3 месяца также уменьшилась, однако к моменту окончания наблюдения показатель вернулся на прежний уровень.

Метаанализ, обобщающий данные восьми плацебо-контролируемых исследований по применению метформина при СД1, продемонстрировал снижение массы тела, суточной

Рис. 2. Частота неблагоприятных исходов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от расчетной скорости утилизации глюкозы (рСУГ). А — общая смертность; В — сердечно-сосудистая смертность; С — частота серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (включает смерти от сердечно-сосудистых причин, несмертельные инфаркты миокарда, несмертельные инсульты и развитие ишемической болезни сердца); D — частота инфарктов миокарда; E — частота инсультов; F — частота развития ишемической болезни сердца. Адаптированные данные из работы [27]

Fig. 2. The rate of poor outcomes in type 1 diabetes mellitus patients depending on the estimated glucose utilization rate. A: total mortality; B: cardiovascular mortality; C: rate of serious cardiovascular adverse events (except cardiovascular-related deaths, non-fatal myocardial infarctions, non-fatal strokes and ischemic heart disease); D: incidence of myocardial infarctions; E: incidence of strokes; F: incidence of ischemic heart disease. Adapted from [27]



потребности в инсулине и уровня холестерина ЛПНП в группе метформина [36]. Но значимой разницы между группами метформина и плацебо по уровням HbA_{1c}, гликемии натощак и триглицеридов не было. В другом метаанализе не обнаружено существенное воздействие метформина на массу тела [37].

Таким образом, метформин можно рассматривать как потенциальное средство коррекции ряда факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, но противоречивость имеющихся данных свидетельствует о необходимости дальнейших исследований.

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА

Этот класс препаратов известен не только своими сахароснижающими свойствами, но и кардио- и нефропротективными эффектами, что делает их особенно полезными для пациентов с ДД. Обзоры рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с применением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) у пациентов с СД1 в комбинации с инсулинотерапией продемонстрировали снижение уровня HbA_{1c}, массы тела, потребности в инсулине (табл. 3) [38, 39].

Таблица 3. Результаты клинических исследований применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (адаптировано из [39])

Table 3. Results of clinical trials of the use of sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors in type 1 diabetes mellitus patients (adapted from [39])

Исследование, препарат	Число больных	Длительность, недели	Доза, мг	Изменение уровня гликированного гемоглобина vs плацебо, %	Изменение массы тела vs плацебо, кг	Частота диабетического кетоацидоза, %
EASE-2, эмпаглифлозин	730	52	10	–0,39	–3,2	4,3*
			25	–0,45	–3,6	3,3*
			Плацебо	–	–	1,2
EASE-3, эмпаглифлозин	975	26	2,5	–0,28	–1,8	0,8
			10	–0,45	–3,0	4,3*
			25	–0,52	–3,4	3,3*
			Плацебо	–	–	1,2
inTANDEM1, сотаглифлозин	793	52	200	–0,25	–3,14	3,4
			400	–0,31	–4,32	4,2
			Плацебо	–	–	0,4
inTANDEM2, сотаглифлозин	782	52	200	–0,37	–2,18	2,3
			400	–0,35	–2,92	3,4
			Плацебо	–	–	0
inTANDEM3, сотаглифлозин	1402	24	400	–0,46	–2,98	3,0
			Плацебо	–	–	0,6
DEPICT-1, дапаглифлозин	833	52	5	–0,33	–2,56	4,0
			10	–0,36	–3,90	3,4
			Плацебо	–	–	1,9
DEPICT-2, дапаглифлозин	815	24	5	–0,37	–3,21	2,6
			10	–0,42	–3,74	2,2
			Плацебо	–	–	0
DEPICT-1 и 2 [40], дапаглифлозин, пациенты с индексом массы тела ≥ 27 кг/м ²	575	52	5	–0,34	–3,55	1,7
			Плацебо	–	–	1,0

Примечания.

1. EASE2 (Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy) — эмпаглифлозин в качестве дополнения к инсулинотерапии; inTANDEM — исследование эффективности сотаглифлозина в качестве дополнения к инсулинотерапии; DEPICT1 (Dapagliflozin Evaluation in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes) — применение дапаглифлозина у пациентов, не достигающих адекватного контроля сахарного диабета 1 типа.
2. Звездочкой отмечены объединенные данные EASE2 и EASE3.

Notes.

1. EASE2 — Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy; inTANDEM — study of Dapagliflozin efficacy as an adjunct to insulin therapy; DEPICT1 — Dapagliflozin Evaluation in Patients with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes.
2. Pooled EASE2 and EASE3 data are marked with an asterisk.

Но риск диабетического кетоацидоза (ДКА) возрастал в 5,8 раза, в связи с чем указанные препараты противопоказаны больным СД1.

В рамках исследований DEPICT-1 и DEPICT-2 проведен анализ подгруппы пациентов с ИМТ ≥ 27 кг/м² [40]. Риск развития кетоацидоза в этой группе на фоне приема 5 мг дапаглифлозина был значительно ниже, чем в общей группе. В исследовании EASE-3 применение эмпаглифлозина в дозе 2,5 мг не приводило к увеличению риска кетоацидоза в сравнении с таковым в группе плацебо, хотя метаболические эффекты тоже были ниже [41]. Эти данные свидетельствуют в пользу потенциальной возможности назначения иНГЛТ-2. Однако требуется проведение исследований для более тщательного анализа профиля безопасности иНГЛТ-2 у пациентов с ДД.

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1

Данные препараты обладают инкретиновой активностью и стимулируют секрецию инсулина, из-за чего, на первый взгляд, назначение их пациентам с СД1 может показаться необоснованным. Однако их благоприятное влияние на массу тела и сердечно-сосудистые исходы представляет интерес в контексте концепции ДД.

Систематический обзор, посвященный воздействию агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) на течение СД1, объединивший 24 исследования (3377 пациентов), продемонстрировал существенное снижение уровня HbA_{1c} ($-0,09\%$ /мг), ИМТ ($-2,2$ кг/м²) и суточной потребности в инсулине ($-4,32$ МЕ/мг) на фоне применения лираглутида (рис. 3) [42]. Более высокие дозы лираглутида напрямую связаны с более выраженным снижением массы тела, но и с большей частотой тошноты и кетоза (включая ДКА, хотя его риск все же значительно ниже, чем при комбинации с иНГЛТ-2).

Предполагается, что кетоз при применении арГПП-1 связан с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, такими как тошнота и рвота, или с уменьшением доз инсулина, или развивается на фоне снижения потребления пищи [43]. На риск гипогликемии лираглутид существенного влияния не оказывал. Исследований, посвященных другим арГПП-1, очень мало, и во всех участвовало значительно меньше пациентов.

Недавно в США был проведен ретроспективный анализ применения иНГЛТ-2 и арГПП-1 у пациентов с СД1 в реальной клинической практике. В исследование вошли 992 человека, не менее 6 месяцев получавшие иНГЛТ-2, и 1822 боль-

ных, получавших арГПП-1 [44]. В группах проанализированы эффективность, безопасность и сердечно-почечные исходы через 5 лет после начала терапии данными препаратами.

В обеих группах уровень HbA_{1c} уменьшился ($-0,2$ и $-0,5\%$ соответственно). У больных, принимавших иНГЛТ-2, был меньше риск хронической болезни почек, сердечной недостаточности и госпитализации по любым причинам, но выше риск ДКА, чем у принимавших арГПП-1. Кроме того, интерес представляет влияние на массу тела: в группе арГПП-1 масса тела уменьшилась на 2,7% в течение 3 лет, но возвратилась к исходным значениям к пятому году наблюдения. В группе иНГЛТ-2 к концу наблюдения значимые изменения в массе тела также отсутствовали.

К этим результатам стоит относиться с определенной долей скепсиса, так как не учитывались дозы препаратов, и у исследователей не было возможности отследить среднюю продолжительность приема каждого препарата, хотя при этом более 50% пациентов каждой когорты все еще получали терапию иНГЛТ-2 или арГПП-1 через 3 года после назначения.

ДРУГИЕ САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Препараты сульфонилмочевины не представляют интерес при терапии СД1 из-за механизма их действия. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 не оказывали влияние ни на уровень HbA_{1c}, ни на массу тела, так что их применение при ДД не выглядит многообещающим [45–47]. Нельзя обойти стороной и то, что все упомянутые выше препараты не зарегистрированы в России для лечения СД1 или противопоказаны таким пациентам. Начинают привлекать внимание другие препараты, благоприятно воздействующие на метаболические параметры больных СД.

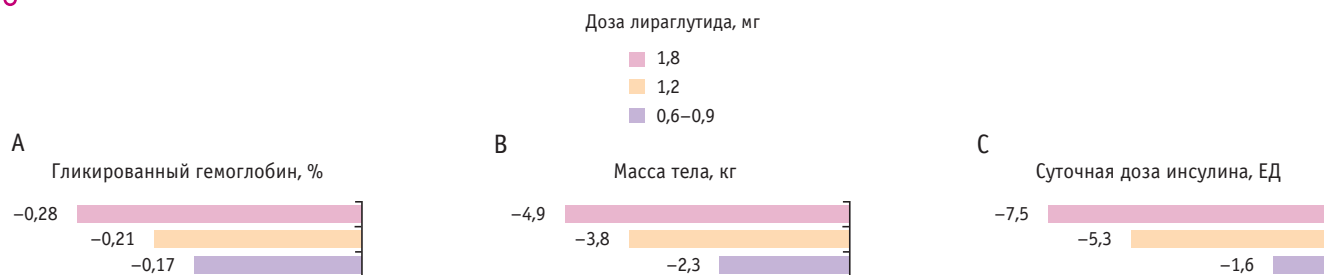
Примером может служить таурин. Изучено его влияние на показатели углеводного обмена у пациентов с СД1, СД2 и МС [48, 49]. У больных с СД2 и СД1 отмечались снижение массы тела и уровня HbA_{1c}, улучшение показателей липидного спектра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двадцатый век ознаменовался рядом революционных достижений в медицине. В январе 1922 года была осуществлена первая инъекция инсулина пациенту с СД1, что стало поворотным моментом в лечении СД. Спустя век в концептуальном плане терапия СД1 никак не изменилась — это заместительная терапия экзогенным инсулином с целью поддержания гликемии в физиологическом диапазоне. Но на сегодняшний день в терапевтическом арсенале противодействия СД1 имеются инсулины разной длительности

Рис. 3. Влияние лираглутида на показатели пациентов с сахарным диабетом 1 типа (на основании данных [42]). А — изменение уровня гликированного гемоглобина, В — изменение массы тела, С — изменение суточной потребности в инсулине

Fig. 3. The impact of liraglutide on parameters of type 1 diabetes mellitus patients (based on [42]). A: changes in HbA_{1c} levels; B: changes in body mass; C: changes in daily insulin demand



действия, шприц-ручки для простого дозирования инсулина и глюкометры для рутинного контроля гликемии. Более того, существуют технологии помповой инсулинотерапии и непрерывного мониторирования гликемии. Ведутся даже разработки по соединению этих технологий с созданием «искусственной поджелудочной железы» для автоматизированной подачи инсулина с минимальным участием пациента. Такие достижения медицины способствуют максимальному приближению жизненного уклада больных СД1 к жизни людей без этого недуга.

Но за 100 лет произошли глобальные изменения и в образе жизни всего человечества, что отразилось на популяции больных СД1: они также входят в общемировой тренд увеличения заболеваемости ожирением и МС. Риски для здоровья, создаваемые подобным сочетанием, становятся не просто высокими, а неприемлемо высокими. Но нынешний подход

к больным СД1 ограничивает описание у них МС, ИР и коррекцию этих нарушений.

Концепция ДД позволяет распространить на СД1 представления о СД2. При этом вопросы постановки диагноза и лечения все еще остаются не решенными до конца. Для определения ИР выглядит очень эффективным показателем $rCUG_{от} < 8$ мг/кг/мин, однако требуется сравнение всех формул непрямо́й оценки ИР, в первую очередь в отношении исходов заболевания.

Вопросы медикаментозной коррекции стоят более остро и не имеют однозначных ответов. Более того, клинические исследования с участием пациентов именно с ДД практически отсутствуют. Данные факторы свидетельствуют об актуальности проблемы ДД, необходимости более подробного изучения описанной когорты больных и создают возможности для дальнейших исследований.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аметов А.С. — утверждение рукописи для публикации; Пашкова Е.Ю. — обзор публикаций по теме статьи; Гаджиев В.Р. — написание текста и оформление статьи, обзор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ametov, A.S. — approval of the manuscript for publication; Pashkova, E.Yu. — thematic publications reviewing; Gadzhiev V.R. — writing and preparation of the article, thematic publications reviewing.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Аметов Александр Сергеевич / Ametov, A.S. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ведущий научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9511-1413. <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; старший научный сотрудник, заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 4948-8315. <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>. E-mail: parlodel@mail.ru

Гаджиев Вугар Рамазанович / Gadzhiev, V.R. — аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0002-8804-0036>. E-mail: gadzhiev96@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Magliano D.J., Boyko E.J., Balkau B., Barengo N. et al. *IDF diabetes atlas*. 10th ed. 2021: 54, 55.
- Teupe B., Bergis K. Epidemiological evidence for “double diabetes.” *Lancet*. 1991;337(8737):361–2. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90988-2
- Conway B., Miller R.G., Costacou T., Fried L. et al. Temporal patterns in overweight and obesity in type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2010;27(4):398–404. DOI: 10.1111/J.1464-5491.2010.02956.X
- Fang M., Jeon Y., Echouffo-Tcheugui J.B., Selvin E. Prevalence and management of obesity in U.S. adults with type 1 diabetes. *Ann. Intern. Med.* 2023;176(3):427–9. DOI: 10.7326/M22-3078
- Faradji-Hazán R.N., Valenzuela-Lara M., Díaz-Barriga Menchaca A.P., Almeda-Valdes P. et al. Type 1 diabetes care in Mexico: an analysis of the RENACED-DT1 National Registry. *Rev. Invest. Clin.* 2021;73(4):222–30. DOI: 10.24875/RIC.20000498
- Edqvist J., Rawshani A., Adiels M., Björck L. et al. BMI, mortality, and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: findings against an obesity paradox. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1297–304. DOI: 10.2337/dc18-1446
- Lavens A., Nobels F., De Block C., Oriot P. et al. Effect of an integrated, multidisciplinary nationwide approach to type 1 diabetes care on metabolic outcomes: an observational real-world study. *Diabetes Technol. Ther.* 2021;23(8):565–76. DOI: 10.1089/dia.2021.0003
- Fellinger P., Fuchs D., Wolf P., Heinze G. et al. Overweight and obesity in type 1 diabetes equal those of the general population. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2019;131(3–4):55–60. DOI: 10.1007/S00508-018-1434-9
- Thorn L.M., Forsblom C., Wadén J., Söderlund J. et al. Effect of parental type 2 diabetes on offspring with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):63–8. DOI: 10.2337/DC08-0472
- Purnell J.Q., Hokanson J.E., Marcovina S.M., Steffes M.W. et al. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*. *JAMA*. 1998;280(2):140–6. DOI: 10.1001/JAMA.280.2.140
- Roglic G., Colhoun H.M., Stevens L.K., Lemkes H.H. et al. Parental history of hypertension and parental history of diabetes and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet. Med.* 1998;15(5):418–26. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199805)15:5<418::AID-DIA604>3.0.CO;2-P
- Erbey J.R., Kuller L.H., Becker D.J., Orchard T.J. The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. *Diabetes Care*. 1998;21(4):610–14. DOI: 10.2337/DIACARE.21.4.610
- Purnell J.Q., Braffett B.H., Zinman B., Gubitosi-Klug R.A. et al. Impact of excessive weight gain on cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1756–62. DOI: 10.2337/DC16-2523
- Nyström T., Andersson Franko M., Ludvigsson J., Lind M. et al. Overweight or obesity, weight variability and the risk of retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2024. Online ahead of print. DOI: 10.1111/dom.15545
- Ranasinghe P., Mathangasinghe Y., Jayawardena R., Hills A.P. et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017;17(1):101. DOI: 10.1186/S12889-017-4041-1
- do Vale Moreira N.C., Hussain A., Bhowmik B., Mdala I. et al. Prevalence of metabolic syndrome by different definitions, and its association

- with type 2 diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease risk in Brazil. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(5):1217–24. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.043
17. Merger S.R., Kerner W., Stadler M., Zeyfang A. et al. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016;119:48–56. DOI: 10.1016/J.DIABRES.2016.06.003
 18. Gingras V., Leroux C., Fortin A., Legault L. et al. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: a critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Metab.* 2017;43(3):217–22. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.10.007
 19. Thorn L.M., Forsblom C., Fagerudd J., Thomas M.C. et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care.* 2005;28(8):2019–24. DOI: 10.2337/DIACARE.28.8.2019
 20. Belete R., Ataro Z., Abdu A., Sheleme M. Global prevalence of metabolic syndrome among patients with type I diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr* 2021;13(1):25. DOI: 10.1186/S13098-021-00641-8
 21. Donga E., Dekkers O.M., Corssmit E.P.M., Romijn J.A. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes assessed by glucose clamp studies: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2015;173(1):101–9. DOI: 10.1530/EJE-14-0911
 22. Schauer I.E., Snell-Bergeon J.K., Bergman B.C., Maahs D.M. et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: the CACTI study. *Diabetes.* 2011;60(1):306–14. DOI: 10.2337/DB10-0328
 23. Williams K.V., Erbey J.R., Becker D., Arslanian S. et al. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes.* 2000;49(4):626–32. DOI: 10.2337/diabetes.49.4.626
 24. Zheng X., Huang B., Luo S., Yang D. et al. A new model to estimate insulin resistance via clinical parameters in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017;33(4):e2880. DOI: 10.1002/dmrr.2880
 25. Duca L.M., Maahs D.M., Schauer I.E., Bergman B.C. et al. Development and validation of a method to estimate insulin sensitivity in patients with and without type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(2):686–95. DOI: 10.1210/jc.2015-3272
 26. Uruska A., Zolinska-Ziolkiewicz D., Niedzwiecki P., Pietrzak M. et al. TG/HDL-C ratio and visceral adiposity index may be useful in assessment of insulin resistance in adults with type 1 diabetes in clinical practice. *J. Clin. Lipidol.* 2018;12(3):734–40. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.01.005
 27. Nyström T., Holzmann M.J., Eliasson B., Svensson A.M. et al. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20(3):556–63. DOI: 10.1111/dom.13110
 28. Ferreira-Hermosillo A., Ibarra-Salce R., Rodríguez-Malacara J., Molina-Ayala M.A. Comparison of indirect markers of insulin resistance in adult patients with double diabetes. *BMC Endocr. Disord.* 2020;20(1):87. DOI: 10.1186/s12902-020-00570-z
 29. Pambianco G., Costacou T., Orchard T.J. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12-year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1248–54. DOI: 10.2337/dc06-2053
 30. Chillarón J.J., Goday A., Flores-Le-Roux J.A., Benaiges D. et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(9):3530–4. DOI: 10.1210/jc.2009-0960
 31. Helliwell R., Warnes H., Kietsiriroje N., Campbell M. et al. Body mass index, estimated glucose disposal rate and vascular complications in type 1 diabetes: beyond glycated haemoglobin. *Diabet. Med.* 2021;38(5):e14529. DOI: 10.1111/dme.14529
 32. Lu Z., Xiong Y., Feng X., Yang K. et al. Insulin resistance estimated by estimated glucose disposal rate predicts outcomes in acute ischemic stroke patients. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023;22(1):225. DOI: 10.1186/s12933-023-01925-1
 33. Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: “double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2007;30(3):707–12. DOI: 10.2337/dc06-1982
 34. Mertens J., Block C.D., Dirinck E., Francque S. The role of estimated glucose disposal rate as a predictor of insulin resistance, NAFLD and major adverse cardiovascular events in type 1 diabetes mellitus. *Endocrine Abstracts.* 2021;73AEP11. DOI: 10.1530/endoabs.73.AEP11
 35. Petrie J.R., Chaturvedi N., Ford I., Brouwers M.C.G.J. et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(8):597–609. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30194-8
 36. Liu C., Wu D., Zheng X., Li P. et al. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technol. Ther.* 2015;17(2):142–8. DOI: 10.1089/dia.2014.0190
 37. Tandon S., Ayis S., Hopkins D., Harding S. et al. The impact of pharmacological and lifestyle interventions on body weight in people with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2021;23(2):350–62. DOI: 10.1111/DOM.14221
 38. Taylor S.I., Blau J.E., Rother K.I., Beitelshees A.L. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(12):949–58. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30154-8
 39. Evans M., Hicks D., Patel V. et al. Optimising the benefits of SGLT2 inhibitors for type 1 diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11(1):37–52. DOI: 10.1007/S13300-019-00728-6
 40. Mathieu C., Dandona P., Birkenfeld A.L., Hansen T.K. et al. Benefit/risk profile of dapagliflozin 5 mg in the DEPICT-1 and -2 trials in individuals with type 1 diabetes and body mass index ≥ 27 kg/m². *Diabetes Obes. Metab.* 2020;22(11):2151–60. DOI: 10.1111/DOM.14144
 41. Rosenstock J., Marquard J., Laffel L.M., Neubacher D. et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE Trials. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2560–9. DOI: 10.2337/DC18-1749
 42. Park J., Ntelis S., Yunasan E., Downton K.D. et al. Glucagon-like peptide 1 analogues as adjunctive therapy for patients with type 1 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;109(1):279–92. DOI: 10.1210/clinem/dgad471
 43. Yang Z., Yu M., Mei M., Chen C. et al. The association between GLP-1 receptor agonist and diabetic ketoacidosis in the FDA adverse event reporting system. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2022;32(2):504–10. DOI: 10.1016/J.NUMECD.2021.10.003
 44. Anson M., Zhao S.S., Austin P., Ibarburu G.H. et al. SGLT2i and GLP-1 RA therapy in type 1 diabetes and reno-vascular outcomes: a real-world study. *Diabetologia.* 2023;66(10):1869–81. DOI: 10.1007/s00125-023-05975-8
 45. Garg S.K., Moser E.G., Bode B.W., Klaff L.J. et al. Effect of sitagliptin on post-prandial glucagon and GLP-1 levels in patients with type 1 diabetes: investigator-initiated, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Endocr. Pract.* 2013;19(1):19–28. DOI: 10.4158/EP12100.OR
 46. Wang Q., Long M., Qu H., Shen R. et al. DPP-4 inhibitors as treatments for type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J. Diabetes Res.* 2018;2018:5308582. DOI: 10.1155/2018/5308582
 47. Guo H., Fang C., Huang Y., Pei Y. et al. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016;121:184–91. DOI: 10.1016/J.DIABRES.2016.08.022
 48. Аметов А.С., Туркина С.В. Плейотропные эффекты таурина в лечении пациента с сахарным диабетом. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2022;11(4):78–88. Ametov A.S., Turkina S.V. Pleiotropic effects of taurine in treatment of a patient with diabetes mellitus. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2022;11(4):78–88. (in Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11-4-78-88
 49. Доскина Е.В. Обоснования для применения таурина при сахарном диабете и его осложнениях (российский клинический опыт). *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2013;3:39–45. Doskina E.V. Justifications for taurine application in case of diabetes mellitus and its complications (Russian clinical experience). *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2013;3:39–45. (in Russian) 

Поступила / Received: 08.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 13.05.2024

Роль субклинического гипотиреоза в патогенезе и течении хронической сердечной недостаточности

А.С. Микульский, Г.Г. Кутелев ✉, Шуленин К.С., Сальников М.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Обобщить имеющиеся в настоящее время сведения о механизме развития хронической сердечной недостаточности на фоне субклинического гипотиреоза.

Основные положения. Обзорная статья посвящена влиянию субклинического гипотиреоза на течение сердечно-сосудистых патологий, в частности хронической сердечной недостаточности. Представлены механизмы молекулярно-клеточных нарушений при данном заболевании. Особая роль отведена белку миокарда фосфоламбану. Описано значение субклинического гипотиреоза как фактора риска и как самостоятельной нозологии в рамках коморбидных состояний, связанных с патологией сосудистого русла. Показан патогенез возникновения у пациентов дисфункции левого желудочка и, как следствие, хронической сердечной недостаточности на фоне субклинического гипотиреоза. Приведены данные исследований пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне повышенного уровня тиреотропного гормона. Затрагивается также тема взаимосвязи нарушений сердечного ритма и недостаточности гормонов щитовидной железы.

Заключение. Установлена роль субклинического гипотиреоза в патогенезе хронической сердечной недостаточности не только как фактора риска ее развития, но и как самостоятельной нозологической формы, наличие которой закономерно приводит к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, хроническая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, нарушения сердечного ритма, мозговой натрийуретический пептид.

Для цитирования: Микульский А.С., Кутелев Г.Г., Шуленин К.С., Сальников М.В. Роль субклинического гипотиреоза в патогенезе и течении хронической сердечной недостаточности. Доктор.Ру. 2024;23(4):15–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-15-19

The Role of Subclinical Hypothyroidism in the Pathogenesis and Course of Chronic Heart Failure

A.S. Mikulsky, G.G. Kutelev ✉, K.S. Shulenin, M.V. Salnikov

S.M. Kirov Military Medical Academy; 6 Academician Lebedev Str., Saint Petersburg, Russian Federation 194044

ABSTRACT

Aim. To summarize the currently available information about the mechanism of development of chronic heart failure against the background of subclinical hypothyroidism.

Key points. The review article is devoted to the influence of subclinical hypothyroidism on the course of cardiovascular pathologies, in particular chronic heart failure. The mechanisms of molecular cellular disorders in this disease are presented. A special role is assigned to the protein of the myocardium phospholamban. The importance of subclinical hypothyroidism as a risk factor and as an independent nosology within the framework of comorbid conditions associated with pathology of the vascular bed is described. The pathogenesis of left ventricular dysfunction in a patient and, as a consequence, chronic heart failure in patients with subclinical hypothyroidism is shown. Data from studies of patients with cardiovascular diseases against the background of elevated thyroid stimulating hormones levels are presented. The topic of the relationship between heart rhythm disturbances and thyroid hormone deficiency is also touched upon.

Conclusion. The role of subclinical hypothyroidism in the pathogenesis of chronic heart failure has been established, not only as a risk factor for its development, but also as an independent nosological form, the presence of which naturally leads to adverse cardiovascular events.

Keywords: subclinical hypothyroidism, chronic heart failure, left ventricular dysfunction, heart rhythm disturbances, brain natriuretic peptide.

For citation: Mikulsky A.S., Kutelev G.G., Shulenin K.S., Salnikov M.V. The role of subclinical hypothyroidism in the pathogenesis and course of chronic heart failure. Doctor.Ru. 2024;23(4):15–19. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-15-19

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему остаются основными причинами смерти людей в мире. Более того, от них ежегодно умирает все больше людей: в 2019 году количество смертей превысило показатель 2000 года на 2 млн, согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения¹.

Для оценки риска развития того или иного сердечно-сосудистого заболевания используется концепция факто-

ров риска. Она позволяет врачу определить вероятность наступления неблагоприятных событий у пациента, приводящих к частичной или полной потере трудоспособности и, соответственно, к дополнительной нагрузке на систему здравоохранения.

Одним из таких факторов риска является гипотиреоз — широко распространенное эндокринное заболевание, оказывающее влияние на всю сердечно-сосудистую систему.

✉ Кутелев Геннадий Геннадьевич / Kutelev, G.G. — E-mail: gena08@yandex.ru

¹ ВОЗ: все больше людей умирает в результате болезней сердца. URL: <https://news.un.org/ru/story/2020/12/1392082> (дата обращения — 18.12.2023).

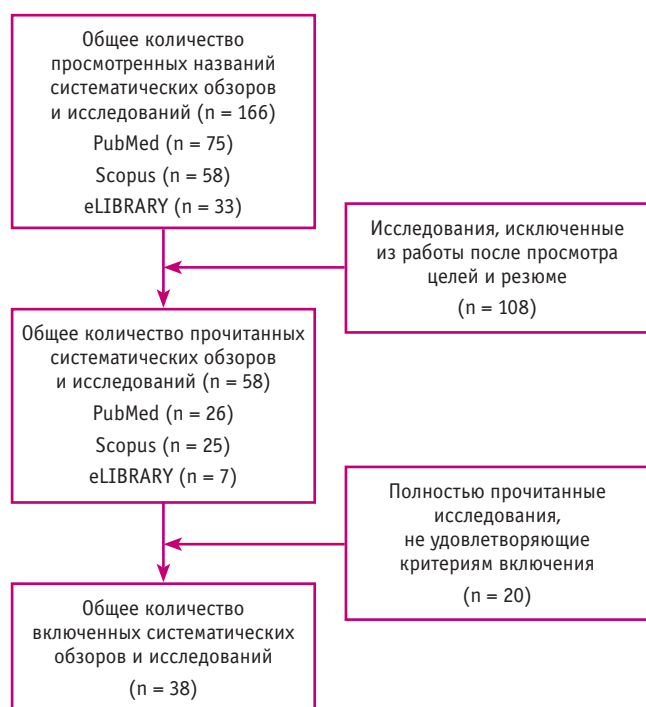
Различают первичный гипотиреоз (обусловленный недостаточной функцией щитовидной железы), манифестный, субклинический и осложненный. При манифестной форме в крови повышен уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и снижено содержание свободного тироксина (Т4). Для субклинического варианта характерно увеличение концентрации ТТГ при нормальном уровне Т4. Осложненный гипотиреоз может сопровождаться кретинизмом, вторичной аденомой гипофиза, выраженной сердечной недостаточностью (СН), выпотами в серозные полости [1, 2].

Распространенность гипотиреоза в популяции, по разным данным, составляет в среднем 2–6%. Субклинический гипотиреоз (СГТ) встречается чаще манифестных форм: 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин. Среди пожилых женщин частота всех форм гипотиреоза может достигать 20% и более [3, 4].

В настоящую обзорную статью включены ретроспективные и проспективные исследования, систематические обзоры, а также клинические случаи, описывающие сердечно-сосудистые болезни, протекающие на фоне СГТ. Поиск проводился в библиографических базах MEDLINE, PubMed, Google Scholar, Scopus, eLIBRARY. Таким образом, для обзора отобраны статьи, опубликованные только в рецензируемых научных журналах. Поиск осуществлялся по поисковым запросам по ключевым терминам «хроническая сердечная недостаточность», «субклинический гипотиреоз», «дисфункция левого желудочка», «натрийуретический пептид», «эутиреоз». Из полученного перечня выбирались статьи с наибольшим числом цитирований. Рассматривались списки литературы всех опубликованных статей и соответствующих систематических обзоров. Всего просмотрены 166 названий, 58 полных статей, 38 из которых вошли в настоящий обзор (рис. 1).

Рис. 1. Этапы и критерии отбора исследований, систематических обзоров и клинических случаев

Fig. 1. Stages and criteria for selection of studies, systematic reviews and clinical cases



РОЛЬ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА КАК ФАКТОРА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гормоны щитовидной железы играют ключевую роль в регуляции функций сердца, в частности они влияют на экспрессию множества генов кардиомиоцитов, кодирующих структурные и регуляторные белки. Примером служит трийодтиронин (Т3), стимулирующий изменение экспрессии генов, ответственных за синтез тяжелых цепей белка миозина. Т3 усиливает продукцию α -цепей миозина с высокой АТФазной активностью и одновременно снижает выработку β -цепей. Подобный изоформный сдвиг обеспечивает положительный инотропный эффект Т3, что подтверждается в исследованиях [5, 6].

Кроме того, Т3 усиливает транскрипцию гена, кодирующего фермент Ca^{2+} -АТФазу эндоплазматического ретикулума — важный регулятор как сокращения, так и расслабления миокарда. Этот эффект имеет решающее значение в поддержании нормального механического функционирования сердца [5].

При гипертиреозе отмечается повышение сократимости миокарда (хотя его резерв снижается), а нормализация этих показателей происходит после достижения эутиреоидного статуса. В случае гипотиреоза развивается нарушение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), которое может быть скорректировано заместительной терапией левотироксином натрия [5, 7].

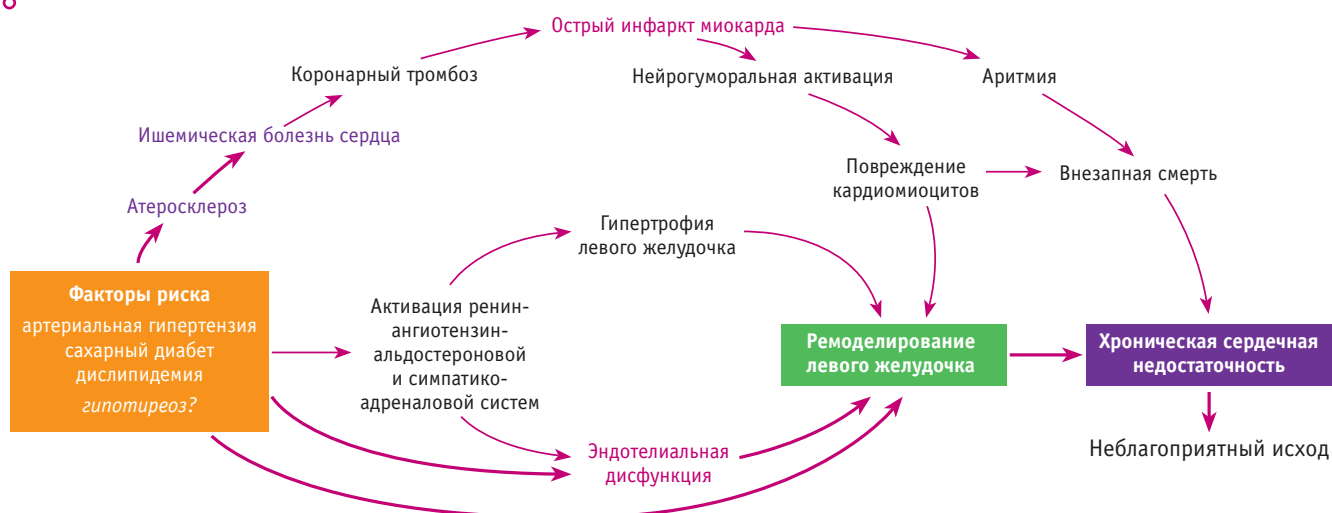
Скорость расслабления миокарда напрямую зависит от плотности и активности молекул Ca^{2+} -АТФазы на мембранах эндоплазматического ретикулума. Высокие концентрации Т3 увеличивают количество этих молекул, ускоряя диастолическое расслабление. Кроме того, гормоны щитовидной железы снижают экспрессию и изменяют функцию фосфоламбана (регулятора Ca^{2+} -АТФазы), что также способствует более быстрому расслаблению миокарда в диастолу [8].

При дефиците Т3 происходят обратные процессы: уменьшается синтез Ca^{2+} -АТФазы и усиливается ингибирующее действие фосфоламбана, что ведет к нарушению диастолической функции при гипотиреозе. Это можно оценить по показателю времени изоволюмического расслабления (ВИВР): чем активнее расслабление миокарда, тем ВИВР меньше и наоборот. При гипотиреозе ВИВР возрастает, а при гипертиреозе, напротив, укорачивается [9, 10]. Интересно, что при СГТ ВИВР тоже несколько увеличивается (хотя и в меньшей степени) по сравнению с таковым при манифестных формах, и это указывает на различия в выраженности влияния на сердечную деятельность.

РОЛЬ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА КАК САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

В медицинском сообществе активно обсуждается роль различных факторов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и их вклад в развитие неблагоприятных исходов. В этом контексте первичный СГТ рассматривается не только как потенциальный фактор риска атеросклероза, но и как состояние, самостоятельно вызывающее функциональные нарушения эндотелия, дисфункцию и ремоделирование ЛЖ [11]. Это, в свою очередь, может привести к развитию СН, как показано на рисунке 2 [12, 13].

Исследования демонстрируют прямую связь между наличием у пациента первичного СГТ и степенью тяжести сердечно-сосудистой патологии.

Рис. 2. Гипотиреоз и сердечная недостаточность [13]**Fig. 2. Hypothyroidism and heart failure [13]**

Состояние кровеносных сосудов при субклиническом гипотиреозе

При СГТ отмечается повышение жесткости стенки сосудов, что проявляется увеличением индекса прироста давления в аорте и скорости пульсовой волны [14–16]. Имеет место и эндотелиальная дисфункция, определяемая в исследованиях посредством оценки поток-зависимой вазодилатации.

Нарушения в релаксации гладкомышечных клеток сосудов объясняются снижением защитных свойств оксида азота. Повышенная жесткость сосудов, вероятно, обусловлена ростом периферического сосудистого сопротивления, развитием артериальной гипертензии и процессами атеросклероза, повышающими риск сердечно-сосудистых осложнений при СГТ.

Дисфункция левого желудочка, ассоциированная с субклиническим гипотиреозом

Для СГТ характерно уменьшение насосной функции ЛЖ и сердечного выброса, что является обратимым состоянием [17, 18]. У пациентов с СГТ также отмечается снижение сердечного выброса вследствие изменений гемодинамических условий работы ЛЖ, включая повышение постнагрузки и уменьшение преднагрузки. Вместе с тем убедительные доказательства нарушения сократимости миокарда ЛЖ при СГТ в настоящее время не получены [19].

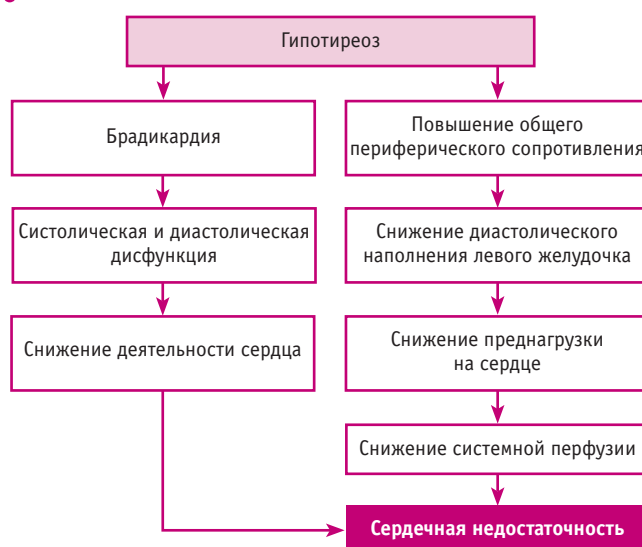
Дефицит гормонов щитовидной железы оказывает выраженное негативное влияние на диастолическую функцию ЛЖ. Известно, что Т3 активирует транскрипцию гена Ca^{2+} -АТФазы эндоплазматической сети, обеспечивающей эффективное удаление ионов Ca^{2+} из цитоплазмы кардиомиоцитов во время диастолы. При СГТ снижается экспрессия этого фермента и одновременно повышается продукция фосфоламбана — белка-ингибитора его активности [8, 20]. Это ведет к уменьшению ВПВР, нарастанию скорости трансмитрального кровотока в период систолы предсердий и снижению раннего диастолического наполнения ЛЖ, отражающему замедление активной релаксации миокарда [21].

Однако с нормализацией гормонального статуса, как правило, наблюдается улучшение диастолического наполнения ЛЖ [22–25]. Большинство изменений в структуре и функциях как отдельных кардиомиоцитов, так и сердца в целом при СГТ являются обратимыми. Заместительная терапия левотироксином натрия приводит к исчезновению этих нарушений [25, 26].

ВЛИЯНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ГИПОТИРЕОЗА НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Выявлена прямая ассоциация СГТ с повышением риска развития хронической СН (ХСН) (рис. 3).

Согласно данным исследования Cardiovascular Health Study, высокий уровень ТТГ рассматривается как фактор риска СН. В ходе этого исследования анализировалась частота сердечно-сосудистых осложнений у более 3 тыс. пациентов старше 65 лет с СГТ без исходной СН [21]. После 12 лет наблюдения СН развилась у 736 участников, причем чаще у лиц с изначально повышенным уровнем ТТГ (≥ 10 мМЕ/л), чем у больных с нормальным или незначительно повышенным содержанием ТТГ (4,2 vs 2,3% в год, $p = 0,01$). У пациентов с концентрацией ТТГ ≥ 10 мМЕ/л отмечались более высокая начальная скорость раннего трансмитрального кровотока (80 vs 72 см/с, $p = 0,002$) и прирост массы миокарда ЛЖ через 5 лет. При умеренном повышении уровня

Рис. 3. Механизм развития сердечной недостаточности**Fig. 3. Mechanism of development of heart failure**

ТТГ (4,5–9,9 мМЕ/л) риск СН был сопоставим с таковым при нормальных его значениях.

М. Lasoviello и соавт. при обследовании 338 больных ХСН и СГТ показали, что даже небольшое увеличение уровня ТТГ ассоциировалось с неблагоприятным течением заболевания [27].

Пониженная секреция тиреоидных гормонов даже при отсутствии явных клинических симптомов ведет к изменениям в сердечно-сосудистой системе [28]. Эти изменения включают брадикардию, удлинение интервала QT и повышенный риск фибрилляции предсердий.

Брадикардия при субклиническом гипотиреозе может способствовать недостаточному кровоснабжению органов и тканей, что усиливает симптомы ХСН. Удлиненный интервал QT увеличивает вероятность возникновения тяжелых аритмий, в частности желудочковых тахикардий и фибрилляции. Фибрилляция предсердий, с другой стороны, ускоряет прогрессирование ХСН за счет потери атриовентрику-

лярной синхронизации и снижения эффективности сердечного выброса.

Особого внимания заслуживает влияние тиреоидных гормонов на синтез маркера СН — N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) [29–33]. При СГТ обычно снижается, а при гипертиреозе, напротив, повышается его уровень [34–36]. Терапия левотироксином у пациентов с ХСН сопровождается нарастанием концентрации NT-proBNP [12, 36, 37], поэтому важно оценивать данный маркер в состоянии эутиреоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно с полной уверенностью заключить, что СГТ является не только фактором риска возникновения ХСН вследствие дисфункции ЛЖ, но и важным звеном коморбидной патологии, оказывающим многочисленные воздействия на организм в целом. СГТ также часто ассоциируется с различными нарушениями сердечного ритма, что может ухудшать течение ХСН.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Миккульский А.С., Сальников М.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Шуленин К.С., Кутелев Г.Г. — написание текста, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Mikulsky, A.S., Salnikov, M.V. — thematic publications reviewing, text of the article; Shulenin, K.S., Kutelev, G.G. — thematic publications reviewing, text of the article, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Миккульский Антон Сергеевич / Mikulsky, A.S. — слушатель ординатуры по специальности «терапия» Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5462-1670. <https://orcid.org/0009-0001-2544-7306>. E-mail: krasnodarovskiy@gmail.com

Кутелев Геннадий Геннадьевич / Kutelev, G.G. — д. м. н., старший преподаватель кафедры и клиники военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 5139-8511. <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>. E-mail: gena08@yandex.ru

Шуленин Константин Сергеевич / Shulenin, K.S. — д. м. н., доцент, заместитель начальника кафедры и клиники военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 8476-1052. <https://orcid.org/0000-0002-3141-7111>. E-mail: shulenink@mail.ru

Сальников Максим Владимирович / Salnikov, M.V. — слушатель 6-го курса факультета подготовки врачей для Военно-морского флота Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5229-0568. <https://orcid.org/0009-0000-4342-9163>. E-mail: maxzss@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fadeyev V., Zakharova S., Artemova A., Vanushko V. et al. The epidemiology of the thyroid disorders in the elderly: results of screening in nursing homes in Moscow. *Turkish J. Endocrinol. Metab.* 2014;8(suppl.1):142. (Abstracts of the 30th annual meeting of the European Thyroid Association).
2. Ettleson M.D. Cardiovascular outcomes in subclinical thyroid disease: an update. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2023;30(5):218–24. DOI: 10.1097/MED.0000000000000818
3. Wilson S., Parle J.V., Roberts L.M., Roalfe A.K. et al. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community-based cross-sectional survey. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(12):4809–16. DOI: 10.1210/jc.2006-1557
4. Ahmadi N., Ahmadi F., Sadiqi M., Ziemnicka K. et al. Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: a comprehensive review of the literature. *Endokrynol. Pol.* 2020;71(5):466–78. DOI: 10.5603/EP.a2020.0052
5. Hak A.E., Pols A., Visser T.J., Drexhage H.A. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann. Intern. Med.* 2000;132(4):270–8. DOI: 10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004
6. Müller P., Leow M.K., Dietrich J.W. Minor perturbations of thyroid homeostasis and major cardiovascular endpoints — physiological mechanisms and clinical evidence. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:942971. DOI: 10.3389/fcvm.2022.942971
7. Casis O., Echeazarra L., Sáenz-Díez B., Gallego M. Deciphering the roles of triiodothyronine (T3) and thyroid-stimulating hormone (TSH) on cardiac electrical remodeling in clinical and experimental hypothyroidism. *J. Physiol. Biochem.* 2024;80(1):1–9. DOI: 10.1007/s13105-023-01000-z
8. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(7):501–9. DOI: 10.1056/nejm200102153440707
9. Biondi B., Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for hypothyroidism. *Endocrine.* 2004;24(1):1–13. DOI: 10.1385/ENDO:24:1:001
10. Virtanen V., Saha H., Groundstroem K., Salmi J. et al. Thyroid hormone substitution therapy rapidly enhances left-ventricular diastolic function in hypothyroid patients. *Cardiology.* 2001;96(2):59–64. DOI: 10.1159/000047390
11. Stamatiouli A., Bedoya P., Yavuz S. Hypothyroidism: cardiovascular endpoints of thyroid hormone replacement. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;10:888. DOI: 10.3389/fendo.2019.00888
12. Азеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Середина Е.М., Рябцева О.Ю. и др. Эффективность и безопасность заместительной гормоноте-

- рапии левотироксином у больных с субклиническим гипотиреозом и сердечной недостаточностью. Кардиология. 2011;51(5): 70–7. Ageev F.T., Blankova Z.N., Seredenina E.M., Ryabtseva O.Yu. et al. Efficacy and safety of hormone replacement therapy with levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism and heart failure. *Cardiology*. 2011;51(5):70–7. (in Russian)
13. Бланкова З.Н., Середенина Е.М., Агеев Ф.Т. Субклинический гипотиреоз как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и СН. *Сердце*. 2009;8(2):68–72. Blankova Z.N., Seredenina E.M., Ageev F.T. Subclinical hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular diseases and heart failure. *Heart*. 2009;8(2):68–72. (in Russian)
 14. Nagasaki T., Inaba M., Yamada S., Kumeda Y. et al. Changes in brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism during normalization of thyroid function. *Biomed. Pharmacother.* 2007;61(8):482–7. DOI: 10.1016/j.biopha.2007.04.004
 15. Owen P.J., Rajiv C., Vinereanu D., Mathew T. et al. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness and myocardial reserve. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(6):2126–32. DOI: 10.1210/jc.2005-2108
 16. Dagre A.G., Lekakis J.P., Papaionnou T.G., Papamichael C.M. et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int. J. Cardiol.* 2005;103(1):1–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.05.068
 17. Palmieri E.A., Fazio S., Lombardi G., Biondi B. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat? *Treat. Endocrinol.* 2004;3(4):233–44. DOI: 10.2165/00024677-200403040-00005
 18. Ripoli A., Pingitore A., Favilli B., Bottoni A. et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45(3):439–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.044
 19. Iqbal A., Schirmer H., Lunde P., Figenschau Y. et al. Thyroid stimulating hormone and left ventricular function. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(9):3504–10. DOI: 10.1210/jc.2017-0727
 20. Dillmann W.H. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid*. 2002;12(6):447–52. DOI: 10.1089/105072502760143809
 21. Vitale G., Galderisi M., Lupoli G.A., Celentano A. et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(9):4350–5. DOI: 10.1210/jc.2002-011764
 22. Yazici M., Gorgulu S., Sertbas Y., Erbilin E. et al. Effects of thyroxine therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int. J. Cardiol.* 2004;95(2–3):135–43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.05.015
 23. Arinc H., Gunduz H., Tamer A., Seyfeli E. et al. Tissue Doppler echocardiography in evaluation of cardiac effects of subclinical hypothyroidism. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2006;22:177–86. DOI: 10.1007/s10554-005-9030-2
 24. Monzani F., Di Bello V., Caraccio N., Bertini A. et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(3):1110–15. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7291
 25. Virtanen V.K., Saha H.H., Groundstroem K.W., Salmi J. et al. Thyroid hormone substitution therapy rapidly enhances left-ventricular diastolic function in hypothyroid patients. *Cardiology*. 2001;96(2):59–64. DOI: 10.1159/000047390
 26. Wang W., Zhang X., Gao J., Meng X. et al. Effects of levothyroxine in subclinical hypothyroidism and heart failure with reduced ejection fraction: an open-label randomized trial. *Cell Rep. Med.* 2024;5(4):101473. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101473
 27. Lacoviello M., Guida P., Guastamacchia E., Triggiani V. et al. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients. *Curr. Pharm. Des.* 2008;14(26):2686–92. DOI: 10.2174/138161208786264142
 28. Metra M., Tomasoni D., Adamo M., Bayes-Genis A. et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2023;25(6):776–91. DOI: 10.1002/ehj.2874
 29. Lee S.C., Stevens T.L., Sandberg S.M., Heublein D.M. et al. The potential of brain natriuretic peptide a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J. Card. Fail.* 2002;8(3):149–54. DOI: 10.1054/jcaf.2022.125368
 30. Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Meier C., Müller C. et al. Pro-A-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in different thyroid function states. *Swiss Med. Wkly.* 2005;135: 549–54. DOI: 10.4414/smw.2015.11119
 31. Bayes-Genis A., Docherty K.F., Petrie M.C., Januzzi J.L. et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: a clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2023;25(11):1891–8. DOI: 10.1002/ehj.3036
 32. Echouffo-Tcheugui J.B., Zhang S., Daya N., McEvoy J.W. et al. NT-proBNP and all-cause and cardiovascular mortality in US adults: a prospective cohort study. *J. Am. Heart Assoc.* 2023;12(11):e029110. DOI: 10.1161/JAHA.122.029110
 33. Ibrahim N.E., Januzzi J.L. Jr. NT-proBNP concentrations in the community: elevation, deficiency, and everything in between. *JACC Heart Fail.* 2024;12(1):64–6. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.08.014
 34. Ozmen B., Ozmen D., Parildar Z., Mutaf I. et al. Serum N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr. Res.* 2007;32(1–2):1–8. DOI: 10.1080/07435800701670047
 35. Schultz M., Faber J., Kistorp C., Jarlov A. et al. N-terminal-proB-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2004;60(1):54–9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.01941.x
 36. Manuchehri A.M., Jayagopal V., Kilpatrick E.S., Atkin S.L. The effect of thyroid dysfunction on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations. *Ann. Clin. Biochem.* 2006;43(3):184–8. DOI: 10.1258/000456306776865089
 37. Koglin J., Pehlivanli S., Shwaiblmair M., Vogeser M. et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patient with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;38(7):1934–41. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01672-2 

Поступила / Received: 01.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 02.05.2024

Оментин-1 и ишемическая болезнь сердца

Д.А. Колодина¹ ✉, А.С. Драганова², О.Д. Беляева¹, О.А. Беркович¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Обобщить результаты исследований связи уровня оментина-1 и ишемической болезни сердца.

Основные положения. Жировая ткань в настоящее время рассматривается как эндокринный орган, синтезирующий биологически активные факторы, известные как адипоцитокины, которые могут принимать участие в патогенезе связанных с ожирением метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ишемической болезни сердца. Оментин-1 — адипоцитокин, который преимущественно секретируется висцеральной жировой тканью и играет важную роль в развитии хронических воспалительных заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца. Известны две изоформы оментина: оментин-1 и оментин-2. Оментин-1 является основной циркулирующей формой оментина. Его уровень в крови здоровых людей, по данным разных авторов, варьирует от 1,61 до 815,3 нг/мл. В ряде исследований было установлено, что концентрация оментина-1 в крови у женщин выше, чем у мужчин, что может быть обусловлено половым диморфизмом жировой ткани. Результаты исследований свидетельствуют о том, что уровни циркулирующего в крови оментина-1 связаны с различными метаболическими факторами риска. В обзоре описаны основные молекулярные механизмы, определяющие данные эффекты оментина-1. Снижение уровня оментина-1 в сыворотке крови может рассматриваться как независимый предиктор ишемической болезни сердца и коррелирует с тяжестью и прогнозом этого заболевания. В ряде работ установлена ассоциация между носительством различных вариантов гена оментина-1 (*ITLN1*), ишемической болезнью сердца и ожирением. В статье проведен анализ имеющихся данных, касающихся роли при ишемической болезни сердца уровня оментина-1, определяемого не только в крови, но и в подкожной и висцеральной жировой ткани. Проанализированы возможные перспективы применения различных молекул, способных увеличивать уровень оментина-1 в крови.

Заключение. Снижение уровня оментина-1 может являться независимым предиктором ишемической болезни сердца и связано с тяжестью и прогрессированием заболевания. Вероятно, оментин-1 может выступать в качестве альтернативного диагностического инструмента для обеспечения оптимального ведения пациентов с ишемической болезнью сердца. Исследования влияния оментина-1 на прогноз у больных с различными формами ишемической болезни сердца во многом неоднозначны и поэтому необходимы дальнейшие, более комплексные исследования.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, оментин-1, адипокины, подкожная и висцеральная жировая ткань, ген оментина-1 (*ITLN1*).

Для цитирования: Колодина Д.А., Драганова А.С., Беляева О.Д., Беркович О.А. Оментин-1 и ишемическая болезнь сердца. Доктор.Ру. 2024;23(4):20–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-20-26

Omentin-1 and Coronary Heart Disease

D.A. Kolodina¹ ✉, A.S. Draganova², O.D. Belyaeva¹, O.A. Berkovich¹

¹ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6-8 Lev Tolstoy Str., St. Petersburg, Russian Federation 197022

² V.A. Almazov National Medical Research Center; 2 Akkuratova Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341

ABSTRACT

Aim. The purpose of the review is to summarize the results of studies on the relationship between the level of omentin-1 and coronary artery disease (CAD).

Key points. Adipose tissue is currently considered as an endocrine organ synthesizing biologically active factors known as adipocytokines, which may be involved in the pathogenesis of obesity-related metabolic and cardiovascular diseases, in particular, CAD. Omentin-1 is an adipocytokine that is predominantly secreted by visceral adipose tissue and plays an important role in the development of chronic inflammatory diseases, including CAD. Two isoforms of omentin are known: omentin-1 and omentin-2. Omentin-1 is the main circulating form of omentin. Its blood level in healthy people, according to different authors, varies from 1.61 to 815.3 ng/mL. A number of studies have found that the concentration of omentin-1 in the blood of women is higher than that of men, which may be due to sexual dimorphism of adipose tissue. The results of the studies indicate that the levels of omentin-1 circulating in the blood are associated with various metabolic risk factors. The review describes the main molecular mechanisms that determine these effects of omentin-1. A decrease in serum omentin-1 levels can be considered as an independent predictor of CAD and correlates with the severity and prognosis of this disease. A number of studies have established an association between the carriage of various variants of the omentin-1 (*ITLN1*) gene, CAD and obesity. The article analyzes the available data on the role of the level of omentin-1 in CAD, determined not only in the blood, but also in subcutaneous and visceral adipose tissue. The possible prospects for the use of various molecules capable of increasing the level of omentin-1 in the blood are analyzed.

Conclusion. A decrease in the level of omentin-1 may be an independent predictor of CAD and is associated with the severity and progression of the disease. It is likely that omentin-1 can act as an alternative diagnostic tool to ensure optimal management of patients with CAD. Studies of the effect of omentin-1 on the prognosis in patients with various forms of CAD are largely ambiguous and therefore further, more comprehensive studies are needed.

Keywords: coronary artery disease, acute coronary syndrome, omentin-1, adipokines, subcutaneous and visceral adipose tissue, omentin-1 gene (*ITLN1*).

✉ Колодина Диана Александровна / Kolodina, D.A. — E-mail: diana.kolodina@gmail.com

For citation: Kolodina D.A., Draganova A.S., Belyaeva O.D., Berkovich O.A. Omentin-1 and coronary heart disease. Doctor.Ru. 2024;23(4):20–26. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-20-26

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является сложной медико-социальной проблемой и одной из важнейших причин инвалидизации и смертности трудоспособного населения во всем мире [1, 2]. Хорошо известно, что ожирение — один из важнейших факторов риска ИБС. Результаты исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» свидетельствуют о том, что ожирение занимает 3-е место среди факторов сердечно-сосудистого риска после дислипидемии и артериальной гипертензии [3]. Ожирение может приводить к развитию артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, т. е. к формированию метаболического синдрома, что может ускорять развитие и прогрессирование ИБС. Наиболее опасным для возникновения заболеваний, ассоциированных с ожирением, в том числе ИБС, является не только сам факт наличия ожирения, но и определенный характер распределения жировой ткани (ЖТ). Как было показано в многочисленных исследованиях, показатель окружности талии, являющийся суррогатным маркером висцерального (абдоминального) ожирения, в большей степени связан с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Г.А. Чумаковой и соавт. показано, что именно висцеральное ожирение в большей степени ассоциировано с неблагоприятным течением ИБС и риском острых коронарных синдромов [5, 6]. В ряде исследований продемонстрирована значимая роль эпикардиальной ЖТ (ЭЖТ) в течении ИБС. Е.С. Осиповой и соавт. выявлено, что одним из наиболее значимых факторов риска развития рестеноза стента, наряду с возрастом и уровнем инсулина в крови, является эпикардиальное (висцеральное) ожирение, маркером которого служит толщина ЭЖТ [7]. Более того, установлено, что толщина ЭЖТ была непосредственно связана с риском развития коронарного атеросклероза [8]. Предполагается, что адипоцитокнины, секретируемые ЭЖТ как по паракринным, так и по вазокринным механизмам, могут регулировать процесс атеросклероза. Вместе с тем в крупном когортном исследовании Z. Liu и соавт. продемонстрировано, что и уменьшение толщины ЭЖТ ассоциировано с более высоким риском ИБС [9]. Таким образом, до настоящего времени патогенетические механизмы влияния ожирения на возникновение, течение и прогрессирование ИБС до конца не определены и требуют уточнения.

Большинство исследователей считают, что, наряду с другими факторами, важную роль в развитии и прогрессировании ассоциированных с ожирением состояний играют биологически активные субстанции, называемые адипоцитокинами (АЦ). Известно, что ЖТ секретирует их в большом количестве. АЦ принимают участие в регуляции многих процессов в организме — от регуляции пищевого поведения, формирования инсулинорезистентности, участия в метаболизме глюкозы и липидов до участия в процессах воспаления, и они могут оказывать непосредственное влияние на работу сердечно-сосудистой системы [10]. В связи с этим в последние годы особое внимание исследователей уделяется изучению АЦ в качестве новых биомаркеров развития и прогрессирования ИБС [11, 12]. АЦ можно разделить на две большие группы: провоспалительные (лептин, белок, связывающий жирные кислоты-4, резистин, хемерин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и др.) и противовоспалительные (адипонектин и оментин-1 — ОМ-1).

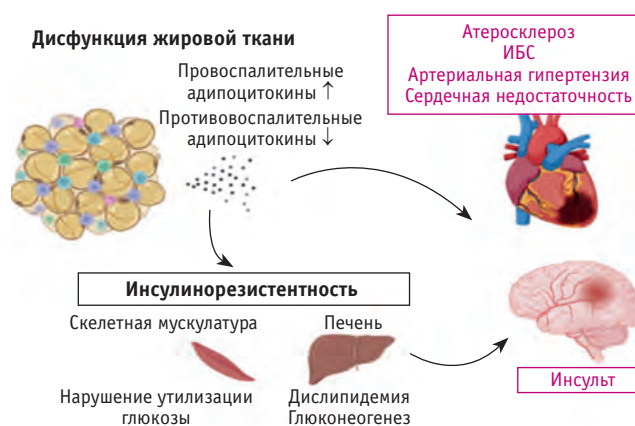
При ожирении развивается нарушение секреции АЦ — возникает «дисфункция жировой ткани». Увеличивается продукция провоспалительных субстанций, что может приводить к нарушениям липидного, углеводного обмена, эндотелиальной дисфункции, хроническому воспалению и играть важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 1) [13].

В многочисленных исследованиях хорошо изучена роль адипонектина в формировании ИБС. Так, F.C. Sasso и соавт. показали, что низкие концентрации адипонектина в сыворотке крови у больных со стабильным течением ИБС могут быть связаны с нарушением функций эндотелия, воспалением и пролиферацией гладкомышечных клеток, что в итоге может привести к неблагоприятному прогнозу [14]. В работе K. Shioji и соавт. у пациентов с уровнем адипонектина в сыворотке крови $\leq 4,5$ мкг/мл была выше частота возникновения конечных точек (смерть от любой причины, повторный инфаркт миокарда (ИМ), повторная коронарная реваскуляризация, госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности и инсультов), чем у больных с уровнем адипонектина $> 4,5$ мкг/мл [15]. Однако роль ОМ-1 в патогенезе ИБС остается до конца не уточненной [16].

Адипоцитокин оментин, известный также как интелектин, впервые был обнаружен в 2003 г. Он представляет собой секреторный белок, состоящий из 313 аминокислот, и имеет молекулярную массу 34 кДа [17]. Известны две изоформы оментина: ОМ-1 и оментин-2 (ОМ-2). ОМ-2 является гомологом ОМ-1 и по аминокислотному составу идентичен ОМ-1 на 83%. Оментин кодируется двумя генами — *Omentin 1* и *Omentin 2*, расположенными близко друг к другу в хромосомной области 1q22–q23 [18]. ОМ-1 является основной циркулирующей формой оментина. Его уровень в крови варьирует у здоровых людей от 1,61 до 815,3 нг/мл [19, 20]. ОМ-1 преимущественно секретируется висцеральной ЖТ (например, ЭЖТ), и в меньшей степени подкожной ЖТ, а также кишечными клетками Панета, эндотелиальными клетками [18]. В ряде исследований показано, что концентрация ОМ-1 в крови у женщин выше, чем у мужчин [6, 21]. М.А. Martínez-García

Рис. 1. Ожирение, дисфункция жировой ткани, адипоцитокнины и сердечно-сосудистые заболевания (адаптировано из [13])

Fig. 1. Obesity, adipose tissue dysfunction, adipocytokines and cardiovascular diseases (adapted from [13])



и соавт. объясняют гендерные особенности уровня ОМ-1 возможным половым диморфизмом жировой ткани и предполагают, что не только эстрогены, но и андрогены могут влиять и на распределение жировой ткани, и на ее функции [22]. Однако в других исследованиях аналогичных закономерностей не установлено [23].

Большинство исследователей относят ОМ-1 к категории противовоспалительных АЦ. Так, ОМ-1 обладает рядом плейотропных эффектов: снижает процессы воспаления и атерогенеза, повышает чувствительность тканей к инсулину, влияет на нейроэндокринную активность, работу сердечно-сосудистой системы, пищевое поведение, гормональные изменения, репродуктивную функцию, метаболизм костной ткани и многое другое [13]. Молекулярные механизмы данных эффектов ОМ-1 продолжают активно изучаться (рис. 2). В настоящее время установлено, что ОМ-1 способен ингибировать экспрессию циклооксигеназы-2 за счет активации аденозин-5-монофосфат-активируемой протеинкиназы, которая, в свою очередь, активирует путь

эндотелиальной синтазы оксида азота и блокирует передачу сигналов от Jun N терминальной киназы [24]. Кроме этого, оментин-индуцированное фосфорилирование аденозин-5-монофосфат-активируемой протеинкиназы также может ингибировать сигнальный каскад внутриклеточных регулируемых протеинкиназ, что сопровождается уменьшением гипертрофии миокарда и пролиферации гладкомышечных клеток [24, 25]. В связи с этим и было высказано предположение о том, что ОМ-1 обладает противовоспалительными эффектами. В исследовании Y. Kataoka и соавт. показано, что ОМ-1 может улучшать репаративные процессы при остром ишемическом повреждении миокарда, подавляя апоптоз миоцитов, воздействуя на протеинкиназу B и аденозин-5-монофосфат-активируемую протеинкиназу [25].

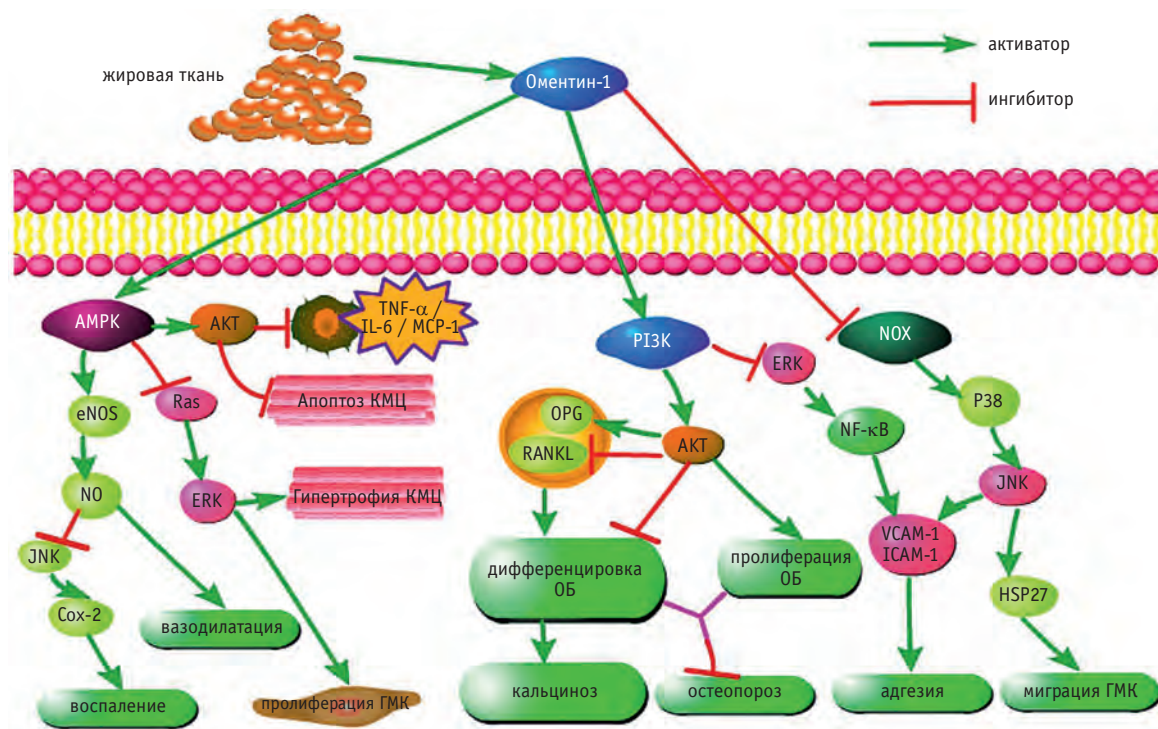
Более того, в исследовании С.М. Sena продемонстрировано, что ОМ-1 может непосредственно способствовать снижению экспрессии провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и моноцитарный хемотаксический белок-1 [25].

Рис. 2. Механизмы действия оментина-1 при различных патофизиологических процессах (адаптировано из Y. Zhou et al. [18]).

Примечание: КМЦ — кардиомиоциты; ОБ — остеобласты; AMPK — протеинкиназа, активируемая аденозин-5-монофосфатом; eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота; Cox-2 — циклооксигеназа-2; ERK — внутриклеточные регулируемые протеинкиназы; TNF- α — фактор некроза опухоли- α ; IL-6 — интерлейкин-6; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок-1; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; AKT — протеинкиназа B; OPG — остеопротегерин; RANKL — рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- κ B; VCAM-1 — молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа; ICAM-1 — молекулы межклеточной адгезии 1-го типа; NOX — НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный) — оксидаза; JNK — Jun N терминальные киназы; HSP27 — белок теплового шока 27; NF- κ B — транскрипционный фактор NF- κ B

Fig. 2. Omentin-1 mechanism of action in various pathophysiological processes (adapted from Y. Zhou et al. [18]).

Note: AMPK — adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase; eNOS — endothelial nitric oxide synthase; Cox-2 — cyclooxygenase-2; ERK — extracellular regulated protein kinases; TNF- α — tumor necrosis factor- α ; IL-6 — interleukin-6; MCP-1 — monocyte chemotactic protein-1; PI3K — phosphatidylinositol 3 kinase; AKT — protein kinase B; OPG — osteoprotegerin; RANKL — receptor activator for nuclear factor κ B ligand; VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1; ICAM-1 — intracellular adhesion molecule-1; NOX — NADPH oxidase; JNK — Jun N-terminal kinase; HSP27 — heat shock protein 27; NF- κ B — nuclear factor- κ B



Кроме этого, OM-1 может препятствовать развитию артериального кальциноза, ингибируя остеогенную дифференцировку гладкомышечных клеток сосудов через сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа B [26]. Это может быть связано с повышенной продукцией остеопрогенного фактора NF-κB как в кальцифицирующих гладкомышечных клетках сосудов, так и в остеобластах.

В экспериментальных исследованиях показано, что OM-1 может подавлять адгезию моноцитов к FНО-α-активированным эндотелиальным клеткам. Механизмы данного влияния различны. В частности, обсуждается ингибирование экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа и молекул межклеточной адгезии 1-го типа как за счет передачи сигналов по пути фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа B, так и посредством блокирования пути внутриклеточные регулируемые протеинкиназы/транскрипционный фактор NF-κB [24].

OM-1 способен ингибировать экспрессию молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа в гладкомышечных клетках посредством фосфорилирования митогенактивированной протеинкиназы p38 и Jun N-терминальной киназы, по крайней мере частично, за счёт предотвращения продукции супероксида, производного НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфата восстановленного) — оксидазы [25]. OM-1 также может ингибировать путь НАДФН-оксидаза/O₂-/митоген-активированная протеинкиназа p38/белок теплового шока 27 и таким образом предотвращать миграцию гладкомышечных клеток, вызванную фактором роста тромбоцитов, что может объяснять его протективную роль при гиперплазии неинтинимы [27].

Уровень OM-1 в сыворотке крови может изменяться при различных заболеваниях. В ряде исследований показано, что уровень OM-1 в крови снижен у больных с ИБС, сердечной недостаточностью, ожирением и сахарным диабетом 2 типа [18, 28, 29]. Причины изменения уровня OM-1 при ИБС продолжают активно изучаться. Установлено, что OM-1 способствует неореваскуляризации в ишемизированном миокарде у крыс [30]. Более того, OM-1 усиливает вазодилатацию в изолированных кровеносных сосудах крыс [24]. *In vivo* установлено, что OM-1 ингибирует развитие атеросклероза у мышей с дефицитом аполипопротеина E за счет уменьшения воспалительных реакций и образования пенных клеток, индуцированное окисленными липопротеинами низкой плотности в макрофагах, снижения инфильтрации моноцитами/макрофагами и экспрессии провоспалительных генов [17]. J.P. Zhou и соавт. продемонстрировали, что уровень OM-1 в крови ассоциируется с хорошим коронарным коллатеральным кровообращением и OM-1 может играть значительную роль в развитии этих коллатералей, а также может быть альтернативным маркером адекватного коронарного коллатерального кровообращения у пациентов с окклюзией коронарных артерий ≥ 90%. Однако механизм, лежащий в основе связи между высокими уровнями OM-1 в плазме и хорошим коронарным коллатеральным кровообращением, не определен [31].

Многие исследователи придерживаются точки зрения, что низкий уровень OM-1 в крови может быть потенциальным биомаркером прогнозирования развития и прогрессирования ИБС [28]. Уровень OM-1 в крови также является важным предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертонической болезнью и субклиническим атеросклерозом у больных, находящихся на гемодиализе [32].

Вместе с тем в ряде исследований не было получено данных о положительных эффектах OM-1 при ожирении и ассоциированных с ним состояниях, в том числе ИБС. Так, A. Onat и соавт. выявили значимые связи между повышенным уровнем OM-1 в крови и наличием гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома у мужчин [33]. Авторы считают, что выявленные неблагоприятные эффекты OM-1 могут свидетельствовать о провоспалительной конверсии OM-1, индуцированной окислительным стрессом, что, в свою очередь, может приводить к нивелированию его противовоспалительных свойств.

В проспективном исследовании C.H. Saely и соавт., выполненном в Австрии, уровень OM-1 в плазме был измерен у 295 пациентов, перенесших коронарографию для оценки установленной или подозреваемой стабильной ИБС [34]. В соответствии со средней концентрацией OM-1 в плазме обследуемые были разделены на группы с высоким и низким содержанием OM-1. Регистрировали сердечно-сосудистые события, возникшие в течение 3,5 лет. У больных в группе с высоким уровнем OM-1 наблюдалось значительно больше сердечно-сосудистых событий, чем у пациентов в группе с низким уровнем OM-1.

Результаты исследования B. Ozkan и соавт. свидетельствуют о том, что уровень OM-1 нелинейно связан с прогрессированием хронической сердечной недостаточности, обусловленной ИБС [35]. Предполагается, что это может быть обусловлено различным метаболическим статусом пациентов при включении в исследование, т. е. у больных без дислипидемии, ожирения и метаболического синдрома связь сниженного уровня OM-1 с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями сильнее, чем у больных с наличием данных состояний. Таким образом, имеются сложные молекулярные взаимодействия между уровнем OM-1 и метаболическими нарушениями в отношении ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Опубликованных работ о роли OM-1 при острых коронарных синдромах немного, и результаты их противоречивы. Ряд исследователей рассматривают OM-1 как независимый фактор риска развития ИМ [13, 36]. В исследовании KOZANI установлено, что концентрация OM-1 в сыворотке крови ниже у пациентов с ИМ, чем у обследованных без ИБС. Показано, что уровень OM-1 в крови значительно увеличивается через 6 месяцев наблюдения у пациентов с ИМ и связан с уровнем С-реактивного белка и интерлейкина-18. Возможно, повышение уровня OM-1 может опосредовать уменьшение воспаления через 6 мес после ИМ [24]. P. Zhou и соавт. установили, что больные, имевшие после острого коронарного синдрома (ИМ/нестабильная стенокардия) более развитую сеть коллатерального кровоснабжения и, соответственно, более благоприятный прогноз, имели и более высокий уровень OM-1 в сыворотке крови [31]. Y. Zhu и соавт. сообщили, что функция миокарда у больных, перенесших ИМ, определяемая по фракции выброса левого желудочка, была значимо связана с уровнями OM-1 [37]. Результаты этого исследования показали, что OM-1 является новым АЦ, который подавляет негативное ремоделирование. A.C. Драганова и соавт. установили, что для больных ИБС как с острым коронарным синдромом, так и со стабильным течением ИБС характерен низкий уровень OM-1 в плазме крови. При этом наиболее низкие значения OM-1 выявлены у больных с многососудистым поражением коронарных артерий и ожирением. Снижение концентрации OM-1 в крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и со стабильным

течением ИБС ассоциируется с индексом массы тела, полом пациента, а также тяжестью коронарного атеросклероза [6]. Кроме того, показано, что уровень ОМ-1 в сыворотке крови может повышаться и при острых формах ИБС [38].

Описаны эффекты ОМ-1 на углеводный обмен у больных с постинфарктным кардиосклерозом. П.П. Кравчун и соавт. выявили снижение уровня ОМ-1 в сыворотке крови при нарастании степени инсулинорезистентности [39]. Вместе с тем в работе Z. Matloch и соавт. аналогичных закономерностей не установлено [40].

В ряде исследований показана ассоциация между носительством различных вариантов гена ОМ-1 (*ITLN1*) и ИБС, ожирением. При rs2274907 (A>T) варианте гена *ITLN1* происходит замена валина на аспарагиновую кислоту (Val109Asp) в самом ОМ-1. К. Jha и соавт. установили, что носительство АТ-генотипа rs2274907 варианта гена *ITLN1* увеличивает в индийской популяции (южная Индия) риск ИБС в 3 раза, а носительство А-аллеля этого гена ассоциируется с увеличением риска ИБС в 1,82 раза. Авторы также обнаружили связь между определенными генотипами rs2274907 варианта гена *ITLN1* и уровнями общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности [41]. Вместе с тем связь между различными генотипами rs2274908 варианта гена *ITLN1* и ИБС не установлена. В работе J. Jamshidi и соавт. на иранской популяции показано, что аллель T109 rs2274907 варианта гена *ITLN1* чаще встречается среди мужчин с ИБС, чем у здоровых мужчин. Поэтому, возможно, носительство этого аллеля является фактором риска развития ИБС у мужчин, т. к. аналогичных закономерностей у женщин не выявлено [42]. Вместе с тем носительство аллеля A109 варианта rs2274907 гена *ITLN1* в популяции жителей Турции было ассоциировано с увеличением риска тяжелой ИБС (стеноз $\geq 70\%$ при коронарной ангиографии) у женщин в 1,69 раза [43]. Кроме того, в исследовании Ж.Т. Исаковой и соавт. при обследовании больных кыргызской национальности с абдоминальным ожирением и практически здоровых добровольцев установлено, что носительство генотипа A109A rs2274907 варианта гена *ITLN1* ассоциировано с развитием абдоминального ожирения (отношение шансов — 3,12) [44].

В последние годы пристальное внимание исследователи уделяют изучению роли уровня ОМ-1 при ИБС не только в крови, но и в различных образцах ЖТ. Так, Y. Du и соавт. установили, что у пациентов с ИБС уровень ОМ-1 в сыворотке крови и ЭЖТ был значительно ниже, чем у пациентов без ИБС, и эта закономерность сохранялась после поправки на известные факторы риска. Вместе с тем авторы не обнаружили связи между уровнем ОМ-1 в сыворотке крови и подкожной ЖТ. Более того, у пациентов с ИБС наблюдалась более низкая экспрессия ОМ-1 в ЭЖТ, окружающей стенозированные сегменты коронарных артерий, чем в сегментах коронарных артерий без стеноза [45]. Можно предположить, что тканеспецифическая экспрессия ОМ-1 в ЭЖТ тесно связана с локальным коронарным атеросклерозом через паракринные и вазокринные механизмы. К. Narada и соавт., однако, установили, что экспрессия ОМ-1 в ЭЖТ значительно выше у больных ИБС, чем у пациентов без ИБС [46], что противоречило выводам Y. Du и соавт. [45], возможно, из-за различий в исследуемых популяциях. Вместе с тем V.V. Miroshnikova и соавт. были получены данные о том, что экспрессия гена ОМ-1 в жировой ткани не отли-

чается у больных ИБС и обследованных без ИБС, но снижается у больных с ожирением [29]. На основании результатов исследований можно предположить, что изменение экспрессии ОМ-1 в ЖТ в большей степени связано с ожирением, а не с наличием ИБС. В экспериментальном исследовании A. Fernández-Trasancos и соавт. изучалось регулирование ЭЖТ экзогенным ОМ-1 и оценивалось его влияние на коронарные сосуды. Показано, что экзогенный ОМ-1, полученный из пуповинной крови, обладает кардиопротективными свойствами благодаря его воздействию на ЭЖТ, поглощение глюкозы и противовоспалительный ответ [47].

В работе L.A. Saddic и соавт. изучена взаимосвязь между уровнем экспрессии мРНК гена *ITLN1* в миокарде и уровнем циркулирующего ОМ-1 в сыворотке крови у больных после острой ишемии миокарда [48]. Образцы сыворотки крови и биопсийный материал левого желудочка брали в начале оперативного вмешательства и после 82-минутной ишемии. Было показано, что уровень мРНК ОМ-1 снижался в ткани левого желудочка после острой ишемии, тогда как концентрация ОМ-1 в сыворотке крови увеличивалась.

I. Jialal и соавт. выявили, что при метаболическом синдроме уровень ОМ-1 в подкожной ЖТ снижается [49]. Авторы данной работы подчеркивают, что нарушения в регуляции подкожной ЖТ могут быть связаны не только с метаболическим синдромом, но и с ассоциированными с ним состояниями, в том числе ИБС.

В настоящее время исследователями активно ведется поиск молекул, способных увеличивать уровень протективного АЦ — ОМ-1. Так, у 84 пациентов, не принимавших статины, с доклиническим атеросклерозом сонных артерий и повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (> 130 мг/дл) была инициирована терапия аторвастатином (10–80 мг/сут). Через 12 мес лечение статинам сопровождалось повышением ранее сниженного уровня ОМ-1 в крови у больных [50]. Подобные результаты были получены у больных ИБС [51].

Кроме этого, Н.М. Alkuraishy и соавт., оценив эффекты терапии метформином у больных ИМ, предположили, что терапия этим препаратом приводит к увеличению уровня ОМ-1 в крови, и метформин может рассматриваться как потенциальный агент для профилактики ИМ у больных с сахарным диабетом 2 типа [52].

Полученные данные позволили исследователям предположить, что терапия, направленная на повышение уровня ОМ-1 в крови, и, возможно, самим ОМ-1 может быть новой альтернативой лечения ИБС [51, 52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнений большой интерес исследователей к изучению одного из важнейших факторов риска ИБС — ожирения и его биомаркеров — АЦ как в сыворотке крови, так и в жировой ткани. Результаты опубликованных работ, посвященных оценке патогенетической и прогностической роли ОМ-1 при ИБС, во многом неоднозначны. Требуется дальнейшее изучение ассоциаций между уровнем этого АЦ в крови, в ЖТ, тяжестью поражения коронарного русла и прогнозом у больных с различными формами ИБС. Необходимо продолжить поиск новых терапевтических стратегий, направленных на коррекцию уровня ОМ-1.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Колодина Д.А., Драганова А.С. — обработка, анализ и интерпретация данных, написание теста рукописи; Беляева О.Д. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Беркович О.А. — анализ данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kolodina, D.A., Draganova, A.S. — processing, analysis and interpretation of data, writing a test manuscript; Belyaeva, O.D. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Berkovich, O.A. — data analysis, review of critical content, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Колодина Диана Александровна / Kolodina, D.A. — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 8068-0873. <https://orcid.org/0000-0003-2889-0706>. E-mail: diana.kolodina@gmail.com

Драганова Анна Сергеевна / Draganova, A.S. — к. м. н., врач-кардиолог консультативно-диагностического центра НМИЦ им. В.А. Алмазова. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5299-5903. <https://orcid.org/0000-0002-9541-0947>. E-mail: anna.s.draganova@gmail.com

Беляева Ольга Дмитриевна / Belyaeva, O.D. — д. м. н., доцент, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 8836-4768. <https://orcid.org/0000-0002-5349-2227>. E-mail: olgad.bel@gmail.com

Беркович Ольга Александровна / Berkovich, O.A. — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 3219-7167. <https://orcid.org/0000-0002-5358-5968>. E-mail: oberkovich@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(5):3007. Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V. et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007
- Komajda M., Cosentino F., Ferrari R. et al. CICC Investigators Group. The ESC-EORP Chronic Ischaemic Cardiovascular Disease Long Term (CICD LT) registry. Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes. 2021;7(1):28–33. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcz057
- Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2987. Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Drapkina O.M. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2987. (in Russian). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2987
- Миклишанская С.В., Мазур Н.А. Типы ожирения и их влияние на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):125–131. Miklishanskaya S.V., Mazur N.A. Types of obesity and their impact on long-term outcomes in patients with cardiovascular disease. Obesity and metabolism. 2021;18(2):125–131. (in Russian). DOI: 10.14341/omet12367
- Чумакова Г.А., Покутнев А.П., Веселовская Н.Г. Особенности инфаркта миокарда у больных с ожирением. Российский кардиологический журнал. 2017;(4):75–80. Chumakova G.A., Pokutnev A.P., Veselovskaya N.G. Specifics of myocardial infarction in obesity. Russian Journal of Cardiology. 2017;(4):75–80. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-75-80
- Драганова А.С., Полякова Е.А., Колодина Д.А. и др. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца. Трансляционная медицина. 2019;6(6):5–13. Draganova A.S., Polyakova E.A., Kolodina D.A. et al. Concentration omentin-1 in the serum of patients with coronary heart disease. Translational Medicine. 2019;6(6):5–13. (in Russian). DOI: 10.18705/2311-4495-2019-6-6-5-13
- Осипова Е.С., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Елыкомов В.А. Факторы риска рестеноза коронарных артерий после стентирования у женщин с ожирением в период менопаузы. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):34–39. Osipova E.S., Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Elykomov V.A. Risk factors of coronary arteries restenosis after stenting in postmenopausal women with obesity. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):34–39. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-34-39
- Tanaka K., Fukuda D., Sata M. Roles of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of coronary atherosclerosis — an update on recent findings. Circ. J. 2020;85(1):2–8. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0935
- Liu Z., Wang S., Wang Y. et al. Association of epicardial adipose tissue attenuation with coronary atherosclerosis in patients with a high risk of coronary artery disease. Atherosclerosis. 2019;284:230–236. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.033
- Clemente-Suárez V.J., Redondo-Flórez L., Beltrán-Velasco A.I. et al. The role of adipokines in health and disease. Biomedicine. 2023; 11(5):1290. DOI: 10.3390/biomedicine11051290
- Fadhil Jaafar A., Afrisham R., Fadaei R. et al. CCN3/NOV serum levels in coronary artery disease (CAD) patients and its correlation with TNF-α and IL-6. BMC Res. Notes. 2023;16(1):306. DOI: 10.1186/s13104-023-06590-x
- Garbuzova Striukova E.V., Shramko V.S., Kashtanova E.V. et al. Adipokine-cytokine profile in patients with unstable atherosclerotic plaques and abdominal obesity. Int. J. Mol. Sci. 2023;24(10):8937. DOI: 10.3390/ijms24108937
- Ali S., Alam R., Ahsan H., Khan S. Role of adipokines (omentin and visfatin) in coronary artery disease. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2023;33(3):483–493. DOI: 10.1016/j.numecd.2022.11.023
- Sasso F.C., Pafundi P.C., Marfella R. et al. Adiponectin and insulin resistance are related to restenosis and overall new PCI in subjects with normal glucose tolerance: the prospective AIRE Study. Cardiovasc. Diabetol. 2019;18:1–13. DOI: 10.1186/s12933-019-0826-0
- Shioji K., Moriwaki S., Takeuchi Y. et al. Relationship of serum adiponectin level to adverse cardiovascular events in patients who undergo percutaneous coronary intervention. Circ. J. 2007;71(5):675–680. DOI: 10.1253/circj.71.675
- Askin L., Duman H., Ozyildiz A. et al. Association between omentin-1 and coronary artery disease: pathogenesis and clinical research. Curr. Cardiol. Rev. 2020;16(3):198–201. DOI: 10.2174/1573403X16666200511085304
- Christodoulatos G.S., Antonakos G., Karampela I. et al. Circulating omentin-1 as a biomarker at the intersection of postmenopausal breast cancer occurrence and cardiometabolic risk: an observational cross-

- sectional study. *Biomolecules*. 2021;11(11):1609. DOI: 10.3390/biom11111609
18. Zhou Y., Zhang B., Hao C. et al. Omentin-A novel adipokine in respiratory diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;19(1):73. DOI: 10.3390/ijms19010073
19. Karabulut S., Afsar C.U., Karabulut M. et al. Clinical significance of serum omentin-1 levels in patients with pancreatic adenocarcinoma. *BBA Clin.* 2016;6:138–142. DOI: 10.1016/j.bbaci.2016.10.002
20. Kadoglou N.P.E., Lambadiari V., Gastounioti A. et al. The relationship of novel adipokines, RBP4 and omentin-1, with carotid atherosclerosis severity and vulnerability. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):606–612. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.957
21. Dec P., Poniewierska-Baran A., Modrzejewski A., Pawlik A. The role of omentin-1 in cancers development and progression. *Cancers*. 2023;15(15):3797. DOI: 10.3390/cancers15153797
22. Martínez-García M.A., Montes-Nieto R., Fernández-Durán E. et al. Evidence for masculinization of adipokine gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissue of obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(2):E388–E396. DOI: 10.1210/jc.2012-3414
23. Martínez-García M.A., Moncayo S., Insenser M. et al. Metabolic cytokines at fasting and during macronutrient challenges: influence of obesity, female androgen excess and sex. *Nutrients*. 2019;11(11):2566. DOI: 10.3390/nu11112566
24. Feijóo-Bandín S., Aragón-Herrera A., Moraña-Fernández S. et al. Adipokines and inflammation: focus on cardiovascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(20):7711. DOI: 10.3390/ijms21207711
25. Sena C.M. Omentin: a key player in glucose homeostasis, atheroprotection, and anti-inflammatory potential for cardiovascular health in obesity and diabetes. *Biomedicines*. 2024;12(2):284. DOI: 10.3390/biomedicines12020284
26. Wu S.S., Liang Q.H., Liu Y. et al. Omentin-1 stimulates human osteoblast proliferation through PI3K/Akt signal pathway. *Int. J. Endocrinol.* 2013;2013:368970. DOI: 10.1155/2013/368970
27. Lin S., Li X., Zhang J., Zhang Y. Omentin-1: protective impact on ischemic stroke via ameliorating atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta.* 2021;517: 31–40. DOI: 10.1016/j.cca.2021.02.004
28. Bai P., Abdullah F., Lodi M. et al. Association between coronary artery disease and plasma Omentin-1 levels. *Cureus*. 2021;13(8):e17347. DOI: 10.7759/cureus.17347
29. Miroshnikova V.V., Polyakova E.A., Pobozheva I.A. et al. FABP4 and omentin-1 gene expression in epicardial adipose tissue from coronary artery disease patients. *Genet. Mol. Biol.* 2021;44(4):e20200441. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2020-0441
30. Recinella L., Orlando G., Ferrante C. et al. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Front. Physiol.* 2020;11:578966. DOI: 10.3389/fphys.2020.578966
31. Zhou J.P., Tong X.Y., Zhu L.P. et al. Plasma Omentin-1 level as a predictor of good coronary collateral circulation. *J. Atheroscler. Thromb.* 2017;24(9):940–948. DOI: 10.5551/jat.37440
32. Bolognani D., Dounousi E., Presta P. et al. Circulating Omentin-1 levels and altered iron balance in chronic haemodialysis patients. *Clin. Kidney J.* 2022;15(2):303–310. DOI: 10.1093/ckj/sfab189
33. Onat A., Ademoglu E., Karadeniz Y. et al. Population-based serum omentin-1 levels: paradoxical association with cardiometabolic disorders primarily in men. *Biomark. Med.* 2018;12(2):141–149. DOI: 10.2217/bmm-2017-0197
34. Saely C.H., Leherer A., Muendlein A. et al. Coronary patients with high plasma omentin are at a higher cardiovascular risk. *Data Brief.* 2015;6:158–161. DOI: 10.1016/j.dib.2015.11.065
35. Ozkan B., Ndumele C.E. Exploring the mechanistic link between obesity and heart failure. *Curr. Diabetes Rep.* 2023;23(12): 347–360. DOI: 10.1007/s11892-023-01526-y
36. Baig M., Alghalayini K.W., Gazzaz Z.J., Atta H. Association of serum Omentin-1, Chemerin, and Leptin with acute myocardial infarction and its risk factors. *Pak. J. Med. Sci.* 2020;36(6):1183–1188. DOI: 10.12669/pjms.36.6.2372
37. Zhu Y., Hu C., Du Y. et al. Time-dependent change in Omentin-1 level correlated with early improvement of myocardial function in patients with first anterior ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *J. Atheroscler. Thromb.* 2019;26(10):856–867. DOI: 10.5551/jat.47043
38. Luo J., He Z., Li Q. et al. Adipokines in atherosclerosis: unraveling complex roles. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1235953. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1235953
39. Кравчун П.П., Кадыкова О.И. Значение гормонов жировой ткани в патогенезе сахарного диабета 2 типа у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2015;(1):39–43. Kravchun P.P., Kadykova O.I. The importance of adipose tissue hormones in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus in patients with post-infarction cardiosclerosis. *Lechebnoye delo: nauchno-prakticheskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2015;(1):39–43. (in Russian).
40. Matloch Z., Kratochvilová H., Cinkajlová A. et al. Changes in omentin levels and its mRNA expression in epicardial adipose tissue in patients undergoing elective cardiac surgery: the influence of type 2 diabetes and coronary heart disease. *Physiol. Res.* 2018;67(6): 881–890. DOI: 10.33549/physiolres.933909
41. Jha C.K., Mir R., Elfaki I. et al. Evaluation of the association of Omentin 1 rs2274907 A>T and rs2274908 G>A gene polymorphisms with coronary artery disease in indian population: a case control study. *J. Personal. Med.* 2019;9(2):30. DOI: 10.3390/jpm9020030
42. Jha C.K., Mir R., Elfaki I. et al. Reply to comment: evaluation of the association of Omentin 1 rs2274907 A>T and rs2274908 G>A gene polymorphisms with coronary artery disease in indian population: a case-control study. *J. Pers. Med.* 2020;10(4):194. DOI: 10.3390/jpm10040194
43. Güçlü-Geyik F., Erkan A.F., Özüyük A.S. et al. Val109Asp polymorphism in Intelectin 1 gene is associated with coronary artery disease severity in women. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2022;50(1):34–45. DOI: 10.5543/tkda.2022.21003
44. Исакова Ж.Т., Кипень В.Н., Айтбаев К.А. и др. Ассоциация полиморфных вариантов неаллельных генов ADIPOQ, MTHFR, PON1, KCNJ11, TCF7L2, ITLN1 и PPARG с клинико-лабораторными показателями среди пациентов с ожирением в Кыргызской республике. *Молекулярная медицина*. 2022;20(5):42–52. Isakova J.T., Kipen V.N., Aitbaev K.A. et al. Association of polymorphic variants of non-allelic genes ADIPOQ, MTHFR, PON1, KCNJ11, TCF7L2, ITLN1 and PPARG with clinical and laboratory parameters among obese patients from Kyrgyz Republic. *Molecular medicine*. 2022;20(5): 42–52. (in Russian). DOI: 10.29296/24999490-2022-05-06
45. Du Y., Ji Q., Cai L. et al. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016;15:90. DOI: 10.1186/s12933-016-0406-5
46. Klein C., Ninni S., Coisne A. et al. Omentin-1, epicardial fat and coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2016;255:224–225. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.021
47. Fernández-Trasancos Á., Agra R.M., García-Acuña J.M. et al. Omentin treatment of epicardial fat improves its anti-inflammatory activity and paracrine benefit on smooth muscle cells. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(6):1042–1049. DOI: 10.1002/oby.21832
48. Saddic L.A., Nicoloso S.M., Gupta O.T. et al. Joint analysis of left ventricular expression and circulating plasma levels of Omentin after myocardial ischemia. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017;16(1):87. DOI: 10.1186/s12933-017-0567-x
49. Pahwa R., Singh A., Adams-Huet B. et al. Increased inflammasome activity in subcutaneous adipose tissue of patients with metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2021;37(3):e3383. DOI: 10.1002/dmrr.3383
50. Kadoglou N.P.E., Kassimis G., Patsourakos N. et al. Omentin-1 and vaspin serum levels in patients with pre-clinical carotid atherosclerosis and the effect of statin therapy on them. *Cytokine*. 2021;138:155364. DOI: 10.1016/j.cyt.2020.155364
51. Kadoglou N.P.E., Velidakis N., Khattab E. et al. The interplay between statins and adipokines. Is this another explanation of statins' 'pleiotropic' effects? *Cytokine*. 2021;148:155698. DOI: 10.1016/j.cyt.2021.155698
52. Jung H.N., Jung C.H. The role of anti-inflammatory adipokines in cardiometabolic disorders: moving beyond adiponectin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24):13529. DOI: 10.3390/ijms222413529 

Поступила / Received: 01.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 29.05.2024

Современные представления об ассоциации неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистой патологии

Ю.Л. Тонких, А.В. Васютин, В.В. Цуканов

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. На основании современных литературных данных оценить ассоциацию между неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), рассмотреть патофизиологические механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, описать методы снижения кардиометаболического риска у больных НАЖБП.

Основные положения. НАЖБП занимает ведущую позицию в структуре хронических заболеваний печени, является одним из проявлений метаболического синдрома и тесно ассоциирована с ССЗ. Связь распространенности НАЖБП и ССЗ установлена в многочисленных исследованиях. У пациентов с НАЖБП ССЗ протекают значительно тяжелее. В ряде метаанализов зафиксирована прямая ассоциация НАЖБП с сердечно-сосудистой смертностью. Многие патофизиологические механизмы развития этих двух заболеваний совпадают. Некоторые молекулярные изменения, играющие важную роль при НАЖБП, участвуют также в формировании ССЗ. При НАЖБП часто встречается атеросклероз, который лежит в основе возникновения и ССЗ.

Заключение. Во всех современных международных и российских рекомендациях по ведению больных с НАЖБП уделяется значительное внимание целесообразности скрининга ССЗ и необходимости снижения кардиометаболического риска у пациентов с НАЖБП при помощи модификации образа жизни (оптимизации диеты, уменьшения массы тела, повышения физической активности), применения медикаментозных средств из группы статинов, препаратов урсodeзоксихолевой кислоты и адеметионина.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, стеатогепатит, сердечно-сосудистые заболевания, распространенность, факторы риска.

Для цитирования: Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Цуканов В.В. Современные представления об ассоциации неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистой патологии. Доктор.Ру. 2024;23(4):27–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-27-31

Modern Views about the Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Pathology

Yu.L. Tonkikh, A.V. Vasyutin, V.V. Tsukanov

Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, separate division “Scientific Research Institute of medical problems of the North”; 3-g Partizan Zheleznnyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Aim. Based on current literature data, to evaluate the association between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular diseases (CVD), to consider the pathophysiological mechanisms underlying this relationship, and to indicate methods for reducing cardiometabolic risk in patients with NAFLD.

Key points. NAFLD occupies a leading position in the structure of chronic liver diseases, is one of the manifestations of metabolic syndrome and is closely associated with CVD. The relationship between the prevalence of NAFLD and CVD has been established in numerous studies. CVD is significantly more severe in patients with NAFLD. A number of meta-analyses have documented a direct association between NAFLD and cardiovascular mortality. Many pathophysiological mechanisms of development of these two diseases coincide. Some molecular changes that play an important role in NAFLD are also involved in the formation of CVD. Patients with NAFLD often have atherosclerosis, which also underlies the formation of CVD.

Conclusion. All modern international and Russian recommendations for the management of patients with NAFLD pay significant attention to the advisability of CVD screening and the need to reduce cardiometabolic risk in patients with NAFLD through lifestyle modification (optimizing diet, weight loss, increasing physical activity), using statin medications, ursodeoxycholic acid and ademetionine.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, liver steatosis, steatohepatitis, cardiovascular diseases, prevalence, risk factors.

For citation: Tonkikh Yu.L., Vasyutin A.V., Tsukanov V.V. Modern views about the association of non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology. Doctor.Ru. 2024;23(4):27–31. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-27-31

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется высокой распространенностью, ассоциированной с частотой ожирения и сахарного диабета. В настоящее время признано, что частота НАЖБП в различных регионах мира составляет около 25% [1, 2]. Ведущие факторы риска НАЖБП, такие как метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет 2 типа,

не зависят от этнической принадлежности и региона проживания [1].

В России в 2015 году проведено исследование DIREG 2, включавшее 50 145 пациентов в 16 городах Российской Федерации. В работе применялась методика изучения частоты патологии по обращаемости. Распространенность НАЖБП составила 37,3%. Ведущими факторами ее риска

✉ Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — E-mail: gastro@imprn.ru

были метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет 2 типа [3].

Прямую связь НАЖБП и ожирения подтверждает метаанализ 151 исследования (1 001 028 человек). Стеатоз печени наблюдался у 43,1% больных с ожирением, а стеатогепатит — у 33,7% [4].

В проспективном исследовании изучен 501 взрослый пациент с сахарным диабетом 2 типа в возрасте старше 50 лет. НАЖБП диагностировалась у 65% обследованных [5].

С учетом вышесказанного НАЖБП нередко рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома, выражающееся в инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции. Авторы ряда современных исследований считают такую парадигму устаревшей и утверждают, что НАЖБП, напротив, предшествует развитию этих состояний [6–8]. Существует представление о НАЖБП как о части мультисистемного заболевания [9].

Очевидно, что самую высокую значимость имеет ассоциация НАЖБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), так как они являются наиболее распространенными причинами смерти пациентов с НАЖБП [10–14]. В ряде клинических исследований обнаружено, что НАЖБП независимо связана с ССЗ после того, как были устранены влияния других традиционных факторов риска и компонентов метаболического синдрома [15, 16]. Поэтому проблема взаимосвязи НАЖБП и ССЗ является безусловно актуальной.

Цель нашего обзора — на основании современных литературных данных оценить ассоциацию между НАЖБП и ССЗ, рассмотреть патофизиологические механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, описать методы снижения кардиометаболического риска у больных НАЖБП.

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ассоциация частоты НАЖБП и ССЗ установлена в многочисленных исследованиях [17]. В метаанализе 32 работ (5 610 990 участников) продемонстрирована значительная связь НАЖБП с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС) (отношение шансов (ОШ) = 1,21, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,07–1,38), стенокардии (ОШ = 1,45, 95% ДИ: 1,17–1,79), с кальцинированием атеросклеротических бляшек коронарных артерий (ОШ = 1,55, 95% ДИ: 1,05–2,27) [18].

В систематическом обзоре и метаанализе с участием 25 867 пациентов риск клинических проявлений ССЗ при НАЖБП был значительно выше, чем без нее [19]. В метаанализах, включавших 34 043 больных из 16 исследований [20] и 165 000 участников 34 исследований [21], также установлено, что пациенты с НАЖБП в большей степени подвержены ССЗ.

В большинстве исследований определено нарастание риска ССЗ при повышении степени тяжести НАЖБП. Метаанализ 2022 года на основе 38 работ (67 070 пациентов с НАЖБП) показал, что распространенность ИБС у больных со стеатозом умеренной или тяжелой степени была выше, чем у пациентов с легким стеатозом ($p < 0,001$). Легкий стеатоз ассоциировался с субклиническими проявлениями ИБС, а умеренный и тяжелый — с клиническими формами ИБС [15].

Обзор 25 метаанализов обнаружил значительно более высокую частоту субклинических и клинических проявлений ИБС у пациентов с НАЖБП, чем у лиц без нее. Кроме того, зарегистрирована ассоциация НАЖБП с повышенным риском смерти от ССЗ (ОШ = 1,30, 95% ДИ: 1,08–1,54) [11].

При анализе данных 82 358 893 взрослых человек из регистра Национального центра статистики здравоохранения США выяснилось, что у больных НАЖБП чаще встречалась сопутствующая ИБС (14,9 против 8,4% участников без НАЖБП, $p < 0,001$), на фоне которой вероятность развития сердечной недостаточности возрастала в 3 раза (10,5 против 3,5%, $p < 0,001$), а показатели смертности — в 2 раза ($p < 0,001$) [12].

В ряде метаанализов зарегистрирована связь НАЖБП с повышенной сердечно-сосудистой смертностью [22]. Современная верификация идеи о том, является ли НАЖБП независимым фактором риска острой коронарной смерти, осуществлена с помощью метаанализа 17 обсервационных исследований с участием около 21 млн пациентов. В итоге продемонстрирована значимая связь между НАЖБП и острыми коронарными событиями [16].

В европейских [23], американских [8, 24], азиатских [25] и российских [26] рекомендациях определяется выраженная взаимосвязь НАЖБП и ССЗ. В связи с этим следует считать закономерным принятие в новых международных рекомендациях термина «метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени», критерии диагностики которой — наличие стеатоза печени и как минимум одного из пяти кардиометаболических факторов: 1) индекс Кетле $> 25 \text{ кг/м}^2$, окружность талии $> 94 \text{ см}$ у мужчин и $> 80 \text{ см}$ у женщин; 2) содержание глюкозы натощак $> 5,6 \text{ ммоль/л}$; 3) артериальное давление $> 130/85 \text{ мм рт. ст.}$; 4) уровень триглицеридов в крови $> 1,7 \text{ ммоль/л}$; 5) содержание холестерина липопротеинов высокой плотности в крови $< 1 \text{ ммоль/л}$ [27, 28].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Патофизиология взаимосвязи НАЖБП и ССЗ очень сложна и продолжает изучаться. Теория «двух ударов» ассоциации патогенеза НАЖБП и ССЗ по-прежнему остается актуальной [29].

В условиях положительного энергобаланса и возникновения ожирения наблюдается хроническое повышение содержания свободных жирных кислот в организме (преимущественно пальмитиновой, линоленовой и стеариновой кислот), эктопические жировые отложения образуются не только в печени, но и в других органах [30]. Это приводит к подавлению глюкозостимулированной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы с последующим их апоптозом, к развитию инсулинорезистентности в печени и мышцах.

Другой важный аспект формирования инсулинорезистентности связан со снижением окислительной активности митохондрий, что вызывает накопление внутриклеточных метаболитов жиров, стимулирующих воспалительные реакции [31].

НАЖБП ассоциирована с дислипидемией, поскольку в печени больных НАЖБП из-за увеличения жировой массы нарушаются поступление, синтез и регуляция обмена липидов: увеличиваются уровень триглицеридов и продукция липопротеинов очень низкой плотности [32].

Гипергликемия, гиперинсулинемия, гиперлипидемия и резистентность к инсулину у пациентов с НАЖБП стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток, что ведет к повреждению эндотелиальных клеток сосудов. Принято считать, что инсулинорезистентность является одним из патологических механизмов развития как НАЖБП, так и ССЗ [33].

В качестве «второго удара», обуславливающего ассоциацию НАЖБП и ССЗ, выступают перекисное окисление липидов и окислительный стресс. Окислительный стресс — это состояние, при котором выработка в организме реактивных

форм кислорода (АФК) превышает уровень его детоксикации. Накопление АФК при НАЖБП вызывает повреждение тканей за счет подавления эндотелий-зависимой вазодилатации, снижения эластичности сосудов и угнетения апоптоза эндотелиальных клеток, что способствует гиперплазии гладкомышечных клеток сосудов, апоптозу макрофагов в атеросклеротических бляшках и индукции окисления липопротеинов низкой плотности [34].

Субклиническое воспаление как в печени, так и в эндотелии сосудов играет важную роль в патогенезе НАЖБП, а также в патофизиологии атеросклероза (АС) [35]. Существенное значение в развитии и прогрессировании НАЖБП имеет иммунологическая дисфункция. Метаанализ, выполненный по базам данных PubMed, Web of Science, Кокрейновской библиотеки и EMBASE в конце 2021 года на основании 51 исследования с участием 36 074 пациентов и 47 052 лиц контрольной группы, показал наличие значительной связи НАЖБП с уровнями С-реактивного белка, интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли α и межклеточных молекул адгезии 1 [36]. Эти же медиаторы воспаления (С-реактивный белок, ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли α) связаны и с ИБС и последствиями АС, а увеличение их экспрессии в клетках печени и повышенные уровни в крови могут усиливать повреждение печени и индуцировать АС.

Поступление, удержание и окислительная модификация липопротеинов в различных воспалительных каскадах приводят к повреждению эндотелия, запуская врожденные и адаптивные иммунные реакции, сопровождающиеся высвобождением провоспалительных цитокинов, потенцируют секрецию ферментов, разрушающих матрикс, и внутрибляшковые кровоизлияния, нарушают динамический анти- и протромботический баланс, что ведет к прогрессированию АС и ИБС [37].

Инсулинорезистентность, возникающая при этом системном воспалении, дополнительно способствует развитию АС. При НАЖБП также обнаружено повышение уровней матричных металлопротеиназ, которое приводит к образованию атеросклеротических бляшек и дальнейшему развитию АС [38].

При объяснении связи НАЖБП и ССЗ большое значение придается нарушениям гормональной регуляции (снижению уровня адипонектина, повышению концентраций лептина, висфатина, резистина) [34, 39, 40] и действию генетических факторов. Так, гены *PNPLA3* и *TM6SF2* имеют отношение к метаболизму липидов в печени и атерогенной дислипидемии, свойственным пациентам с НАЖБП, и могут вызывать формирование АС и ИБС [41]. Кроме того, обнаружены 25 независимых однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с наличием жира в печени, которые способны усиливать или уменьшать метаболизм ApoB-содержащих липопротеинов, являющихся известными этиологическими факторами ИБС [42].

Таким образом, к потенциальным патофизиологическим механизмам, ответственным за увеличение частоты ССЗ при НАЖБП, относят инсулинорезистентность и системное воспаление, окислительный стресс, генетические факторы, а также эндотелиальную дисфункцию и формирование нестабильных атеросклеротических бляшек [43].

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Выраженность ассоциации НАЖБП и ССЗ обуславливает внимание к этой проблеме [14]. Для оптимизации ведения боль-

ных рекомендовано проводить скрининг и, при необходимости, углубленное обследование для диагностики ССЗ у больных НАЖБП. Целесообразно активно использовать комбинированную терапию неалкогольного стеатогепатита, которая при наличии показаний должна включать защиту сердечно-сосудистой системы (кардиометаболические препараты, антигипоксанты) и гиполипидемические средства (статины, фибраты, омега-3 жирные кислоты) [44]. Такой подход поддерживают ведущие российские гепатологи — академик РАН В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская и другие [26, 45]. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации, опубликованных в 2022 году, указаны две ведущие цели терапии НАЖБП: 1) профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза; 2) коррекция кардиометаболических факторов риска [26]. Современные европейские [23], американские [8, 24], азиатские [25] и российские [26] рекомендации содержат положения по модификации образа жизни, повышению физической активности и уменьшению массы тела в качестве терапии первой линии у пациентов с НАЖБП.

Рекомендации включают сокращение калорийности диеты (на 500–1000 ккал/день), увеличение доли продуктов, содержащих ω 3-полиненасыщенные жирные кислоты (морепродукты), уменьшение доли рафинированных углеводов, систематические физические упражнения средней интенсивности и повышение общей физической активности, снижение массы в случае ее избыточности на 7–10% от начальных величин [46].

Мнения о целесообразности применения статинов у пациентов с НАЖБП и гиперлипидемиями для уменьшения кардиометаболического риска единодушно придерживаются авторы всех международных [8, 23–25] и российских [26] рекомендаций. Современные работы подтверждают эту точку зрения [47, 48]. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и в работах российских экспертов подчеркивается, что больным НАЖБП целесообразно назначать препараты урсодезоксихолевой кислоты и адеметионин для снижения кардиометаболического риска [26, 28].

В рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, опубликованных в 2023 году, подтверждена эффективность современных эндокринологических препаратов, способствующих коррекции инсулинорезистентности (метформина, семаглутида, пиоглитазона) [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует тесная ассоциация между НАЖБП и ССЗ. Инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, окислительный стресс, нарушение иммунной и гормональной регуляции, воспаление, эндотелиальная дисфункция и действие генетических факторов являются важнейшими патофизиологическими механизмами, обуславливающими связь НАЖБП и ССЗ.

У пациентов с НАЖБП необходимо проводить скрининг ССЗ и активно использовать комбинированную терапию, цели которой — защита сердечно-сосудистой системы и профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза. Для снижения кардиометаболического риска больным НАЖБП следует рекомендовать изменение образа жизни и диеты. Целесообразно назначение им препаратов урсодезоксихолевой кислоты, адеметионина, и, при наличии показаний, гиполипидемических средств и других препаратов, необходимых для лечения ССЗ.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Тонких Ю.Л. — литературный поиск, написание текста рукописи; Васютин А.В. — участие в написании текста рукописи и редактировании, перевод на английский язык; Цуканов В.В. — разработка дизайна обзора, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Tonkikh, Yu.L. — literature search, writing the manuscript text; Vasyutin, A.V. — participation in writing the manuscript text and editing, translation into English; Tsukanov, V.V. — development of the review design, checking critical content, correcting the text of the article, approving the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при написании обзора.
The authors declare no external funding while writing this review.

Об авторах / About the authors

Тонких Юлия Леонгардовна / Tonkikh, Yu.L. — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tjulia@bk.ru

Васютин Александр Викторович / Vasyutin, A.V. — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander_vasyutin@mail.ru

Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@imprn.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Chander Sharma B. et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672–82. DOI: 10.1002/hep.30251
2. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A. et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–47. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(6):31–41. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (in Russian)
4. Quek J., Chan K.E., Wong Z.Y., Tan C. et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2023;8(1):20–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X
5. Ajmera V., Cepin S., Tesfai K., Hofflich H. et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J. Hepatol*. 2023;78(3):471–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.11.010
6. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G., Angulo P., Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig. Liver Dis*. 2015;47(3):181–90. DOI: 10.1016/j.dld.2014.09.020
7. Chen B., Tang W.H.W., Rodriguez M., Corey K.E. et al. NAFLD in cardiovascular diseases: a contributor or comorbidity? *Semin. Liver Dis*. 2022;42(4):465–74. DOI: 10.1055/s-0042-1757712
8. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
9. Pipitone R.M., Ciccioli C., Infantino G., La Mantia C. et al. MAFLD: a multisystem disease. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab*. 2023;14:20420188221145549. DOI: 10.1177/20420188221145549
10. Simon T.G., Roelstraete B., Hagström H., Sundström J. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a nationwide histology cohort. *Gut*. 2022;71(9):1867–75. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325724
11. Xiao J., Ng C.H., Chan K.E., Fu C. et al. Hepatic, extra-hepatic outcomes and causes of mortality in NAFLD — an umbrella overview of systematic review of meta-analysis. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2023;13(4):656–65. DOI: 10.1016/j.jceh.2022.11.006
12. Minhas A.M.K., Jain V., Maqsood M.H., Pandey A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease, heart failure, and long-term mortality: insights from the national health and nutrition examination survey. *Curr. Probl. Cardiol*. 2022;47(12):101333. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101333
13. Fu C.E., Ng C.H., Yong J.N., Chan K.E. et al. A meta-analysis on associated risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Endocr. Pract*. 2023;29(1):33–9. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.10.007
14. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69(9):1691–705. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320622
15. Toh J.Z.K., Pan X.H., Tay P.W.L., Ng C.H. et al. A meta-analysis on the global prevalence, risk factors and screening of coronary heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2022;20(11):2462–73.e10. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.09.021
16. Ismael A., Popa S.L., Dumitrascu D.L. Acute coronary syndromes and non-alcoholic fatty liver disease: “un affaire de coeur”. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2020;2020:8825615. DOI: 10.1155/2020/8825615
17. Polyzos S.A., Kechagias S., Tsochatzis E.A. Review article: non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: associations and treatment considerations. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2021;54(8):1013–25. DOI: 10.1111/apt.16575
18. Abosheisha H., Hussein M., Ghallab M., Abdelhamid M. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr*. 2024;18(1):102938. DOI: 10.1016/j.dsx.2023.102938
19. Mahfood Haddad T., Hamdeh S., Kanmanthareddy A., Alla V.M. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr*. 2017;11(suppl.1):S209–16. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.12.033
20. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J. Hepatol*. 2016;65(3):589–600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013

21. Wu S., Wu F., Ding Y., Hou J. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016;6:33386. DOI: 10.1038/srep33386
22. Bisaccia G., Ricci F., Khanji M.Y., Sorella A. et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2023;48(6):101643. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101643
23. Marchesini G., Day C.P., Dufour J.F., Canbay A. et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
24. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F. et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797–835. DOI: 10.1097/HEP.000000000000323
25. Chitturi S., Wong V.W., Chan W.K., Wong G.L. et al. The Asia-Pacific Working Party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017 — part 2: management and special groups. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;33(1):86–98. DOI: 10.1111/jgh.13856
26. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):104–40. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V. et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for preventive cardiology on diagnosis and treatment of non-alcoholic liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):104–40. (in Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
27. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M. et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J. Hepatol.* 2023;79(6):1542–56. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003
28. Цуканов В.В., Осипенко М.Ф., Белобородова Е.В., Ливзан М.А. и др. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):7–13. Tsukanov V.V., Osipenko M.F., Beloborodova E.V., Livzan M.A. et al. Practical aspects of clinical manifestations, pathogenesis and therapy of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: expert opinion. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(4):7–13. (in Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13
29. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *Доктор.Ру.* 2021;20(4):33–9. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. New aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Doctor.Ru.* 2021;20(4):33–9. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-33-39
30. Worm N. Beyond body weight-loss: dietary strategies targeting intrahepatic fat in NAFLD. *Nutrients.* 2020;12(5):1316. DOI: 10.3390/nu12051316
31. Chaaba R., Bouaziz A., Ben Amor A., Mnif W. et al. Fatty acid profile and genetic variants of proteins involved in fatty acid metabolism could be considered as disease predictor. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(5):979. DOI: 10.3390/diagnostics13050979
32. Mehta A., Lee T.B., Alebna P., Grandhi G.R. et al. Discordant association of nonalcoholic fatty liver disease with lipoprotein(a) and markers of atherogenic dyslipidemia. *J. Clin. Lipidol.* 2023;17(6):828–33. DOI: 10.1016/j.jacl.2023.09.003
33. Schinzari F., Cardillo C. Intricacies of the endothelin system in human obesity: role in the development of complications and potential as a therapeutic target. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020;98(9):563–9. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0651
34. Ismaiel A., Dumitrașcu D.L. Cardiovascular risk in fatty liver disease: the liver-heart axis-literature review. *Front. Med. (Lausanne).* 2019;6:202. DOI: 10.3389/fmed.2019.00202
35. Abdallah L.R., de Matos R.C., E Souza Y.P.D.M., Vieira-Soares D. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its links with inflammation and atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020;22(1):7. DOI: 10.1007/s11883-020-0820-8
36. Duan Y., Pan X., Luo J., Xiao X. et al. Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease. *Front. Immunol.* 2022;13:880298. DOI: 10.3389/fimmu.2022.880298
37. Attiq A., Afzal S., Ahmad W., Kandeel M. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2024;966:176338. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176338
38. Galiero R., Caturano A., Vetrano E., Cesaro A. et al. Pathophysiological mechanisms and clinical evidence of relationship between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2021;22(3):755–68. DOI: 10.31083/j.rcm2203082
39. Francisco V., Sanz M.J., Real J.T., Marques P. et al. Adipokines in non-alcoholic fatty liver disease: are we on the road toward new biomarkers and therapeutic targets? *Biology (Basel).* 2022;11(8):1237. DOI: 10.3390/biology11081237
40. Kasper P., Martin A., Lang S., Kütting F. et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin. Res. Cardiol.* 2021;110(7):921–37. DOI: 10.1007/s00392-020-01709-7
41. Chew N.W.S., Chong B., Ng C.H., Kong G. et al. The genetic interactions between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases. *Front. Genet.* 2022;13:971484. DOI: 10.3389/fgene.2022.971484
42. Björnson E., Adiels M., Bergström G., Gummesson A. The relationship between genetic liver fat and coronary heart disease is explained by apoB-containing lipoproteins. *Atherosclerosis.* 2024;388:117397. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117397
43. Arslan U., Yenerçay M. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and coronary heart disease. *World J. Clin. Cases.* 2020;8(20):4688–99. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i20.4688
44. Dufour J.F., Caussy C., Loomba R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges. *Gut.* 2020;69(10):1877–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319104
45. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Лунков В.Д. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):109–17. Maevskaya M.V., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V., Lunkov V.D. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. *Therapeutic Archive.* 2019;91(2):109–17. (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000122
46. Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol.* 2017;67(4):829–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
47. Zhang J., Fu S., Liu D., Wang Y. et al. Statin can reduce the risk of hepatocellular carcinoma among patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2023;35(4):353–8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002517
48. Dai W., Xu B., Li P., Weng J. Statins for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Ther.* 2023;30(1):e17–25. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001499 **D**

Поступила / Received: 19.03.2024

Принята к публикации / Accepted: 24.04.2024

Предиабет: современные подходы к диагностике и лечению

С.В. Дора ✉, А.Р. Волкова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Описать современные подходы к диагностике и лечению предиабета.

Основные положения. С учетом роста числа пациентов с предиабетом необходима своевременная диагностика этого состояния. Крайне важным представляется в случае подтверждения нарушений углеводного обмена активное лечение уже на этапе предиабета, воздействие на разные звенья патогенеза. Ведение таких пациентов подразумевает прежде всего изменение образа жизни и решение вопроса о назначении лекарственной терапии. Выбирая вариант лечения при предиабете, важно принимать во внимание тип нарушения углеводного обмена. При нарушенной гликемии натощак в большей степени патогенетически обоснованным вариантом является метформин, а при нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) — Субетта.

Заключение. Субетта, нормализуя показатели постприандиальной гликемии и уровень гликированного гемоглобина у пациентов с предиабетом (НТГ), возможно, способствует снижению сердечно-сосудистых рисков. Однако подобных исследований в настоящее время нет, в связи с чем представляется актуальным проведение работ, оценивающих влияние терапии данным препаратом на риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом.

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет 2 типа, нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, Субетта, метформин.

Для цитирования: Дора С.В., Волкова А.Р. Предиабет: современные подходы к диагностике и лечению. Доктор.Ру. 2024;23(4):32–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-32-37

Prediabetes: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment

S.V. Dora ✉, A.R. Volkova

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6-8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022

ABSTRACT

Aim. To describe modern approaches to the diagnosis and treatment of prediabetes.

Key points. Taking into account the growing number of patients with prediabetes, timely diagnosis of this condition is necessary. In case of confirmation of carbohydrate metabolism disorders, active treatment is extremely important already at the stage of prediabetes, the effect on various links of pathogenesis. The management of such patients implies, first of all, an active lifestyle change and a decision on the appointment of drug therapy. When choosing a treatment option for prediabetes, it is important to take into account the type of carbohydrate metabolism disorder. With impaired fasting glycemia, metformin is a more pathogenetically justified option, and with impaired glucose tolerance – Subetta.

Conclusion. The substrate, normalizing the indicators of postprandial glycemia and the level of glycosylated hemoglobin in patients with prediabetes (impaired glucose tolerance), may contribute to reducing cardiovascular risks. However, there are currently no such studies, and therefore it seems relevant to carry out work evaluating the effect of therapy with this drug on the risk of cardiovascular events in patients with prediabetes.

Keywords: prediabetes, type 2 diabetes mellitus, impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, Subetta, metformin.

For citation: Dora S.V., Volkova A.R. Prediabetes: modern approaches to diagnosis and treatment. Doctor.Ru. 2024;23(4):32–37. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-32-37

Предиабет определяется как раннее нарушение углеводного обмена, при котором уровень повышения глюкозы крови не достигает диагностических критериев сахарного диабета 2 типа (СД2) [1]. Предиабет является предшественником СД2, характеризуясь высоким риском его развития. Различают два варианта предиабета: нарушенная гликемия натощак (НГН) при повышении уровня глюкозы плазмы натощак не менее 6,1 ммоль/л, но не превышая 7,0 ммоль/л с нормальным уровнем постприандиальной глюкозы (менее 7,8 ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ)) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ), критерием которой является повышение глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой при ПГТТ до 7,8–11,0 ммоль/л. Превышение

тощаковой глюкозы плазмы крови выше 7,0 ммоль/л и/или постприандиальной глюкозы более 11,0 ммоль/л являются критериями СД 2.

Гликированный гемоглобин (HbA1c) также используется для диагностики СД. Диагностическим критерием является уровень HbA1c равный или более 6,5%.

В то же время пограничные уровни повышения HbA1c свидетельствуют о наличии нарушений углеводного обмена и также связаны с более высоким риском развития СД2. Исследование TOPICS 4, с участием 4670 мужчин и 1571 женщины без установленного диагноза СД2, показало, что сочетание гликемии натощак 6,1–6,9 ммоль/л с уровнем HbA1c 6,0–6,4% повышает вероятность развития СД2 у обследованных в течение 5 лет до 100% [2]. Однако,

✉ Дора Светлана Владимировна / Dora, S.V. — E-mail: doras2001@mail.ru

согласно рекомендациям ВОЗ, уровень HbA1c 6,0–6,4% не позволяет поставить диагноз предиабет, и требуется дообследование (оценка гликемии натощак и/или проведение ПГТТ) [3].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРЕДИАБЕТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Осенью 2013 года в Российской Федерации началось масштабное эпидемиологическое исследование NATION. Основной задачей исследования была оценка распространенности СД2 в РФ. Участникам производился забор венозной крови для определения уровня HbA1c. Диагноз предиабет ставился при концентрации HbA1c от $\geq 5,7\%$ до $< 6,5\%$ (критерий предиабета Американской ассоциации диабета). В период 2013–2015 года в исследование были включены 26620 человек в возрасте от 20 до 79 лет. Участники отбирались в людных местах, торговых центрах, городских улицах [4].

По полученным данным, распространенность предиабета в российской популяции оказалась достаточно высокой — 19,3% [4]. Его частота среди людей с избыточной массой тела составила 18,6%, у лиц с ожирением — 33,1%.

Предиабет необходимо своевременно диагностировать. Он закономерно трансформируется в СД2 и повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. Нарушения углеводного обмена в несколько раз увеличивают частоту ишемической болезни сердца (ИБС), повышая смертность от ССЗ в 1,5 раза [3, 6].

Важно отметить, что предиабет в последнее время значимо чаще выявляется у пациентов молодого и среднего возраста, что делает это состояние все более социально и экономически значимым [7, 8].

Распространенность предиабета, принимающая масштабы эпидемии, являясь драйвером роста заболеваемости СД2 и сердечно-сосудистой смертности, требует массовых и безотлагательных мер в борьбе с этим недугом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕДИАБЕТА

Несмотря на отсутствие жалоб у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена, любые факторы риска развития таких состояний должны настораживать врача и определять тактику обследования [1]¹. Факторы риска развития предиабета и СД2:

- возраст старше 45 лет;
- избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела ≥ 25 кг/м²);
- семейный анамнез СД (родители или братья/сестры);
- НТГ или НГН в анамнезе;
- гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе;
- артериальная гипертензия ($\geq 140/90$ мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия);
- привычно низкая физическая активность;
- уровень холестерина липопротеинов высокой плотности $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов $\geq 2,82$ ммоль/л;
- синдром поликистозных яичников;
- сердечно-сосудистые заболевания.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРЕДИАБЕТА

Предиабет — крайне разнородное метаболическое состояние. Патофизиологические нарушения, лежащие в основе развития НГН и НТГ, существенно различаются [9].

У пациентов с НТГ в первую очередь страдает периферическая чувствительность к инсулину в мышечной ткани, при отсутствии активации глюконеогенеза в печени и формирования инсулинорезистентности ее ткани. Развивается дефицит поздней фазы секреции инсулина, что обуславливает постпрандиальную гипергликемию при ПГТТ [10, 11].

Основы патогенеза развития НГН изучены в работе М. Kanat и соавт. в 2012 г. Было показано, что при НГН в первую очередь страдают начальные этапы инсулинового ответа, нарушается ранняя фаза (0–30 минут) и первая фаза (0–10 мин) секреции инсулина [10]. В то же время, чувствительность к инсулину у таких пациентов не страдает, что подтверждается результатами клэмп-теста. Таким образом, сохраненная инсулиночувствительность тканей и ненарушенная отсроченная, поздняя фаза секреции инсулина обеспечивает нормальные уровни постпрандиальной глюкозы при ПГТТ, при повышенной тощачковой. Таким образом дисфункция β -клеток при НГН играет очевидную роль.

При сочетании двух вариантов предиабета, НГН и НТГ, кроме дисфункции β -клеток немаловажное значение имеет инсулинорезистентность тканей. Стоит отметить, что такое сочетание нарушений углеводного обмена увеличивает риск трансформации предиабета в СД2.

ПРЕДИАБЕТ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Другой важный фактор, который присутствует при всех нарушениях углеводного обмена, и предиабета в том числе, повышенный риск кардиоваскулярных осложнений, диктующий необходимость максимально раннего выявления и коррекции таких состояний. По данным многочисленных исследований, предиабет ассоциирован со значительным риском ССЗ [12–14].

В 2020 г. был опубликован метаанализ, который включал 129 исследований (10 069 955 участников). Его результаты показали, что у лиц с предиабетом значимо выше риск ССЗ и смерти от всех причин в течение следующих 10 лет наблюдения, чем у людей с нормальным уровнем гликемии. Развитие предиабета приводило к повышению риска смерти от всех причин в 1,13 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 1,10–1,17), от ССЗ — в 1,15 раза (95% ДИ: 1,11–1,18), инсульта — в 1,14 раза (95% ДИ: 1,08–1,20), ИБС — в 1,16 раза (96% ДИ: 1,11–1,21) [15].

Показано также, что НТГ увеличивает риск смерти как от всех причин, так и от ИБС и инсульта, значимо сильнее, чем НГН, что позволяет считать постпрандиальную гипергликемию независимым фактором риска кардиоваскулярных событий [15, 16].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ

Основными стратегиями ведения пациентов с предиабетом в предотвращении или задержке трансформации в СД2 являются модификация образа жизни и фармакологическая коррекция углеводных нарушений.

Изменение образа жизни — первостепенная задача профилактики и лечения ранних нарушений углеводного

¹ Шестакова М.В., Драпкина О.М., Бакулин И.Г., Галстян Г.Р. и др. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи. Методические рекомендации. М.; 2021. 40 с.

обмена. Врачи должны при каждом визите мотивировать и поощрять пациентов, находящихся в группе высокого риска, осуществлять эти изменения.

Модификация образа жизни

Главная роль в снижении скорости и вероятности трансформации предиабета в СД2 отводится модификации образа жизни. Рекомендуется снижение массы тела на 5–10% от исходной. Пациенту даются рекомендации по регулярной физической активности умеренной интенсивности и соблюдению режима питания с ограничением калоража и значительным сокращением потребления простых углеводов и насыщенных жиров [17–19]. Максимальные результаты достигаются в случае полной приверженности пациента ко всем аспектам модификации образа жизни и снизивших массу тела до рекомендованных значений.

В исследовании Finnish Diabetes Prevention Study продолжительностью 3,2 года изучено, как изменение образа жизни людей с высоким риском развития СД2 влияет на кумулятивную заболеваемость диабетом и сердечно-сосудистый риск [20]. Оказалось, что заболеваемость СД2 снижалась на 58% у пациентов следовавших рекомендациям врачей по снижению массы тела на 5%, потребления клетчатки по 15 г на каждые 1000 килокалорий, снижение доли жиров менее 30% от суточного объема потребления пищи и выполнявших 30 минут в день физической активности по сравнению с группой контроля (отношение рисков — 0,4; $p < 0,001$) [20].

В условиях реальной клинической практики модификация образа жизни в полном объеме, как правило, трудно выполнима, так как требуется постоянный контроль врача, а также дисциплина пациента. В связи с этим большинству лиц с предиабетом показана медикаментозная терапия в целях предотвращения развития СД2.

Медикаментозная терапия предиабета

Для профилактики перехода предиабета в СД2, согласно зарегистрированным показаниям в РФ, могут быть использованы два препарата — метформин и Субетта [21, 22].

Метформин

Метформин относится к гипогликемическим средствам из группы бигуанидов. Механизм его действия связан со способностью подавлять глюконеогенез в печени.

В проведенном в США исследовании Diabetes Prevention Program (DPP), изучалось возможность влияния модификации образа жизни и фармакотерапия метформином на развитие СД2 у пациентов с предиабетом (НГН и НТГ). 3234 пациента наблюдались в среднем 2,8 лет [23]. Пациенты первой группы вели обычный образ жизни и принимали плацебо, пациенты второй группы принимали метформин (850 мг 2 раза в день), без модификации образа жизни, в третьей группе пациенты следовали диете с ограничением калоража и жирной пищи и посвящали не менее 150 минут в неделю физическим нагрузкам. Целью модификации образа жизни было снижение веса на 5–7% от исходной [23].

Наилучшие результаты были получены у пациентов, принимавших метформин (4,8 случая развития СД2 на 100 пациенто-лет). Применение метформина снижало риск трансформации НТГ в СД2 на 31% у мужчин и на 25% у женщин

по сравнению с группой плацебо. В группе модификации образа жизни зарегистрировано 7,8 случая развития СД2 на 100 пациенто-лет, в группе плацебо — 11.

В группе метформина регистрировались ожидаемые проходящие побочные эффекты, связанные с влиянием метформина на работу желудочно-кишечного тракта, при том что в целом переносимость отмечена как хорошая [23, 24].

Субетта

Принципиально другим по своему механизму действия лекарственным средством является биологический препарат Субетта. Он комплексно влияет на основные звенья патогенеза предиабета и СД2 повышая чувствительность тканей к инсулину и нормализуя функциональную активность эндотелия сосудов.

Это биологический лекарственный препарат, созданный на основе аффинно очищенных антител к С-концевому фрагменту β -субъединицы рецептора инсулина и к эндотелиальной NO-синтазе. Подвергнутые градуальной технологии² аффинно очищенные антитела к С-концевому фрагменту β -субъединицы рецептора инсулина модифицируют (переводят в адаптивный режим работы) активность процессов фосфорилирования β -субъединиц инсулинового рецептора, что повышает чувствительность соматических клеток к инсулину и усиливает инсулин-зависимый метаболизм глюкозы, обеспечивая гипогликемическое действие препарата.

Подвергнутые градуальной технологии аффинно очищенные антитела к эндотелиальной NO-синтазе регулируют процессы синтеза оксида азота клетками эндотелия сосудов, и этим обуславливают эндотелиопротективный эффект, снижая реактивность сосудов и частоту явлений вазоспазма, улучшая микроциркуляцию.

Кроме того, за счет повышения чувствительности жировой ткани к инсулину препарат усиливает продукцию адипонектина [25] — гормона, регулирующего энергетический гомеостаз и обладающего рядом протективных эффектов (антипролиферативным, кардиопротективным, противовоспалительным, антиатерогенным и др.) [26–28].

В экспериментальных исследованиях показано, что препарат активирует рецептор инсулина путем влияния на его β -субъединицы. Он повышает соотношение фосфорилированных форм β -субъединиц инсулинового рецептора к нефосфорилированным формам при *in vitro* внесении препарата в среду без инсулина (в 3 раза по сравнению с исходными значениями; $p < 0,001$) и с добавлением инсулина (в 2 по сравнению с содержанием инсулина; $p < 0,001$), усиливая способность гормона стимулировать фосфорилирование остатков тирозина во внутриклеточном домене β -субъединицы рецептора [29]. Последнее особенно актуально для пациентов с предиабетом, т. к. секреция инсулина у них еще сохранена.

Препарат существенно увеличивает чувствительность тканей к инсулину, стимулируя перенос глюкозы в миоциты посредством ее основного транспортера GLUT-4. Комбинация его с инсулином *in vitro* на 47,5% ($p < 0,001$) повышала инсулинозависимый захват глюкозы миоцитами, в то время как плацебо существенно не влияло на данный показатель [30].

Инкубация препарата Субетта со зрелыми адипоцитами человека в среде, не содержащей инсулин, приводила

² Биологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии. Общая фармакопейная статья № ОФС.1.7.0001. Дата введения в действие: 01.09.2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennye-preparaty-poluchennye-na-osnove-gradualnoy-tehnologii> (дата обращения — 25.02.2024).

к значимому возрастанию продукции клетками адипонектина (в 3–5 раз по сравнению с контролями без инкубации с препаратом Субетта; $p = 0,001$), важнейшим эффектом которого является снижение глюко- и липогенеза в печени [25].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) с участием пациентов 18–70 лет с НТГ продемонстрировано, что 12-недельный курс терапии этим препаратом уменьшал уровень НГН (по данным ПГТТ) на 2,05 ммоль/л ($p < 0,0001$). Важно отметить, что состояние нормогликемии достигнуто у 65,2% пациентов (постпрандиальные значения $< 7,8$ ммоль/л). Значимых различий по нежелательным явлениям между группами не было. Таким образом, результаты данного исследования показали, что применение препарата продлевало период нормогликемии у пациентов с НТГ и снижало риск развития СД2 [31].

В другом исследовании с участием пациентов с СД2 изучали динамику состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии на фоне монотерапии метформином или его комбинации с препаратом Субетта. Через 3 мес от начала сочетанной терапии метформином и препаратом Субетта отмечено улучшение состояния микроциркуляторно-тканевой системы, в то время как монотерапия метформином не приводила к улучшению показателей микроциркуляции и тканевого метаболизма [32]. Препарат Субетта можно применять как для лечения предиабета и профилактики его перехода в СД2, так и для коррекции проявлений СД2 в составе комплексной терапии [31, 33].

В настоящее время отсутствуют прямые сравнительные исследования влияния метформиона и препарата Субетта на риск развития СД2 у пациентов с предиабетом. В связи с этим выполнен анализ (скорректированное не прямое сравнение) результатов двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ эффективности и безопасности препарата у пациентов с НТГ [31] данных ряда исследований метформиона, аналогичных по критериям включения и эффективности.

В исследовании препарата Субетта у пациентов с НТГ ($n = 202$) в качестве первичной конечной точки оценивали динамику уровня глюкозы плазмы через 2 ч после ПГТТ через 12 нед терапии, в качестве вторичных конечных точек — долю пациентов с уровнем глюкозы плазмы через 2 ч после ПГТТ $< 7,8$ ммоль/л, динамику концентраций глюкозы плазмы натощак и HbA1c через 12 нед лечения [31].

В рамках упомянутого выше исследования DPP [23] в качестве первичной конечной точки фиксировали частоту развития СД, диагностированного по результатам ПГТТ (гипер-

гликемия $> 11,0$ ммоль/л) или по содержанию глюкозы плазмы натощак $> 7,0$ ммоль/л, оцениваемых каждые 6 мес. Кроме того, определяли динамику концентрации глюкозы через 2 ч после ПГТТ, уровней глюкозы плазмы натощак и HbA1c, долю пациентов с концентрацией глюкозы через 2 ч после ПГТТ $< 7,8$ ммоль/л.

При межгрупповом сравнении изучаемых показателей установлено, что эффективность препарата Субетта в снижении уровней HbA1c и глюкозы через 2 ч после ПГТТ значительно превышает таковую метформиона. Рассчитанный на основании отношения шансов (ОШ) (по доле пациентов, достигших через 12 нед лечения значений гликемии через 2 ч после ПГТТ $< 7,8$ ммоль/л) риск развития СД2 у пациентов с предиабетом на фоне применения препарата был в 3,47 раза ниже, чем на фоне приема метформиона (ОШ = 3,47, 95% ДИ: 2,18–5,62; $p < 0,005$, разница рисков — 30,2%).

В то же время сравнение влияния препарата Субетта и метформиона на уровень глюкозы плазмы натощак свидетельствует в пользу большей эффективности метформиона в отношении данного параметра. Конечные значения гликемии натощак в группе метформиона ниже.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом роста числа пациентов с предиабетом необходима своевременная диагностика этого состояния. Вместе с тем, активная коррекция нарушений углеводного обмена на самых ранних этапах, с учетом различных патогенетических механизмов, лежащих в их основе, позволит снизить риски развития СД2 [34–36]. Ведение таких пациентов подразумевает прежде всего активное изменение образа жизни и решение вопроса о назначении лекарственной терапии. Выбирая вариант лечения при предиабете, важно принимать во внимание тип нарушения углеводного обмена. При НГН в большей степени патогенетически обусловленным вариантом является метформин, а при НТГ — Субетта.

Не менее важным вектором ведения пациентов с предиабетом является контроль факторов риска атеросклероза [37]. Показано, что нормогликемия значительно уменьшает частоту развития кардиоваскулярных событий и, возможно, предотвращает формирование микроангиопатий [37–40].

Субетта, нормализуя показатели постпрандиальной глюкозы и уровень HbA1c у пациентов с предиабетом (НТГ), возможно, способствует снижению сердечно-сосудистых рисков. Однако подобных исследований в настоящее время нет, в связи с чем представляется актуальным проведение работ, оценивающих влияние терапии данным препаратом на риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с предиабетом.

Статья печатается в авторской редакции.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Дора С.В. — создание концепции статьи, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант; Волкова А.Р. — составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Dora, S.V. — the article conception, drafting of a manuscript and its critical revision with a valuable intellectual comment, taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version; Volkova, A.R. — drafting of a manuscript and its critical revision with a valuable comment intellectual content, taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФИРМА «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», однако это не оказало влияния на мнение авторов.

The article has been funded by the financial support from Research and Production Company Materia Medica Holding LLC; however, it has not influenced the authors' own opinions.

Об авторах / About the authors

Дора Светлана Владимировна / Dora, S.V. — д. м. н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 9845-0065. <http://orcid.org/0000-0002-8249-6075>. E-mail: doras2001@mail.ru

Волкова Анна Ральфовна / Volkova, A.R. — д. м. н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 4007-1288. <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>. E-mail: volkovaa@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й вып. М.; 2023. 236 с. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. Standards of specialized diabetes care. 11 ed. M.; 2023. 236 p. (in Russian). DOI: 10.14341/DM13042
- Heianza Y., Arase Y., Fujihara K., Tsuji H. et al. Screening for pre-diabetes to predict future diabetes using various cut-off points for HbA(1c) and impaired fasting glucose: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 4 (TOPICS 4). *Diabet. Med.* 2012;29(9):e279–85. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03686.x
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Дедов И.И. и др. Сахарный диабет 2-го типа: клинические рекомендации против реальной клинической практики. *Терапевтический архив.* 2023;95(10):833–8. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Dedov I.I. et al. Diabetes mellitus type 2: National Russian guidelines vs real clinical practice. *Therapeutic Archive.* 2023;95(10):833–8. (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202424
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104–12. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–12. (in Russian). DOI: 10.14341/DM2004116-17
- Garber A.J., Handelsman Y., Einhorn D., Bergman D.A. et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr. Pract.* 2008;14(7):933–46. DOI: 10.4158/EP.14.7.933
- Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Шепель Р.Н., Раковская Ю.С. и др. Анализ распространенности предиабета и реальная клиническая практика назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом. *Профилактическая медицина.* 2022;25(12):96–105. Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Shepel R.N., Rakovskaya Yu.S. et al. Analysis of prediabetes prevalence and real-world practice in prescribing drug therapy to prediabetic patients. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(12):96–105. (in Russian). DOI: 10.17116/profmed20222512196
- Овсянникова А.К., Зубарева Д.Ю. Особенности течения сахарного диабета 2-го типа у лиц молодого возраста. *Медицинский совет.* 2022;10:57–61. Ovsyannikova A.K., Zubareva D.Yu. Features of the course of type 2 diabetes mellitus in young people. *Medical Council.* 2022;10:57–61. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-10-57-61
- Magliano D.J., Sacre J.W., Harding J.L., Gregg E.W. et al. Young-onset type 2 diabetes mellitus — implications for morbidity and mortality. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16(6):321–31. DOI: 10.1038/s41574-020-0334-z
- Бирюкова Е.В., Шинкин М.В., Старшинова А.А. Предиабет — актуальная медико-социальная проблема современности. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(12):42–50. Biryukova E.V., Shinkin M.V., Starshinova A.A. Prediabetes is an urgent medical and social problem of our time. *Effective Pharmacotherapy.* 2023;19(12):42–50. (in Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-12-42-50
- Kanat M., Mari A., Norton L., Winnier D. et al. Distinct B-cell defects in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2012;61(2):447–53. DOI: 10.2337/db11-0995
- Моргунова Т.Б., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Предиабет: проблемы и пути решения. *Медицинский совет.* 2021;12:220–7. Morgunova T.B., Glinkina I.V., Fadeev V.V. Prediabetes: challenges and opportunities. *Medical Council.* 2021;12:220–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-220-227
- Wang T., Lu J., Su Q., Chen Y. et al. Ideal cardiovascular health metrics and major cardiovascular events in patients with prediabetes and diabetes. *JAMA Cardiol.* 2019;4(9):874–83. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2499
- Lu J., He J., Li M., Tang X. et al. Predictive value of fasting glucose, postload glucose, and hemoglobin A1c on risk of diabetes and complications in Chinese adults. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1539–48. DOI: 10.2337/dc18-1390
- Hubbard D., Colantonio L.D., Tanner R.M., Carson A.P. et al. Prediabetes and risk for cardiovascular disease by hypertension status in black adults: the Jackson heart study. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2322–9. DOI: 10.2337/dc19-1074
- Tang K., Cores O., Matsushita J., Sharrett A.R. et al. Mortality implications of prediabetes and diabetes in older adults. *Diabetes Care.* 2020;43(2):382–8. DOI: 10.2337/dc19-1221
- Welsh C., Welsh P., Celis-Morales C.A., Mark P.B. et al. Glycated hemoglobin, prediabetes, and the links to cardiovascular disease: data from UK Biobank. *Diabetes Care.* 2020;43(2):440–5. DOI: 10.2337/dc19-1683
- Cai X., Zhang Y., Li M., Wu J.H. et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m2297. DOI: 10.1136/bmj.m2297
- DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ.* 1998;317(7155):371–5. DOI: 10.1136/bmj.317.7155.371
- Takao T., Suka M., Yanagisawa H., Iwamoto Y. Impact of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.* 2017;8(4):600–8. DOI: 10.1111/jdi.12610
- Lindström J., Peltonen M., Eriksson J.G., Ilanne-Parikka P. et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia.* 2013;56:284–93. DOI: 10.1007/s00125-012-2752-5
- Мкртумян А.М., Егшатыан Л.В. Субетта — новый активатор рецептора инсулина. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(12):12–7. Mkrtumyan A.M., Yegshatyan L.V. Subetta — a new activator of the insulin receptor. *Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(12):12–7. (in Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-12-12-17

22. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Дудинская Е.Н. и др. Вызов современной эндокринологии: поиски комбинированной терапии в условиях инсулинорезистентности (лекция). Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020;9(1):60–9. Ametov A.S., Demidova T.Yu., Mkrtyunyan A.M., Dudinskaya E.N. et al. Challenge in modern endocrinology: search for combined treatment on the back of insulin resistance (lecture). Endocrinology: News, Opinions, Training. 2020;9(1):60–9. (in Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-60-69
23. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care*. 2012;35(4):731–7. DOI: 10.2337/dc11-1299
24. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(6):393–403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512
25. Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro. *Int. J. Endocrinol.* 2013;2013:925874. DOI: 10.1155/2013/925874
26. Quedraogo R., Wu X., Xu S.Q., Fuchsel L. et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes*. 2006;55(6):1840–6. DOI: 10.2337/db05-1174
27. Goldstein B.J., Scalia R.G., Ma X.L. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2009;6(1):27–35. DOI: 10.1038/ncpcardio1398
28. Tao L., Gao E., Jiao X., Yuan Y. et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves oxidative/nitritative stress. *Circulation*. 2007;115(11):1408–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666941
29. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., Tarasov S.A. et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr. Diabetes*. 2015;5(7):e169. DOI: 10.1038/nutd.2015.20
30. Gorbunov E.A., Nicoll J., Myslivets A.A., Kachaeva E.V. et al. Subetta enhances sensitivity of human muscle cells to insulin. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015;159(4):463–5. DOI: 10.1007/s10517-015-2992-8
31. Mkrtyunyan A., Ametov A., Demidova T., Volkova A. et al. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta. *J. Clin. Med.* 2022;11(5):1390. DOI: 10.3390/jcm11051390
32. Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М. Использование лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для оценки состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии препаратом Субетта. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(12):8–14. Shinkin M.V., Zvenigorodskaya L.A., Mkrtyunyan A.M. Laser Doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy use to assess the condition of the microcirculatory bed and tissue metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus on the background of Subetta therapy. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(12):8–14. (in Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-12-8-14
33. Мкртумян Ф.М., Воробьев С.В., Волкова А.Р., Ворохобина Н.В. Влияние препарата Субетта на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. Фарматека. 2020;27(12):38–48. Mkrtyunyan A.M., Vorobyev S.V., Volkova A.R., Vorokhobina N.V. Effects of Subetta on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Farmateka*. 2020;27(12):38–48. (in Russian). DOI: 10.18565/pharmateka.2020.12.38-48
34. Madsen K.S., Chi Y., Metzendorf M.I., Richter B. et al. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;12(12):CD008558. DOI: 10.1002/14651858.CD008558.pub2
35. Abdul-Ghani M.A., Lyssenko V., Tuomi T., DeFronzo R.A. et al. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care*. 2009;32(2):281–6. DOI: 10.2337/dc08-1264
36. Khetan A.K., Rajagopalan S. Prediabetes. *Can. J. Cardiol.* 2018;34(5):615–23. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.030
37. Brannick B., Dagogo-Jack S. Prediabetes and cardiovascular disease: pathophysiology and interventions for prevention and risk reduction. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2018;47(1):33–50. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.10.001
38. Perreault L., Temprosa M., Mather K.J., Horton E. et al. Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2622–31. DOI: 10.2337/dc14-0656
39. Yakubovich N., Gerstein H.C. Is regression to normoglycaemia clinically important? *Lancet*. 2012;379(9833):2216–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60828-9
40. Perreault L., Pan Q., Schroeder E.B., Kalyani R.R. et al. Regression from prediabetes to normal glucose regulation and prevalence of microvascular disease in the diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPPOS). *Diabetes Care*. 2019;42(9):1809–15. DOI: 10.2337/dc19-0244

Поступила / Received: 01.06.2024

Принята к публикации / Accepted: 18.06.2024

Уровень глюкозы, ассоциированный с возникновением новых случаев сахарного диабета 2 типа у мужчин и женщин 45–69 лет в Новосибирске

С.В. Мустафина, Л.В. Щербакова, В.И. Алфёрова , В.А. Могильная, С.К. Малютина, О.Д. Рымар

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить уровень глюкозы, ассоциированный с возникновением новых случаев сахарного диабета 2 типа (СД2). **Дизайн.** Проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. Исследование репрезентативной выборки жителей г. Новосибирска проведено в 2003–2005 гг. в ходе международного проекта Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe. В представленную работу включены показатели 3146 человек в возрасте 45–69 лет без предшествующего анамнеза по нарушениям углеводного обмена (из анализа исключены все лица с установленным СД2 на момент первичного обследования). В исследование вошли люди без СД в анамнезе, обследованные в 2003–2005 гг. и в 2015–2018 гг. повторно. Новые случаи СД2 диагностировались в 2003–2021 гг. СД по эпидемиологическим критериям устанавливали при уровне глюкозы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, по данным анамнеза и Городского регистра сахарного диабета.

Результаты. Исходно повышенная концентрация глюкозы натощак (5,6–6,9 ммоль/л) выявлена у 45,3% участников (у 28,5% — 5,6–6,0 ммоль/л, гипергликемия 6,1–6,9 ммоль/л — у 16,8%). По данным наблюдения в динамике, к 2021 г. у 316 (10,1%) человек диагностирован СД2. Пороговое значение глюкозы крови, определяющее риск развития СД2 в динамике, — 5,7 ммоль/л, Se = 64,2%, Sp = 61,4%, AUC = 0,67.

Заключение. По полученным нами данным, среди жителей г. Новосибирска 45–69 лет без СД высока распространенность гипергликемии натощак (5,6 ммоль/л и более). Уровень глюкозы 5,7 ммоль/л является пороговым значением, ассоциированным с возникновением новых случаев СД2 у людей 45–69 лет.

Ключевые слова: новые случаи сахарного диабета 2 типа, уровень глюкозы натощак, гипергликемия натощак.

Для цитирования: Мустафина С.В., Щербакова Л.В., Алфёрова В.И., Могильная В.А., Малютина С.К., Рымар О.Д. Уровень глюкозы, ассоциированный с возникновением новых случаев сахарного диабета 2 типа у мужчин и женщин 45–69 лет в Новосибирске. Доктор.Ру. 2024;23(4):38–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-38-44

Glucose Levels Associated with the Occurrence of New Cases of Type 2 Diabetes Mellitus in Men and Women Aged 45–69 Years in Novosibirsk

S.V. Mustafina, L.V. Shcherbakova, V.I. Alferova , V.A. Mogilnaya, S.K. Malyutina, O.D. Rymar

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089

ABSTRACT

Aim. What glucose level is associated with the occurrence of new cases of diabetes mellitus 2 type (T2DM).

Design. Prospective cohort study.

Materials and methods. A survey of a representative sample of Novosibirsk residents was carried out in 2003–2005 as part of the international project Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe. The presented work included indicators of 3146 people aged 45–69 years without a previous history of carbohydrate metabolism disorders (all individuals with established T2DM at the time of the initial examination were excluded from the analysis). The study included people without a history of diabetes, examined in 2003–2005 and again in 2015–2018. New cases of T2DM were diagnosed in 2003–2021. According to epidemiological criteria, diabetes was established when the fasting blood glucose level was ≥ 7.0 mmol/L, according to the anamnesis and the City Diabetes Registry.

Results. Initially, elevated fasting glucose concentrations (5.6–6.9 mmol/L) were detected in 45.3% of participants (28.5% — 5.6–6.0 mmol/L, hyperglycemia 6.1–6.9 mmol/L — 16.8%). According to dynamic observation data, by 2021, 316 (10.1%) people will be diagnosed with T2DM. The threshold blood glucose value that determines the risk of developing T2DM over time is 5.7 mmol/L, Se = 64.2%, Sp = 61.4%, AUC = 0.67.

Conclusion. According to our data, among residents of Novosibirsk aged 45–69 years without diabetes, the prevalence of fasting hyperglycemia is high (5.6 mmol/L or more). Glucose level 5.7 mmol/L is the threshold value associated with new cases of T2DM in people 45–69 years of age.

Keywords: new cases of type 2 diabetes mellitus, fasting glucose levels, fasting hyperglycemia.

For citation: Mustafina S.V., Shcherbakova L.V., Alferova V.I., Mogilnaya V.A., Malyutina S.K., Rymar O.D. Glucose levels associated with the occurrence of new cases of type 2 diabetes mellitus in men and women aged 45–69 years in Novosibirsk. Doctor.Ru. 2024;23(4):38–44. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-38-44

 Алфёрова Влада Игоревна / Alferova, V.I. — E-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) является диагностическим критерием сахарного диабета (СД), а также индикатором функции поджелудочной железы и резистентности к инсулину [1, 2]. Нормальный диапазон значений был установлен на уровне 3,9–6,1 ммоль/л Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association, ADA) в 1997 г. [3] и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1999 г. [4]. В 2003 г. ADA уменьшила верхнюю границу до 5,6 ммоль/л [5], однако стандарт ВОЗ остался неизменным¹.

Предиабет увеличивает риск развития СД 2 типа (СД2), атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, таких как нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, а также смерти от них [6]. Коррекция гипергликемии на этапе предиабета повышает качество жизни пациентов, снижает затраты системы здравоохранения и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Оценка эпидемиологических характеристик предиабета осложняется отсутствием единых диагностических критериев этого состояния. Так, различные авторы предлагают использовать для оценки распространенности предиабета отдельно нарушение гликемии натощак, нарушенную толерантность к глюкозе, уровень гликированного гемоглобина, различные комбинации этих критериев [8].

В России частота предиабета в исследовании NATION составила 19,3%, причем в отдельных федеральных округах данный показатель колебался от 10,3 до 22%. В Сибирском федеральном округе предиабет выявлен у 18,6% обследованных [9]. В исследовании Ноогр установлено, что среди лиц с предиабетом в течение 8 лет у 41,6% развивается СД2 [10]. Поэтому использование в качестве критерия предиабета уровня ГПН $\geq 6,1$ ммоль/л может оказаться неэффективным для предотвращения СД2. Предыдущие исследования показали, что люди с более высоким содержанием ГПН, даже те, у кого оно находится в референсном диапазоне, более склонны к развитию СД2 [11–15]. Таким образом, актуально изучение распространенности различных типов нарушений углеводного обмена и их динамики в ходе многолетнего наблюдения.

Цель исследования — определить уровень глюкозы, ассоциированный с возникновением новых случаев СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование репрезентативной выборки жителей г. Новосибирска проведено в 2003–2005 гг. в ходе международного проекта Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe (НАПЕЕЕ). В рамках проекта изучено население Октябрьского и Кировского районов Новосибирска — типичных по своим административным, экономическим и социальным характеристикам. Репрезентативные выборки мужчин и женщин формировались по таблицам случайных чисел на основе избирательных списков.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТФМ — филиала ИЦиГ СО РАН. От каждого участника получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Обследованы 9360 человек в возрасте 45–69 лет, из них для проведения данного анализа сформирована выборка из 3146 мужчин и женщин без предшествующего анамнеза

по нарушениям углеводного обмена (из анализа исключены все лица с установленным СД2 на момент первичного обследования). Участников обследовали дважды: в 2003–2005 гг. и в 2015–2018 гг.

В статье представлены два этапа анализа.

1. Проанализированы изменения показателей глюкозы за 12 лет: с 2003–2005 гг. до обследования в 2015–2018 гг. На этом этапе оценивали динамику изменений углеводного обмена: новые случаи СД2, сохранение гликемии в предиабетическом диапазоне, нормализацию уровня глюкозы.

2. Определена частота впервые выявленного СД2 за все время наблюдения — до 2021 г.

Новые случаи СД2 диагностировались в 2003–2021 гг. СД2 по эпидемиологическим критериям устанавливали при уровне глюкозы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (ВОЗ, 1999) или при установленном диагнозе СД2, по данным повторного обследования и/или Городского регистра сахарного диабета (руководитель — к. м. н. Сазонова О.В.). Работа по определению числа случаев СД по регистру поддержана бюджетной темой FWNR-2024-0002.

При базовом скрининге проведены антропометрическое, клиническое, биохимическое обследования и анкетирование всех участников. Антропометрические измерения: рост, масса тела, окружность талии и индекс массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$). Артериальное давление измеряли трижды с интервалом в 2 минуты на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I (Япония), регистрировали среднее значение трех измерений.

Кровь для биохимических исследований получали натощак путем венопункции из локтевой вены при помощи вакутейнеров. Содержание триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), ГПН определяли энзиматическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе. Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) вычислена по формуле W.T. Friedewald (1972):

$$\text{ХС-ЛПНП} = \text{общий холестерин} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС-ЛПВП}) \text{ мг/дл.}$$

Пересчет уровня глюкозы сыворотки крови в уровень глюкозы плазмы крови осуществлялся по формуле European Association for the Study of Diabetes (2005):

$$\text{глюкоза плазмы (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}.$$

За нормогликемию принимался уровень ГПН $< 5,6$ ммоль/л (группа 1), нарушенная гликемия натощак представлена двумя диапазонами — 5,6–6,0 ммоль/л (группа 2) и 6,1–6,9 ммоль/л (группа 3) при отсутствии указаний на СД в анамнезе.

Наше исследование имеет определенные ограничения. При диагностике СД2 мы полагались исключительно на содержание ГПН, указание пациентом на диагностированный СД2 и данные регистра СД; результаты перорального теста на толерантность к глюкозе не анализировались (ВОЗ, 1999). У нас также не было доступа к историям болезни участников, следовательно, нельзя исключать возможность того, что другие причины вторичного СД и некоторые препараты могли вызвать СД2.

¹ Classification of diabetes mellitus 2019. World Health Organization. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf?sequence=1> (дата обращения — 15.04.2024).

Статистический анализ осуществлен с помощью пакета статистических программ SPSS для Windows (v13.0), проведены автоматизированная проверка базы данных и статистический анализ. Для оценки нормальности распределения непрерывных показателей применялись гистограммы распределения признака и критерий Колмогорова — Смирнова. Переменные с правильным распределением представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение. Полученные данные представлены в таблицах в виде абсолютных и относительных величин (n , %). Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$, очень значимые — при $p < 0,01$, высоко значимые — при $p < 0,001$.

Расчет оптимального (порогового) значения показателей глюкозы для идентификации вновь возникшего СД2 производился с помощью ROC модели. Критерием выбора порога отсечения (Cut-off) стало требование максимального значения индекса Юдена.

Качество шкалы оценивали с помощью площади под кривой: интервал площади под кривой (AUC) оценивает качество модели следующим образом: 0,9–1,0 — отличное, 0,8–0,9 — очень хорошее, 0,7–0,8 — хорошее, 0,6–0,7 — среднее, 0,5–0,6 — неудовлетворительное.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Репрезентативная выборка населения Новосибирска в возрасте 45–69 лет без СД составила 3146 человек (1248 (39,7%) мужчин и 1898 (60,3%) женщин). В 2003–2005 гг. у 45,3% участников выявлена гипергликемия натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л (табл. 1). Людей с уровнями глюкозы 5,6–6,0 ммоль/л было 28,5%, что в 1,7 раза больше, чем с показателями 6,1–6,9 ммоль/л. Средний возраст составил $56,8 \pm 0,12$ года.

При изучении кардиометаболических факторов риска ожидаемо отмечалось увеличение окружности талии, ИМТ, концентраций липидов крови, диастолического артериального давления при возрастании уровня глюкозы крови (табл. 2). Среднее систолическое артериальное давление значимо различалось только при нормогликемии и гипер-

гликемии, между группами 5,6–6,0 и 6,1–6,9 ммоль/л разницы по нему не было.

Нами проанализированы изменения гликемии в динамике: среднее время наблюдения за выборкой — $12 \pm 0,76$ года, средний возраст обследованных составил $69,13 \pm 0,13$ года. Всего в анализ включены 3118 человек, так как у 28 человек не определен уровень глюкозы крови по техническим причинам и из-за человеческого фактора.

В группе 1 с нормогликемией у 56,7% участников показатели ухудшились — 32,6% перешли в группу 5,6–6,0 ммоль/л, 20,2% — в группу с гипергликемией натощак, у 67 (3,9%) человек уровень глюкозы стал 7,0 ммоль/л и более (табл. 3).

В группе с уровнем глюкозы 5,6–6,0 ммоль/л на первом скрининге ухудшение показателей определено в 40,5% случаев: 31,8% перешли в группу с гипергликемией 6,1–6,9 ммоль/л, а у 8,7% участников концентрация глюкозы стала 7,0 ммоль/л и более.

Таблица 2. Исходные характеристики исследуемых групп

Table 2. Baseline characteristics of study groups

Показатели	Диапазоны уровней глюкозы плазмы крови, ммоль/л			P
	< 5,6 ₁	5,6–6,0 ₂	6,1–6,9 ₃	
Глюкоза, ммоль/л	5,16 ± 0,31	5,82 ± 0,41	6,41 ± 0,24	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Возраст, годы	56,25 ± 6,83	57,36 ± 6,79	57,60 ± 6,81	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 1,0
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	6,07 ± 1,21	6,25 ± 1,16	6,59 ± 1,28	p ₁₋₂ = 0,002 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
ХС липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,58 ± 0,34	1,54 ± 0,33	1,48 ± 0,34	p ₁₋₂ = 0,03 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,008
Триглицериды, ммоль/л	1,25 ± 0,52	1,46 ± 0,64	1,76 ± 0,84	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
ХС липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,92 ± 1,10	4,05 ± 1,06	4,31 ± 1,15	p ₁₋₂ = 0,014 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Окружность талии, см	87,60 ± 11,32	91,56 ± 11,01	95,11 ± 11,25	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	27,07 ± 4,65	28,34 ± 4,78	29,60 ± 5,03	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	137,20 ± 23,33	141,81 ± 23,34	143,31 ± 22,49	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,717
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	86,91 ± 12,76	89,67 ± 12,88	91,46 ± 12,27	p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,031

Таблица 1. Распространенность диапазонов гликемии натощак, n (%)

Table 1. Fasting glycaemia ranges, n (%)

Участники	Диапазоны уровней глюкозы плазмы крови, ммоль/л		
	< 5,6 (n = 1721)	от 5,6 до 6,0 (n = 895)	от 6,1 до 6,9 (n = 530)
Мужчины (n = 1248)	635 (50,9)	372 (29,8)	241 (19,3)
Женщины (n = 1898)	1086 (57,2)	523 (27,6)	289 (15,2)
Всего (n = 3146)	1721 (54,7)	895 (28,5)	530 (16,8)

Примечание. Во всех случаях различия между первым и вторым, первым и третьим, вторым и третьим диапазонами гликемии натощак статистически значимы ($p < 0,001$).

Note. In all cases, the difference between first and second, first and third, second and third fasting glycaemia ranges are statistically significant ($p < 0.001$).

Таблица 3. Исходы через 12 лет наблюдения, n (%)
Table 3. Outcomes after 12-year follow-up period, n (%)

Диапазоны уровней глюкозы плазмы крови, 2003–2006 гг.	Диапазоны уровней глюкозы плазмы крови, 2015–2018 гг., ммоль/л			
	< 5,6	5,6–6,0	6,1–6,9	≥ 7,0
Группа 1, < 5,6 ммоль/л (n = 1705)	738 (43,3)	555 (32,6)*	345 (20,2)*, **	67 (3,9)*, **, ***
Группа 2, 5,6–6,0 ммоль/л (n = 888)	235 (26,4)	294 (33,1)*	282 (31,8)*, **	77 (8,7)*, **, ***
Группа 3, 6,1–6,9 ммоль/л (n = 525)	91 (17,3)	150 (28,6)*	191 (36,4)*, **	93 (17,7)*, **, ***

* Отличия от первого диапазона гликемии натощак в 2015–2018 гг. статистически значимы ($p < 0,001$).
** Отличия от второго диапазона гликемии натощак в 2015–2018 гг. статистически значимы ($p < 0,001$).
*** Отличия от третьего диапазона гликемии натощак в 2015–2018 гг. статистически значимы ($p < 0,001$).
* Differences vs. first fasting glycaemia range in 2015–2018 are statistically significant ($p < 0.001$).
** Differences vs. second fasting glycaemia range in 2015–2018 are statistically significant ($p < 0.001$).
*** Differences vs. third fasting glycaemia range in 2015–2018 are statistically significant ($p < 0.001$).

Таблица 4. Новые случаи сахарного диабета 2 типа (СД2) в изученной выборке на 2021 г., n (%)
Table 4. New type 2 diabetes mellitus cases in the study population in 2021, n (%)

Диапазоны уровней глюкозы плазмы крови, 2003–2006 гг.	Исходы, 2021 г.		
	нет СД2	есть СД2	умерли
Группа 1, < 5,6 ммоль/л (n = 1715)	1517 (88,5)	108 (6,3)*	90 (5,2)
Группа 2, 5,6–6,1 ммоль/л (n = 890)	747 (83,9)**	100 (11,3)*, **	43 (4,8)
Группа 3, 6,1–6,9 ммоль/л (n = 526)	396 (75,3)***, ***	108 (20,5)*, ***, ***	22 (4,2)

* Отличия от людей без сахарного диабета 2 типа статистически значимы ($p < 0,001$).
** Отличия от группы 1 статистически значимы ($p < 0,001$).
*** Отличия от группы 2 статистически значимы ($p < 0,001$).
* Differences vs. subjects without type 2 diabetes mellitus are statistically significant ($p < 0.001$).
** Differences vs. group 1 are statistically significant ($p < 0.001$).
*** Differences vs. group 2 are statistically significant ($p < 0.001$).

В третьей группе у 191 (36,4%) человека остались значения 6,1–6,9 ммоль/л, а у 93 (17,7%) показатели выросли до 7,0 ммоль/л и более.

Частота впервые выявленной гипергликемии 7,0 ммоль/л и более во второй группе в 2,2 раза выше, чем при нормогликемии, а в третьей группе — в 4,5 раза выше, чем при нормогликемии, и в 2 раза выше, чем у лиц с уровнем глюкозы 5,6–6,0 ммоль/л при первичном обследовании ($p < 0,001$).

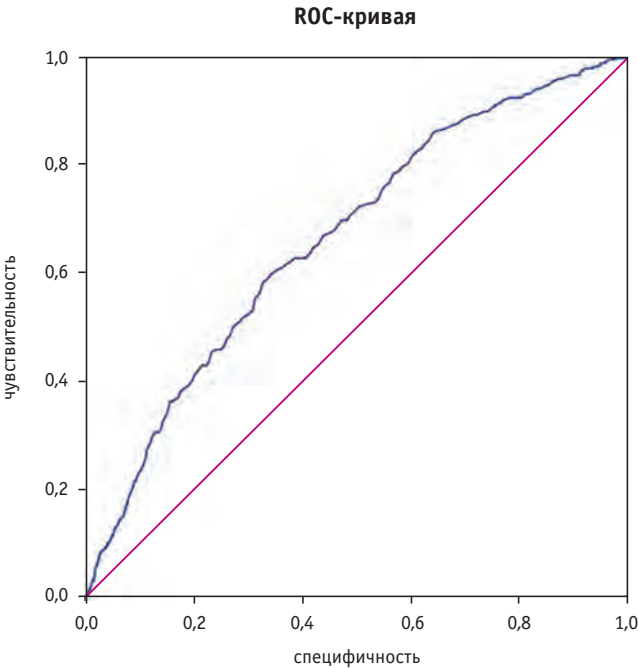
Наблюдение за когортой ведется постоянно, в настоящее время проанализированы сводные данные по 2021 г. включительно. Из 3146 обследованных в 2003–2005 и 2015–2018 гг. без СД было 2660 (84,6%) человек, у 316 (10,1%) участников диагностирован СД2, 155 (4,9%) умерли без диагноза СД, у 15 (0,4%) — несовпадения данных.

Среди лиц с нормогликемией новые случаи СД2 зафиксированы у 6,3%, в группе с уровнем глюкозы 5,6–6,0 ммоль/л — в 1,8 раза чаще, а в группе со значениями глюкозы 6,1–6,9 ммоль/л — в 3,2 раза чаще, чем в группе с нормогликемией (20,5%) (табл. 4). Обращает на себя внимание, что частота смерти от всех причин до постановки диагноза СД2 в анализируемых группах не различается.

Для определения уровня глюкозы крови в анамнезе, который ассоциирован с появлением новых случаев СД2, использовано построение ROC-модели (рис.). Площадь под кривой (AUC) — 0,67, что соответствует среднему качеству модели.

Нами получено пороговое значение уровня глюкозы крови 5,7 ммоль/л ($Se = 64,2\%$, $Sp = 61,4\%$), ассоциированное с возникновением новых случаев СД2.

Рис. ROC-кривая связи новых случаев сахарного диабета 2 типа и уровня глюкозы крови
Fig. ROC curve of new type 2 diabetes mellitus cases and blood glucose levels



ОБСУЖДЕНИЕ

Достаточно долго обсуждается вопрос об уровне глюкозы крови, при котором необходимо диагностировать повышенную гликемию натошак. По рекомендациям Российского общества эндокринологов, пороговое значение составляет 6,1 ммоль/л, по рекомендациям ADA — 5,6 ммоль/л. В нашем исследовании повышенные концентрации глюкозы натошак (5,6–6,9 ммоль/л) выявлены у 45,3% участников, гипергликемия 6,1–6,9 ммоль/л — у 16,8%.

По данным фрагмента исследования ЭССЕ-РФ, частота гипергликемии натошак в диапазоне 5,6–6,9 ммоль/л среди лиц без СД в анамнезе (нарушение гликемии натошак — один из критериев предиабета, согласно ADA) составила 25% общей популяции в Красноярском крае ($n = 1203$), среди людей в возрасте 45–54 лет — 31,2%, в возрасте 55–64 лет — 38,4% [8].

В Российской Федерации при использовании различных критериев распространенность предиабета может составлять от 18 до 54,8% [16], в США — до 43,5% [17], в Южной Африке — 67% [18]. Обнаруженная нами гипергликемия у 45,3% выборки без СД является подводной частью айсберга, которую не видят практикующие врачи, но она несет в себе повышенный риск развития не только СД2, но и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Необходимы своевременное выявление таких пациентов и активные профилактические меры.

Быстро растущая распространенность СД2 требует более полного понимания естественной истории заболевания и его потенциальных факторов риска. Ранее в исследованиях показана роль в возникновении заболевания признанных факторов риска, таких как старение, семейный анамнез СД, ожирение, повышение уровня глюкозы натошак, гипертония, малоподвижный образ жизни, обусловленный растущими темпами урбанизации, и некоторые хорошо известные генетические факторы [19–21]. Однако между этими и другими факторами риска происходит сложное взаимодействие, которое варьирует в зависимости от этнической принадлежности и демографических характеристик населения [22, 23].

В большинстве моделей оценки риска СД2 уровень ГПН выступает как основной компонент, но при изучении он был выше 6,1 ммоль/л. Анализ, проведенный в исследовании Whitehall II, показал линейное увеличение гипергликемии

натошак за 3–13 лет до постановки диагноза СД2 [24], поэтому, возможно, и более низкие уровни глюкозы свидетельствуют о риске развития СД2.

По полученным нами данным, в течение 12 лет в группе 1 с нормогликемией у 67 (3,9%) человек развился СД2, в группе 2 — у 77 (8,7%), в группе 3 — у 93 (17,7%). Хочется обратить внимание, что 3,9% участников с уровнем глюкозы менее 5,6 ммоль/л при первичном скрининговом обследовании перешли в группу СД2 по эпидемиологическим критериям, в группах с уровнями глюкозы натошак 5,6 ммоль/л и выше число новых случаев СД2 растет в геометрической прогрессии.

По данным исследования Hoorn, представленным J.M. Rijkkelijkhuizen и соавт., среди лиц с концентрациями глюкозы 5,6–6,0 ммоль/л СД2 в итоге 6-летнего наблюдения развился у 21%, а среди лиц с гликемией 6,1–6,9 ммоль/л — у 42% [10].

Согласно проведенному нами ROC-анализу, пороговое значение ГПН, по которому можно предсказать формирование СД2, — 5,7 ммоль/л ($Se = 64,2\%$, $Sp = 61,4\%$). По результатам корейского ретроспективного исследования, в котором из 11 423 мужчин в возрасте 30–40 лет, наблюдаемых в течение $2,3 \pm 0,7$ года, пороговый уровень ГПН как предиктор развития СД2 составил 97,5 мг/дл (5,42 ммоль/л) ($Se = 81\%$, $Sp = 86\%$) [25]. В исследовании L. He и соавт. изучена прогностическая способность ГПН в отношении риска СД2 в азиатской популяции ($n = 204\ 640$, средний возраст — 42,8 года). Получена ROC-модель хорошего качества ($AUC = 0,772$, пороговое значение — 5,3 ммоль/л, $Se = 64,8\%$, $Sp = 78,7$) [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим данным, в популяции жителей Новосибирска 45–69 лет без СД выявлена высокая частота гипергликемии натошак более 5,6 ммоль/л. В динамике за 14,5 года наблюдения СД2 возник у 10,1% участников. Уровень глюкозы 5,7 ммоль/л является пороговым значением, ассоциированным с появлением новых случаев СД2 у обследованных 45–69 лет.

Врачам на профилактических осмотрах и приемах необходимо обращать внимание на уровень глюкозы $\geq 5,7$ ммоль/л и давать рекомендации по профилактике СД2, в первую очередь немедикаментозной.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Мустафина С.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Щербак Л.В. — обработка, анализ и интерпретация, статистическая обработка данных; Алфёрова В.И. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Могильная В.А. — обработка, анализ и интерпретация данных; Малютина С.К. — руководство в целом по проекту HAPIEE, проведение обследований выборки, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Рымар О.Д. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Mustafina, S.V. — development of study design, collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, writing the text of the article; Shcherbakova, L.V. — processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing; Alferova, V.I. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the article; Mogilnaya, V.A. — processing, analysis and interpretation of data; Malyutina, S.K. — overall guidance for the HAPIEE project, conducting sample surveys, review of critical content, approval of the article for publication; Rymar, O.D. — review of critical content, approval of the article for publication.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». От каждого участника получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

The study was approved by the local ethics committee of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Informed voluntary consent to participate in the study was obtained from each participant.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Работа выполнена в рамках бюджетной темы FWNR-2024-0002.
The work was carried out within the budget theme FWNR-2024-0002.

Об авторах / About the authors

Мустафина Светлана Владимировна / Mustafina, S.V. — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8395-1395. <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>. E-mail: svetlana3548@gmail.com

ЩербакOVA Лилия Валерьевна / Shcherbakova, L.V. — старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 5849-7040. E-mail: 9584792@mail.ru

Алфёрова Влада Игоревна / Alferova, V.I. — младший научный сотрудник НИИТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 1129-0599. <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>. E-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Могильная Валерия Александровна / Mogilnaya, V.A. — ординатор НИИТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

Малютина Софья Константиновна / Malyutina, S.K. — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 6780-9141. <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>. E-mail: smalyutina@hotmail.com

Рымар Оксана Дмитриевна / Rymar, O.D. — д. м. н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующей лабораторией клинко-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8345-9365. <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>. E-mail: oymarm23@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Succurro E., Ciccone F., Papa A., Miceli S. et al. Impaired insulin-stimulated myocardial glucose metabolic rate is associated with reduced estimated myocardial energetic efficiency in subjects with different degrees of glucose tolerance. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023;22(1):4. DOI: 10.1186/s12933-022-01733-z
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Т. 8. 336 с. Ametov A.S. Diabetes mellitus type 2. Problems and solutions. M.: GEOTAR-Media; 2017. Vol. 8. 336 p. (in Russian)
3. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20(7):1183–97. DOI: 10.2337/diacare.20.7.1183
4. Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., Gabbay R.A. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753–86. DOI: 10.2337/dci22-0034
5. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Bannuru R.R. et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(suppl.1):S19–40. DOI: 10.2337/dc23-S002
6. Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Хачатуров М.В., Жутаева М.А. и др. Диагностика и лечение предиабета как профилактика сахарного диабета 2-го типа. *Consilium Medicum.* 2023;25(4):229–35. Petunina N.A., Martirosian N.S., Khachaturov M.V., Zhutaeva M.A. et al. Diagnosis and treatment of prediabetes as prevention of type 2 diabetes: a review. *Consilium Medicum.* 2023; 25(4):229–35. (in Russian). DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202312
7. Iriarte-Campo V., de Burgos-Lunar C., Mostaza J., Lahoz C. et al. Incidence of T2DM and the role of baseline glycaemic status as a determinant in a metropolitan population in northern Madrid (Spain). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2024;209:111119. DOI: 10.1016/j.diabres.2024.111119
8. Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И., Руф Р.Р., Филоненко И.В. и др. Распространенность нарушений углеводного обмена и ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями в крупном сибирском регионе. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(5):4992. Shabalin V.V., Grinshtein Yu.I., Ruf R.R., Filonenko I.V. et al. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders and association with cardiovascular diseases in a large Siberian region. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(5):4992. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4992
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104–12. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–12. (in Russian). DOI: 10.14341/DM2004116-17
10. Rijkkelijkhuizen J.M., Nijpels G., Heine R.J., Bouter L.M. et al. High risk of cardiovascular mortality in individuals with impaired fasting glucose is explained by conversion to diabetes: the Hoorn study. *Diabetes Care.* 2007;30(2):332–6. DOI: 10.2337/dc06-1238
11. He L., Zheng W., Li Z., Chen L. et al. J-shape relationship between normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes in the general population: results from two cohort studies. *J. Transl. Med.* 2023;21:175. DOI: 10.1186/s12967-023-04006-9
12. Pan Y., Chen W., Wang Y. Prediabetes and outcome of ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019;28(3):683–92. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.008
13. Mavrogiani C., Lambrinou C.P., Androutsos O., Lindström J. et al. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for undiagnosed type 2 diabetes and dysglycaemia among early middle-aged adults in a large-scale European cohort. *The Feel4Diabetes-study.* *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;150:99–110. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.02.017
14. Wang Z., Liu Z., He S. Fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes mellitus in a group of Chinese people with normoglycemia and without obesity. *J. Diabetes.* 2021;13(7):601–2. DOI: 10.1111/1753-0407.13180
15. MuneKawa C., Okada H., Hamaguchi M., Habu M. et al. Fasting plasma glucose level in the range of 90–99 mg/dL and the risk of the onset of type 2 diabetes: population-based Panasonic cohort study 2. *J. Diabetes Investig.* 2022;13(3):453–9. DOI: 10.1111/jdi.13692
16. Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Шестакова М.В. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложне-

- ний. Российский кардиологический журнал. 2019;4:83–91. Barbarash O.L., Voyevoda M.I., Galstyan G.R., Shestakova M.V. et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;4:83–91. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91
17. Echouffo-Tcheugui J.B., Selvin E. Prediabetes and what it means: the epidemiological evidence. *Annu Rev. Public Health*. 2021;42: 59–77. DOI: 10.1146/annurev-publhealth090419-102644
 18. Grundlingh N., Zewotir T.T., Roberts D.J., Manda S. Assessment of prevalence and risk factors of diabetes and pre-diabetes in South Africa. *J. Health Popul. Nutr*. 2022;41(1):7. DOI: 10.1186/s41043-022-00281-2
 19. Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рымар О.Д. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2014;17(3):17–22. Mustafina S.V., Simonova G.I., Rymar O.D. Comparative characteristics of diabetes risk scores. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(3):17–22. (in Russian). DOI: 10.14341/DM2014317-22
 20. Мельникова Е.С., Рымар О.Д., Иванова А.А., Мустафина С.В. и др. Ассоциация полиморфизмов генов TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа. Терапевтический архив. 2020;92(10):40–7. Mel'nikova E.S., Rymar O.D., Ivanova A.A., Mustafina S.V. et al. Association of polymorphisms of genes TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic Archive*. 2020;92(10):40–7. (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000393
 21. Yun J.S., Jung S.H., Shivakumar M., Xiao B. et al. Polygenic risk for type 2 diabetes, lifestyle, metabolic health, and cardiovascular disease: a prospective UK Biobank study. *Cardiovasc. Diabetol*. 2022;21(1):131. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01560-2>
 22. Hippisley-Cox J., Coupland C., Robson J., Sheikh A. et al. 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
 23. Mustafina S.V., Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Verevkin E.G. et al. The risk of type 2 diabetes mellitus in a Russian population cohort according to data from the HAPIEE project. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(2):119. DOI: 10.3390/jpm11020119
 24. Tabák A.G., Jokela M., Akbaraly T.N., Brunner E.J. et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009;373(9682):2215–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60619-X
 25. Ryu S., Chang Y.S., Kim D.I., Suh B.S. et al. What will be the proper criteria for impaired fasting glucose for Korean men? Based on medical screening data from a general hospital. *J. Prev. Med. Public Health*. 2005;38(2):203–7. (in Korean) 

Поступила / Received: 15.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 06.05.2024

Активность теломеразы, гиперлипидемия и особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом

Е.Б. Петрова^{1, 2} ✉, О.Н. Шишко^{1, 3}, С.Э. Огурцова⁴, О.Н. Попель², Н.П. Митьковская^{1, 2}

¹ Белорусский государственный медицинский университет; Республика Беларусь, г. Минск

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология»; Республика Беларусь, г. Минск

³ Минский городской клинический эндокринологический центр; Республика Беларусь, г. Минск

⁴ Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси; Республика Беларусь, г. Минск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить активность теломеразы, липидемию и оценить выраженность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом.

Дизайн. Поперечное когортное исследование.

Материалы и методы. Проанализированы данные 131 человека трудоспособного возраста (32 мужчин и 99 женщин) с различным гормональным статусом щитовидной железы без клинических признаков хронической недостаточности мозгового кровообращения. На основании оценки гормонального статуса щитовидной железы сформированы 2 группы пациентов: 87 человек — с лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом (уровень тиреотропного гормона $> 4,0$ мМЕ/л при нормальных характеристиках свободных фракций тиреоидных гормонов), 44 — без дисфункции щитовидной железы. Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, наличию и степени тяжести артериальной гипертензии, отягощенному семейному анамнезу ранних сердечно-сосудистых событий, курению. Всем пациентам выполнено ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, определение липидного спектра и концентрации теломеразы. Полученные данные интерпретировали как достоверные, а различия между показателями считали значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95% ($p < 0,05$).

Результаты. В группе лиц с субклиническим гипотиреозом был выше удельный вес лиц с многососудистым атеросклеротическим поражением — 34,5% ($n = 30$) против 13,6% ($n = 6$), $\chi^2 = 6,37$; $p < 0,05$, одним или сочетанием нескольких признаков нестабильности атеросклеротической бляшки — 41,4% ($n = 36$) против 18,2% ($n = 8$), $\chi^2 = 7,05$; $p < 0,01$. У пациентов с субклиническим гипотиреозом прецеребральный атеросклероз протекал на фоне атерогенной IIa типа вторичной гиперлипидемии — 67,8% ($n = 59$) против 34,1% ($n = 6$), $\chi^2 = 13,52$ ($p < 0,001$) в сочетании с недостаточностью антиатерогенных липопротеинов высокой плотности — 74,7% ($n = 65$) против 45,5% ($n = 20$), $\chi^2 = 10,98$; $p < 0,001$, более низкими значениями концентрации теломеразы в сравнении с группой лиц без дисфункции щитовидной железы — 8,2 (7,4–9,5) против 10,8 (10,1–12,2) нг/мл ($p < 0,001$). Установлена взаимосвязь между уровнем теломеразной активности ($r = -0,72$; $p < 0,05$) и наличием у пациентов субклинического гипотиреоза, атеросклеротического поражения прецеребрального русла ($r = -0,33$; $p < 0,05$).

Заключение. У клинически здоровых пациентов трудоспособного возраста в впервые выявленном, медикаментозно не скорректированным субклиническим гипотиреозом выше удельный вес лиц с ультразвуковыми признаками многососудистого атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, а прецеребральный атеросклероз протекает на фоне атерогенной IIa типа вторичной гиперлипидемии в сочетании с недостаточностью антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, более низкими значениями активности теломеразы в сравнении с группой лиц без дисфункции щитовидной железы. Верификация стенозирующего гемодинамически значимого или негемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарного бассейна, независимо от клинической составляющей, является фактором высокого сердечно-сосудистого риска, требующего незамедлительной коррекции гиперлипидемии.

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, гиперлипидемия, атеросклероз, прецеребральные (брахиоцефальные) артерии, активность теломеразы, коморбидная патология.

Для цитирования: Петрова Е.Б., Шишко О.Н., Огурцова С.Э., Попель О.Н., Митьковская Н.П. Активность теломеразы, гиперлипидемия и особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом. Доктор.Ру. 2024;23(4):45–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-45-53

Telomerase Activity, Hyperlipidemia and Features of Atherosclerotic Lesions of the Brachiocephal Arteries in Asymptomatic Patients of Working Age with Subclinical Hypothyroidism

E.B. Petrova^{1, 2} ✉, O.N. Shishko^{1, 3}, S.E. Ogurtsova⁴, A.N. Popel², N.P. Mitkovskaya^{1, 2}

¹ Belarusian State Medical University; 83 Dzerzhinskiy Ave, Minsk, Republic of Belarus 220083

² Republican Scientific and Practical Center "Cardiology"; 110B Roza Luxemburg Str., Minsk, Republic of Belarus 220036

³ Minsk City Endocrinology Center; 7 Kiseleva Str., Minsk, Republic of Belarus 220029

⁴ Institute of Bioorganic Chemistry; 5 build. 2, Academician V.F. Kuprevich Str., Minsk, Republic of Belarus 220084

✉ Петрова Екатерина Борисовна / Petrova, E.B. — E-mail: katrin.sk-81@tut.by

ABSTRACT

Aim. To study telomerase activity, lipidemia and to assess the severity of atherosclerotic lesions of the brachiocephalic arteries in asymptomatic patients of working age with subclinical hypothyroidism.

Design. A cross-sectional cohort study.

Materials and methods. Data on 131 patients of working age (32 men and 99 women) with different hormonal status of the thyroid gland (thyroid) without clinical signs of chronic cerebral circulatory insufficiency were analyzed. Based on the assessment of the hormonal status of the thyroid gland, 2 groups of patients were formed: 87 with laboratory-confirmed hypertension (thyroid-stimulating hormone level > 4.0 mMU/l with normal characteristics of free fractions of thyroid hormones) and 44 patients without thyroid dysfunction. The groups formed were comparable in age, gender composition, presence and severity of hypertension, aggravated family history of early cardiovascular events, and smoking. All patients underwent ultrasound examination of the brachiocephalic arteries, determination of the lipid spectrum and telomerase concentration. The processing of the obtained data was carried out using statistical packages Excel, Statistica v. 10.0. The data obtained were interpreted as reliable, and the differences between the indicators were considered significant when the error-free prediction value was equal to or greater than 95% ($p < 0.05$).

Results. In the group of people with hypothyroidism, the proportion of people with multivessel atherosclerotic lesion was higher (34.5% ($n = 30$) vs. 13.6% ($n = 6$) ($\chi^2 = 6.37$; $p < 0.05$)), one or a combination of several signs of instability of atherosclerotic plaque (41.4% ($n = 36$) vs. 18.2% ($n = 8$) ($\chi^2 = 7.05$; $p < 0.01$)). In patients with subclinical hypothyroidism, precerebral atherosclerosis occurs against the background of atherogenic type IIa secondary hyperlipidemia (67.8% ($n = 59$) vs. 34.1% ($n = 6$) ($\chi^2 = 13.52$; $p < 0.001$)) in combination with insufficiency of antiatherogenic high density lipoproteins (74.7% ($n = 65$) vs. 45.5% ($n = 20$) ($\chi^2 = 10.98$; $p < 0.001$)), lower values of telomerase concentration in comparison with the group of people without thyroid dysfunction: (8.2 (7.4–9.5) vs. 10.8 (10.1–12.2) ng/ml ($p < 0.001$)). The relationship between the level of telomerase activity ($r = -0.72$; $p < 0.05$) and the presence of subclinical hypothyroidism, atherosclerotic lesions of the precerebral bed in patients ($r = -0.33$; $p < 0.05$) was established.

Conclusion. In clinically healthy patients of working age with newly diagnosed, medically uncorrected subclinical hypothyroidism, the proportion of persons with ultrasound signs of multivessel atherosclerotic lesions of the brachiocephalic arteries is higher, and precerebral atherosclerosis occurs against the background of atherogenic type IIa secondary hyperlipidemia in combination with insufficiency of antiatherogenic high density lipoproteins, lower values of telomerase activity in comparison with the group of persons without thyroid dysfunction. Etiopathogenetic mechanisms of "early vascular aging", the criteria for stratification of risk groups for atherosclerosis-associated cardiovascular disease, the choice of diagnostic algorithms for visualizing preclinical stages of atherogenesis, and timely antiatherogenic tactics in asymptomatic patients with comorbid thyroid pathology require further study. Verification of a stenosing hemodynamically significant or non-hemodynamically significant atherosclerotic lesion of the coronary basin, regardless of the clinical component, is a factor of high cardiovascular risk requiring immediate correction of hyperlipidemia.

Keywords: thyroid gland, hypothyroidism, hyperlipidemia, atherosclerosis, precerebral (brachiocephalic) arteries, telomerase activity, comorbid pathology.

For citation: Petrova E.B., Shishko O.N., Ogurtsova S.E., Popel A.N., Mitkovskaya N.P. Telomerase activity, hyperlipidemia and features of atherosclerotic lesions of the brachiocephalic arteries in asymptomatic patients of working age with subclinical hypothyroidism. Doctor.Ru. 2024;23(4):45–53. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-45-53

Несмотря на активное развитие системы здравоохранения, наблюдается высокий уровень распространенности и рост летальности по причине атеросклероз-ассоциированных болезней системы кровообращения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый второй представитель развитых стран в возрасте старше 40 лет погибает от последствий атеротромбоза¹. За последние 10–20 лет отмечен рост числа летальных исходов, что на настоящий момент составляет около 9 млн в год [1]. По прогнозам ВОЗ к 2030 г. от атеросклероз-ассоциированных болезней системы кровообращения и их осложнений в мире будут умирать более 20 млн человек в год. В борьбе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и их многочисленными осложнениями крайне важно проводить своевременный мониторинг доклинических форм атеросклероза, выработать единую эффективную медикаментозную и немедикаментозную профилактическую стратегию, терапию его клинических проявлений и осложнений.

В последние десятилетия практическое здравоохранение все чаще сталкивается с проблемами «омоложения» и бессимптомным течением атеросклероза, мультифокальным поражением сосудистого русла. Проблема «раннего сосудистого старения» и агрессивного течения атерогенеза остро ставит вопрос поиска новых его детерминант.

Неослабевающий научный и практический интерес представляет изучение первичного вклада в процессы «раннего сосудистого старения» сопутствующей эндокринной патологии. Все чаще у этой категории лиц диагностируется ухуд-

шение перфузии коронарного или церебрального бассейна, не сопровождающееся дискомфортом или болью [2, 3]. Отсутствие клинических проявлений нередко ведет к позднему обращению пациентов за медицинской помощью [4].

Большое количество отечественных и зарубежных публикаций посвящено исследованию нарушения обмена липидов и выраженности атеросклероза при различных функциональных состояниях щитовидной железы (ЩЖ). По данным ВОЗ, патология ЩЖ занимает «почетное» второе место в перечне эндокринопатий после сахарного диабета. Каждый третий житель планеты имеет эндемический зоб или страдает другими тиреоидными заболеваниями [5, 6]. Распространенность гипотиреоза в популяции колеблется от 0,2–2,0% среди лиц молодого и среднего возраста до 2–4% среди пожилых. У женщин патология диагностируется в 3 раза чаще, преимущественно в возрасте 40–60 лет. Показатель распространенности среди женщин старшей возрастной группы достигает 12%. Согласно данным официальной государственной отчетности, на всей территории России среди лиц обоего пола и всех возрастов за 10-летний период (2009–2018 гг.) произошел статистически значимый рост распространенности гипотиреоза (медиана распространенности — 324,6 случая на 100 тыс. человек, медиана ежегодного прироста — 24,9 случая на 100 тыс. человек, $p < 0,001$) [7].

Результаты многих исследований по всему миру указывают на отрицательное влияние манифестного и субклинического гипотиреоза (СГ) на течение атерогенеза, выраженность дислипидемии, развитие сердечной недостаточности,

¹ ВОЗ. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> (дата обращения: 15.03.2024).

артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [2, 8–11]. Вместе с тем ряд исследований, в том числе одно из первых поперечных когортных, проведенное в 1977 г. в Великобритании², отрицают связь между СГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями [12, 13]. Таким образом, вклад СГ в механизмы «раннего сосудистого старения», критерии стратификации групп кардиоваскулярного и церебрального риска, алгоритмы доклинической верификации атеросклеротического поражения, выбор сроков и способов профилактической антиатерогенной терапии у пациентов с различным гормональным статусом ЩЖ требует уточнения.

Отражением ранних, доклинических процессов сосудистого старения могут служить генетические биомаркеры: убедительно доказанное в теории маргинотомии А.М. Оловникова (1971) временное изменение длины теломер [14, 15] и активность теломеразы (АТ), отражающая пролиферативный клеточный потенциал [16]. Анализ ряда отечественных и зарубежных публикаций продемонстрировал ассоциацию укорочения лейкоцитарных теломер с повышенным риском ишемической болезни сердца [15, 17, 18], но не ответил на вопрос о вкладе в формирование синдрома раннего сосудистого старения ряда коморбидных состояний, в том числе дисфункции ЩЖ.

Теломераза, представляющая собой совокупность теломеразной обратной транскриптазы и теломеразной рибонуклеиновой кислоты, достраивает теломерные повторы ДНК, замедляет процесс старения клетки, выполняет функции контроля клеточного размножения и функционирования митохондрий, защиты клеток от окислительного стресса и уменьшения апоптоза [16, 19]. Снижение АТ может быть одной из причин сравнительно быстрого развития прогностически неблагоприятных сосудистых изменений у коморбидных пациентов. Согласно данным ряда наблюдений, высокая АТ в отношении профилактики сердечно-сосудистых катастроф играет протективную роль, восстанавливая структурно-функциональное состояние эндотелия, и, независимо от длины теломер, ингибируя патологическую гиперэкспрессию белков, связанных со старением гладкомышечных клеток [15, 16, 20].

Цель исследования — изучить АТ, липидемию и оценить выраженность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у бессимптомных пациентов трудоспособного возраста с СГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное когортное исследование с анализом данных 131 человека трудоспособного возраста (32 мужчин и 99 женщин) с различным гормональным статусом ЩЖ без клинических признаков хронической недостаточности мозгового кровообращения. Скрининг пациентов осуществляли на этапе первичного выявления тиреоидной патологии врачами-эндокринологами или врачами общей практики с последующим направлением их на консультацию в Минский городской клинический эндокринологический центр. Согласно действующему клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями ЩЖ (взрослое население)» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.06.2021 № 85), действующим клиническим рекомендациям Европейской тиреологической ассоциации по лечению субклинического гипотиреоза (2013) и Американской тиреологической ассоциации по лечению

гипотиреоза (2014) проходили подтверждение и уточнение характера эндокринной патологии.

На основании анализа лабораторных показателей уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободных фракций тироксина и трийодтиронина были сформированы 2 группы, куда вошли 87 пациентов с СГ (уровень ТТГ > 4,0 мМЕ/л при нормальных характеристиках свободных фракций тиреоидных гормонов) и 44 пациента без дисфункции ЩЖ. Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, наличию и степени тяжести артериальной гипертензии, отягощенному семейному анамнезу ранних кардиоваскулярных событий, курению (табл. 1).

Критерии не включения/исключения из исследования:

- наличие неврологической симптоматики различного генеза и/или перенесенный инсульт, или транзиторные ишемические эпизоды в анамнезе;

Таблица 1. Характеристики пациентов с субклиническим гипотиреозом, повышающие сердечно-сосудистые риски*

Table 1. Characteristics of patients with asymptomatic hypothyroidism which contribute to cardiovascular risks

Признак	Субклинический гипотиреоз (n = 87)	Нормальная функциональная активность щитовидной железы (n = 44)
Мужчины, % (n)	24,1 (21)	25,0 (11)
Женщины, % (n)	75,9 (66)	75,0 (33)
Возраст, лет	52,0 ± 9,57	51,4 ± 11,51
Наследственный анамнез ранней ишемической болезни сердца, % (n)	70,1 (61)	72,7 (32)
Курение, % (n)	5,7 (5)	6,8 (3)
Артериальная гипертензия:	73,6 (64)	70,5 (31)
1 степени, % (n)	33,4 (29)	29,6 (13)
2 степени, % (n)	40,2 (35)	40,9 (18)
3 степени, % (n)	—	—
Ожирение I степени (ИМТ = 30,0–34,9 кг/м²)	47,1 (41)	40,1 (18)
Ожирение II степени (ИМТ = 35,0–39,9 кг/м²)	—	—
Ожирение III степени (ИМТ > 40,0 кг/м²)	—	—

Примечание. *По основным характеристикам групп пациентов статистически значимых различий не выявлено; ИМТ — индекс массы тела.

Note. * There were no statistically significant differences in key characteristics of patient groups.

² Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 1977;7:481–493.

- сахарный диабет 1-го и 2-го типов;
- артериальная гипертензия 3 степени;
- индекс массы тела $> 35 \text{ кг/м}^2$;
- иммунодефицитные состояния;
- онкопатология;
- заболевания соединительной ткани;
- терминальная стадия хронических заболеваний печени и почек;
- отказ от участия в исследовании.

На момент включения в исследование заместительную терапию левотироксином, лечение йодсодержащими или антигиперлипидными препаратами, гиполипидемическую терапию вышеуказанные лица не получали.

Для уточнения кардиоваскулярных рисков пациенты проходили дообследование в Республиканском научно-практическом центре «Кардиология». Все пациенты проконсультированы психиатром и неврологом на предмет исключения клинических признаков хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Для ультразвукового исследования атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий применяли линейный датчик 11L-D с частотой 4,5–12,0 МГц и размером контактной поверхности $12 \times 47 \text{ мм}$, который позволяет визуализировать исследуемые объекты в режиме 2D (В), цветовом доплеровском режиме, режимах импульсно-волнового доплера. Исследование проводили в положении пациента лежа на спине после кратковременного отдыха с анализом структурно-функционального состояния общей, внутренней и наружных сонных, подключичных и позвоночных артерий в сегментах V1 и V2. Оценивали проходимость, анатомические особенности, скоростные и спектральные доплеровские параметры прецеребрального бассейна, толщину комплекса интима — медиа общей сонной артерии, наличие атеросклеротического поражения с характеристикой его протяженности, процент стеноза, состояние поверхности, экзогенности, гетерогенности и признаки кальциноза атеросклеротической бляшки (АСБ).

АСБ считали структуру, выступающую в просвет анализируемой артерии прецеребрального бассейна на 0,5 мм и более (или 50% и более) по сравнению с величиной толщины интимы — медиа прилегающих участков стенки сосуда, или структуру, выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм, измеренную как расстояние от границы раздела адвентиция — медиа до границы раздела интима — просвет сосуда [20]. Выраженность стеноза прецеребральных артерий определяли согласно методу ECST как отношение исходного интерадвентициального диаметра артерии в месте стеноза к диаметру просвета анализируемой артерии в месте стеноза, представленное в процентах. За ультразвуковые критерии нестабильной АСБ принимали характеристики, полученные при визуальной оценке бляшки в серой шкале: гипо- и анэхогенная, гетерогенная структура и признаки неровной поверхности.

Биохимические характеристики липидного спектра определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott). Забор материала для исследования выполняли из кубитальной вены утром строго натощак. Липидемию диагностировали с учетом характеристик липидограммы: уровня общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), аполипопротеинов низкой и высокой плотности (АпоВ и АпоА1).

Концентрацию теломеразы определяли с помощью набора Human TE (Telomerase) ELISA Kit (Elabscience). Принцип

работы набора заключался в использовании «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа. В работе использовали микропласту ELISA, изначально покрытую антителом, специфичным к теломеразе человека. Образцы сыворотки пациентов добавляли в лунки микропласты ELISA, которые объединялись со специфическим антителом. Затем в каждую лунку микропласты ELISA последовательно добавляли следующие реагенты: биотинилированное детектирующее антитело, специфичное к человеческой теломеразе и авидин пероксидазу хрена (Avidin-HRP) с последующей инкубацией. Свободные компоненты смывались. В каждую лунку добавляли раствор субстрата. Лунки планшета, содержащие теломеразу, биотинилированное антитело и конъюгат Avidin-HRP, окрашивались в синий цвет. Реакцию субстрат — фермент останавливали стоп-раствором с образованием желтой окраски. Оптическую плотность регистрировали на иммуноферментном анализаторе STAT FAX 3200 (Awareness, USA) при 450 нм. Концентрацию ТЕ рассчитывали по многоточечной калибровке, построенной от 10 до 0,16 нг/мл путем последовательных разведений стандартного раствора. Значения оптической плотности были пропорциональны концентрациям ТЕ человека.

Полученные данные обрабатывали с использованием статистических пакетов Excel, Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc.). Полученные данные интерпретировали как достоверные, а различия между показателями считали значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или превышающей 95% ($p < 0,05$). Статистическое описание количественных характеристик проводили в зависимости от вида их распределения. Изучение соответствия распределения признака закону нормального распределения включало построение гистограммы распределения и расчет критерия Шапиро — Уилка. Для выборок с нормальным распределением применяли расчет среднего значения (M) и ошибки репрезентативности (m). В случае статистической обработки количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, а также качественных порядковых признаков указывали медиану (Me) и межквартильный размах (25–75-й процентиля).

Полученные данные двух анализируемых групп в контрольных точках наблюдения по количественному признаку сопоставляли при помощи критерия Стьюдента (t) с соблюдением условия нормального распределения признака в обеих группах. С целью сравнения обследуемых контингентов по качественным признакам использовали анализ частоты встречаемости признака. Оценка различий между независимыми выборками проводилась по частоте исследуемого признака согласно критерию соответствия (χ^2) либо точного критерия Фишера (F).

Для определения обоюдного влияния двух признаков был выполнен корреляционный анализ с использованием метода Спирмена. Оценивалась значимость, направление связи и сила корреляционных взаимодействий: при коэффициенте корреляции $r < 0,30$ — слабая, 0,3–0,69 — умеренная, 0,7 и более — сильная связь.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий (табл. 2), наличие признаков негемодинамически значимого стенозирующего атеросклеротического поражения зафиксировано у 58,6% ($n = 51$) обследованных с СГ против 36,4% ($n = 16$) лиц с нормальной функцией ЩЖ ($\chi^2 = 5,79$; $p < 0,05$). В структуре поражения у пациентов обеих групп

Таблица 2. Характеристика атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов трудоспособного возраста с различным гормональным статусом щитовидной железы без клинических признаков хронической недостаточности мозгового кровообращения

Table 2. Brachiocephalic artery sclerotic disease in patients of working age with various thyroid gland hormone status and without clinical signs of chronic cerebrovascular insufficiency

Показатель	Субклинический гипотиреоз (n = 87)	Нормальная функция щитовидной железы (n = 44)	p
Наличие АСБ, % (n)	58,6 (51)	36,4 (16)	0,016
Однососудистое поражение, % (n)	24,1 (21)	22,7 (10)	0,857
Многососудистое поражение (более 2 сосудов), % (n)	34,5 (30)	13,6 (6)	0,012
АСБ (0–50%), % (n)	50,6 (44)	31,8 (14)	0,041
АСБ (50–70%), % (n)	8,1 (7)	5,0 (2)	0,364
АСБ (более 70%), % (n)	–	–	–
Признаки нестабильной АСБ, % (n)	41,4 (36)	18,2 (8)	0,008
Гетерогенная структура АСБ, % (n)	37,9 (33)	18,2 (8)	0,021
Неровность поверхности АСБ, % (n)	3,4 (3)	–	0,289

Примечание. АСБ — атеросклеротическая бляшка.

преобладали АСБ с уменьшением просвета сосуда менее 50%. Признаков гемодинамически значимого стенозирующего атеросклеротического поражения прецеребрального русла (АСБ > 70%), у обследованных пациентов не выявлено. В группе лиц с СГ был выше удельный вес лиц с многососудистым атеросклеротическим поражением — 34,5% (n = 30) против 13,6% (n = 6); $\chi^2 = 6,37$ (p < 0,05), одним или сочетанием нескольких признаков нестабильности АСБ — 41,4% (n = 36) против 18,2% (n = 8); $\chi^2 = 7,05$ (p < 0,01).

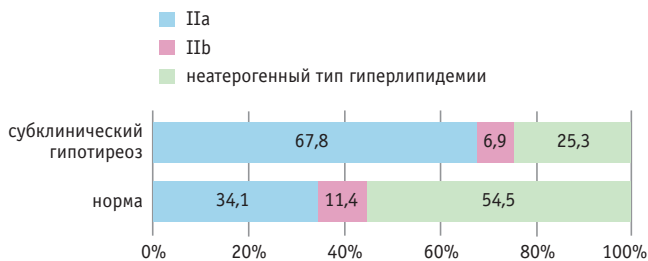
Анализ характеристик липидного спектра продемонстрировал статистически значимо выше среднегруппового показатель общего ХС ($5,7 \pm 0,18$ ммоль/л против $4,9 \pm 0,22$ ммоль/л; p < 0,05), ХС-ЛПНП ($4,0 \pm 0,24$ ммоль/л против $2,8 \pm 0,13$ ммоль/л; p < 0,01), уровня АпоВ ($1,2 \pm 0,03$ против $0,9 \pm 0,02$; p < 0,05) и значений отношения АпоВ/АпоА1 ($0,9 \pm 0,05$ против $0,5 \pm 0,03$; p < 0,05), коэффициента атерогенности ($4,7 \pm 0,12$ против $2,9 \pm 0,18$; p < 0,01) и более низкие среднегрупповые значения проатерогенных ХС-ЛПВП ($1,0 \pm 0,09$ ммоль/л против $1,3 \pm 0,06$ ммоль/л; p < 0,05) в группе пациентов с СГ относительно результата группы без дисфункции ЩЖ.

У лиц трудоспособного возраста без клинических проявлений хронической недостаточности мозгового кровообращения с СГ в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ статистически значимо выше был удельный вес лиц с повышением уровня общего ХС (74,7% (n = 65) против 52,3% (n = 23); $\chi^2 = 6,67$; p < 0,01) и фракции атерогенного ХС-ЛПНП (74,7% (n = 65) против 43,2% (n = 19); $\chi^2 = 12,63$; p < 0,001). Согласно принятой ВОЗ классификации³ у пациентов с СГ удельный вес лиц с атерогенным типом гиперлипидемии статистически значимо был выше в сравнении с пациентами без дисфункции ЩЖ (74,7% (n = 65) против 45,5% (n = 20); $\chi^2 = 10,98$; p < 0,001; рис. 1).

Гиперлипидемия IIa типа диагностирована у 67,8% (n = 59) пациентов в группе с СГ против 34,1% (n = 6) лиц без дисфункции ЩЖ ($\chi^2 = 13,52$; p < 0,001). Гиперлипидемия

Рис. 1. Характеристика гиперлипидемии по классификации ВОЗ в обследованных группах пациентов трудоспособного возраста с субклиническим гипотиреозом и без дисфункции щитовидной железы

Fig. 1. WHO characteristics of hyperlipidemia in examined groups of patients of working age with asymptomatic hypothyroidism and without thyroid dysfunctions



IIb типа диагностирована у 6,9% (n = 6) пациентов с СГ и 11,4% (n = 5) пациентов с нормальной функцией ЩЖ.

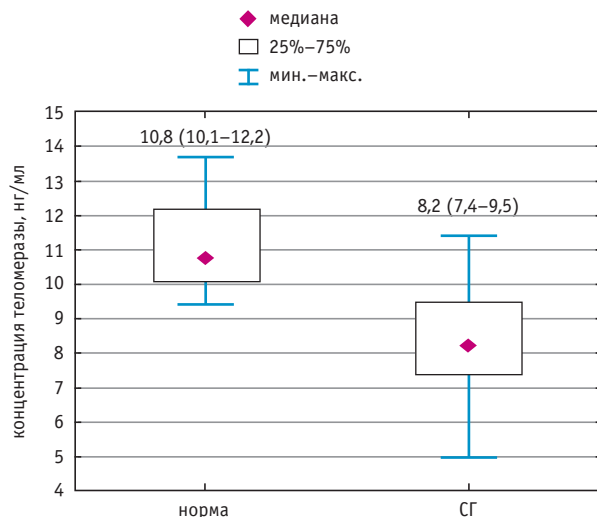
Концентрацию теломеразы определяли у всех включенных в исследование пациентов. У лиц с СГ концентрация теломеразы статистически значимо была ниже в сравнении с группой пациентов без дисфункции ЩЖ: 8,2 (7,4–9,5) против 10,8 (10,1–12,2) нг/мл (U = 232,5; p < 0,001; рис. 2).

Медиана концентрации теломеразы в обследованной когорте пациентов с различным гормональным статусом ЩЖ составила 9,5 (7,7–10,4) нг/мл. Пациенты со значением концентрации теломеразы менее медианы (48,9% (n = 64) обследованных) составили группу с низкой АТ, равной и более медианы — группу с высокой АТ (51,1% (n = 67) обследованных). Удельный вес лиц с самой низкой АТ, что соответствовало 1-му квартилю распределения (Q₁ АТ),

³ Fredrickson D.S. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias Ann. Intern. Med. 1971;75(3):471–472. DOI: 10.7326/0003-4819-75-3-471

Рис. 2. Характеристика активности теломеразы в группах пациентов с субклиническим гипотиреозом и без дисфункции щитовидной железы, $p < 0,001$

Fig. 2. Telomerase activity in groups of patients with asymptomatic hypothyroidism and without thyroid dysfunctions, $p < 0.001$



был статистически значимо выше в группе пациентов с СГ, с самой высокой АТ (Q_4 АТ) — в группе пациентов без дисфункции ЩЖ: 40,2% ($n = 35$) против 2,3% ($n = 1$); $F = 0,161$; $p < 0,001$ и 9,2% ($n = 8$) против 61,4% ($n = 27$); $\chi^2 = 40,62$; $p < 0,001$ соответственно (табл. 3).

Установлена прямая, средней силы корреляционная связь между лабораторно подтвержденным СГ и атерогенным типом дислипидемии ($r = 0,63$; $p < 0,05$), наличием признаков атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов ($r = 0,53$; $p < 0,05$), многососудистым характером поражения прецеребрального русла ($r = 0,44$; $p < 0,05$).

Анализ взаимосвязи между характеристиками теломеразной концентрации и лабораторно подтвержденным СГ, наличием атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов обследованных групп с различным гормональным статусом ЩЖ представлен в табл. 4.

Установлена прямая, средней силы взаимосвязь между низкой концентрацией теломеразы, Q_1 (концентрация теломеразы $\leq 7,7$ нг/мл) и лабораторно подтвержденным СГ ($r = 0,66$; $p < 0,05$ и $r = 0,40$; $p < 0,05$), наличием атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий ($r = 0,38$; $p < 0,05$ и $r = 0,51$; $p < 0,05$) соответственно. Установлена обратная сильная ($r = -0,72$; $p < 0,05$) и средней силы ($r = -0,33$; $p < 0,05$) взаимосвязь между уровнем теломеразной концентрации и наличием СГ, атеросклеротического поражения прецеребрального русла.

Таблица 3. Характеристика активности теломеразы у пациентов обследованных групп с различным гормональным статусом щитовидной железы

Table 3. Telomerase activity in examined groups of patients with various thyroid gland hormone status

Показатель	Субклинический гипотиреоз ($n = 87$)	Нормальная функция щитовидной железы ($n = 44$)	p
Концентрация теломеразы, нг/мл, Me (25–75)	8,2 (7,4–9,5)	10,8 (10,1–12,2)	$< 0,001$
Низкая АТ (концентрация теломеразы $< 9,5$ нг/мл), % (n)	72,4 (63)	2,3 (1)	$< 0,001$
Q_1 АТ (концентрация теломеразы $\leq 7,7$ нг/мл), % (n)	40,2 (35)	2,3 (1)	$< 0,001$
Q_4 АТ (концентрация теломеразы $\geq 10,4$ нг/мл), % (n)	9,2 (8)	61,4 (27)	$< 0,001$

Примечание. АТ — активность теломеразы.

Таблица 4. Взаимосвязь между характеристиками теломеразной концентрации и лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом, наличием атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов обследованных групп с различным гормональным статусом щитовидной железы (коэффициент корреляции Спирмена, r)

Table 4. Relationship between telomerase levels and laboratory-confirmed asymptomatic hypothyroidism, brachiocephalic artery sclerotic disease in examined groups of patients with various thyroid gland hormone status (Spearman's rank correlation, r)

Показатель	Субклинический гипотиреоз	Атеросклеротическая бляшка
Концентрация теломеразы	$-0,72^*$	$-0,33^*$
Концентрация теломеразы $< 9,5$ нг/мл	$0,66^*$	$0,38^*$
Q_1 АТ (концентрация теломеразы $\leq 7,7$ нг/мл)	$0,40^*$	$0,51^*$
Q_4 АТ (концентрация теломеразы $\geq 10,4$ нг/мл)	$-0,57^*$	$0,02$

Примечание. АТ — активность теломеразы. $*p < 0,05$.

Note. $*p < 0.05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кардио- и цереброваскулярным событиям принадлежит главенствующая роль в определении продолжительности и качества жизни пациентов терапевтического профиля, формировании хронической сердечной и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Изучению ключевых моментов «раннего сосудистого старения», вклада сопутствующих состояний в механизмы атерогенеза, особенности течения и развитие клинических исходов у представителей различных возрастных и этнических групп посвящено множество отечественных и зарубежных публикаций. Последние эпидемиологические исследования убедительно продемонстрировали у лиц с манифестным гипотиреозом обратную связь между величиной ТТГ и рядом значений липидограммы: ОХ и ХС-ЛПНП [3, 10, 21], развитием атеротромботических осложнений. Малоизученными и крайне дискуссионными остаются вопросы вторичной гиперлипидемии при СГ, в том числе влияние уровня ТТГ на формирование атерогенной гиперлипидемии и имеющие не менее убедительную доказательную базу значения проатерогенных аполипопротеинов, антиатерогенные значения ХС-ЛПВП [6].

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу формирования у считающих себя «абсолютно здоровыми» пациентов трудоспособного возраста с впервые выявленным, медикаментозно не скорректированным СГ вторичной атерогенной гиперлипидемии (74,7% (n = 65) против 45,5% (n = 20); $p < 0,001$) в сочетании с недостаточностью ЛПВП ($1,0 \pm 0,09$ ммоль/л против $1,3 \pm 0,06$ ммоль/л; $p < 0,05$); и подтверждают более агрессивное течение процессов «раннего сосудистого старения» на примере ультразвуковой визуализации атеросклеротических изменений в прецеребральном бассейне (58,6% (n = 51) против 36,4 (n = 16); $p < 0,05$) в сравнении с лицами без дисфункции ЩЖ.

Ранее в наших работах мы уже отражали вклад тиреоидной патологии в характеристики липидного спектра, масштабы атеросклеротического поражения коронарного бассейна и риск развития кардиоваскулярных осложнений [2, 4].

Полученные результаты ряда исследований убедительно свидетельствуют о необходимости более углубленного изучения причинно-следственных связей и разработки унифицированных профилактических алгоритмов кардио- и цереброваскулярных катастроф у данной категории лиц. Еще раз подчеркивают нежелательные перспективы «выжидательной» стратегии в отношении гиполипидемической терапии у бессимптомных коморбидных пациентов с низким, согласно оценочным шкалам, риском сердечно-сосудистых катастроф.

Одной из причин разной скорости сосудистого старения является изначально разная генетическая защищенность

от воздействия сопутствующих факторов, в том числе наследственных и приобретенных эндокринопатий. Теломераза является маркером пролиферативной активности клеток на молекулярном уровне, и снижение ее активности может быть одной из причин сравнительно быстрого развития сосудистых изменений у пациентов. В нашей работе у лиц с СГ концентрация теломеразы была статистически значительно ниже в сравнении с группой пациентов без дисфункции ЩЖ: (8,2 (7,4–9,5) против 10,8 (10,1–12,2) нг/мл; $p < 0,001$), установлена взаимосвязь между концентрацией теломеразы ($r = -0,72$; $p < 0,05$) и наличием у пациентов СГ, атеросклеротического поражения прецеребрального русла ($r = -0,33$; $p < 0,05$). К сожалению, крайне мало публикаций отражают вопросы вклада тиреоидной патологии в вопросы «раннего сосудистого старения», что заставляет авторов с осторожностью интерпретировать полученные данные и целеустремленно продолжать научный поиск в данном направлении.

Таким образом, вопрос о взаимосвязи атеросклероза и биологии теломер у коморбидных пациентов с тиреоидной патологией до конца не изучен. Крайне мало публикаций о прямом или опосредованном влиянии АТ на патогенез атеросклероза. Для уточнения роли биологии теломер в развитии возраст-ассоциированных изменений сосудов, в частности атеросклеротических, необходимы дальнейшие крупные проспективные клинические исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У клинически здоровых пациентов трудоспособного возраста с впервые выявленным, медикаментозно не скорректированным СГ выше удельный вес лиц с ультразвуковыми признаками многососудистого атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, а прецеребральный атеросклероз протекает на фоне атерогенной IIa типа вторичной гиперлипидемии в сочетании с недостаточностью антиатерогенных ХС-ЛПВП, более низкими значениями концентрации теломеразы в сравнении с группой лиц без дисфункции ЩЖ. Этиопатогенетические механизмы «раннего сосудистого старения», критерии стратификации групп риска развития атеросклероз-ассоциированных болезней системы кровообращения, выбор диагностических алгоритмов с целью визуализации доклинических стадий атерогенеза, своевременная антиатерогенная тактика у бессимптомных пациентов с коморбидной патологией ЩЖ требуют дальнейшего изучения. Верификация стенозирующего гемодинамически значимого или негемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарного бассейна, независимо от клинической составляющей, является фактором высокого кардиоваскулярного риска, требующего незамедлительной коррекции гиперлипидемии.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Петрова Е.Б. — разработка концепции, планирование научной работы, отбор, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Шишко О.Н. — отбор, обследование и лечение пациентов, участие в подготовке текста рукописи; Огурцова С.Э. — обследование пациентов, участие в подготовке текста рукописи, редактирование рукописи; Попель О.Н. — обследование пациентов, участие в подготовке текста рукописи, Митковская Н.П. — утверждение дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Petrova, E.B. — concept and design of the article, selection, examination and treatment of patients, material collection, processing, writing; Shishko, O.N. — selection, examination and treatment of patients, material collection and processing, text preparation; Ogurtsova, S.E. — examination of patients, material collection and text preparation for printing; Popel, A.N. — examination of patients, text preparation; Mitkovskaya, N.P. — article concept, data analysis, editing and text approval.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование проведено в рамках НИОК(Т)Р по заданию 02.32 «Разработать и внедрить метод прогнозирования развития атеросклероза у пациентов с гипо- и гипертиреозом» подпрограммы «Кардиология и кардиохирургия», государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» 2021–2025 годы. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

The study was conducted within the Research and Development framework under task 02.32 "Develop and implement a method for predicting the development of atherosclerosis in patients with hypo- and hyperthyroidism" of the subprogram "Cardiology and Cardiac Surgery" under the guidelines of the state scientific and technical program "Scientific and technical support of quality and availability of healthcare services", 2021–2025. However, the authors did not receive financial support from drug and medical device manufacturing companies.

Этическое утверждение / Ethics approval

Цели, задачи и дизайн исследования, список сотрудников, вошедших в состав исполнителей, бланк индивидуальной регистрационной карты участника исследования, форма анкеты пациента, информация для участника исследования и форма информированного согласия рассмотрены на заседаниях независимых этических комитетов государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (протокол заседания № 1 от 18.01.2022) и учреждения здравоохранения «Минский городской клинический эндокринологический центр» (протокол № 1 от 31.03.2022). Все участники исследования были проинформированы о целях и методологии исследования, предоставили письменное согласие на свое участие и публикацию данных.

The goals, objectives and design of the study, the list of employees included in the executors, the form of the individual registration card of the study participant, the patient questionnaire form, information for the study participant and the informed consent form were considered at meetings of the independent ethical committees of the state institution "Republican Scientific and Practical Center "Cardiology" (the protocol of a meeting No. 1 dated 01/18/2022) and the health care institution "Minsk City Clinical Endocrinology Center" (the protocol of a meeting No. 1 dated 03/31/2022). All study participants were informed about the purposes and methodology of the study and provided written consent for their participation and publication of data.

Благодарность / Gratitude

Авторы выражают благодарность сотрудникам Республиканского научно-практического центра «Кардиология»; сотрудникам кафедры кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета; администрации и сотрудникам 4-й Городской клинической больницы им. Н.Е. Савченко, Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска, Минского городского клинического эндокринологического центра, Солигорской центральной районной больницы, поликлиники ОАО «Беларускалий» за помощь в наборе пациентов.

The authors express their gratitude to the administration and staff of the "Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", the Department of cardiology and internal diseases of the Belarusian State Medical University, 4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko City Clinical Hospital of Emergency Care, Minsk City Endocrinology Dispensary, Salihorsk Central District Hospital, Polyclinic of Belaruskali JSC to assist in material collection.

Об авторах / About the authors

Петрова Екатерина Борисовна / Petrova, E.B. — к. м. н., доцент, ученый секретарь РНПЦ «Кардиология». 220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110Б; доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней учреждения образования БГМУ. 220083, Республика Беларусь, г. Минск, просп. Дзержинского, д. 83. eLIBRARY.RU SPIN: 6013-9366. <https://orcid.org/0000-0003-2890-2930> E-mail: katrin.sk-81@tut.by

Шишко Ольга Николаевна / Shishko, O.N. — к. м. н., доцент, доцент кафедры эндокринологии БГМУ. 220083, Республика Беларусь, г. Минск, просп. Дзержинского, д. 83. eLIBRARY.RU SPIN: 9490-2929. <https://orcid.org/0000-0002-1484-8876>. E-mail: shyshko.volha@tut.by

Огурцова Светлана Эдуардовна / Ogurtsova, S.E. — к. б. н., заведующий отделом фармакологии и фармации Института биоорганической химии. 220084, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купровича, д. 5, корп. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4088-6759. <https://orcid.org/0000-0003-2612-1823>. E-mail: svetaogurtsova2011@mail.ru

Попель Оксана Николаевна / Popel, A.N. — научный сотрудник лаборатории коморбидной кардиологии, врач отделения ультразвуковой диагностики РНПЦ «Кардиология». 220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110Б. <https://orcid.org/0009-0009-2948-7979>. E-mail: kifara013@gmail.com

Митьковская Наталья Павловна / Mitkovskaya, N.P. — д. м. н. профессор, директор РНПЦ «Кардиология». 220036, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Розы Люксембург, д. 110Б; заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней БГМУ. 220083, Республика Беларусь, г. Минск, просп. Дзержинского, д. 83. eLIBRARY.RU SPIN: 6237-2736. <https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>. E-mail: mitkovskaya1@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
2. Петрова Е.Б., Шишко О.Н., Антюх К.Ю., Митьковская Н.П. Кардиоваскулярные риски и нерешенные вопросы гиполлипидемической стратегии у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом. *Рецент.* 2023;26(5):541–550. Petrova E., Shishko O., Antyukh K., Mitkovskaya N. Cardiovascular risks and unresolved issues of hypolipidemic strategy in asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism. *Recipe.* 2023;26(5):541–550. (in Russian). DOI: 10.34883/PI.2023.26.5.003

3. Marouli E., Kus A., Del Greco M.F. et al. Thyroid function affects the risk of stroke via atrial fibrillation: a mendelian randomization study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(8):2634–2641. DOI: 10.1210/clinem/dgaa239
4. Петрова Е.Б., Шишко О.Н., Статкевич Т.В. и др. Особенности липидемии и атеросклеротического поражения коронарного русла у лиц с острым коронарным синдромом и субклиническим гипотиреозом. *Вестник Авиценны.* 2022;24(3):306–316. Petrova E.B., Shishko O.N., Statkevich T.V. et al. Dyslipidemia and severity of atherosclerotic coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome and subclinical hypothyroidism. *Avicenna Bulletin.* 2022;24(3):306–316. (in Russian). DOI: 10.25005/2074-0581-2022-24-3-306-316

5. Delitala A.P., Scuteri A., Maioli M. et al. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors. *Minerva Med.* 2019;110(6): 530–545. DOI: 10.23736/S0026-4806.19.06292-X.
6. Петрова Е.Б., Шишко О.Н., Статкевич Т.В. и др. Вторичная гиперлипидемия и атеросклероз у пациентов с патологией щитовидной железы. *Кардиология в Беларуси.* 2022;14(6):814–829. Petrova E., Shishko O., Statkevich T. et al. Secondary hyperlipidemia and atherosclerosis in patients with thyroid pathology. *Cardiology in Belarus.* 2022;14(6):814–829. (in Russian). DOI: 10.34883/PI.2022.14.6.010
7. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(2):10–19. Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Probl Endocrinol.* 2021;67(2): 10–19. (in Russian). DOI: 10.14341/probl12433
8. Papadopoulou A.M., Bakogiannis N., Skrapari I. et al. Thyroid dysfunction and atherosclerosis: a systematic review. *In Vivo.* 2020;34(6):3127–3136. DOI: 10.21873/invivo.12147
9. Dong T.A., Sandesara P.B., Dhindsa D.S. et al. Intermittent fasting: a heart healthy dietary pattern? *Am. J. Med.* 2020;133(8): 901–907. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.03.030
10. Wang Y., Guo P., Liu L. et al. Mendelian randomization highlights the causal role of normal thyroid function on blood lipid profiles. *Endocrinology.* 2021;162(5):bqab037. DOI: 10.1210/endo/bqab037
11. Corona G., Croce L., Sparano C. et al. Thyroid and heart, a clinically relevant relationship. *J. Endocrinol. Invest.* 2021;44(12): 2535–2544. DOI: 10.1007/s40618-021-01590-9
12. Kim H., Kim T.H., Kim H.I. et al. Subclinical thyroid dysfunction and risk of carotid atherosclerosis. *PLoS One.* 2017;12(7):e0182090. DOI: 10.1371/journal.pone.0182090
13. Su X., Chen X., Peng H. et al. Novel insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2022;22(3):326–339. DOI: 10.17305/bjbms.2021.6606
14. Olovnik A.I. A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margin in enzymatic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J. Theor. Biol.* 1973. 41(1):181–190. DOI: 10.1016/0022-5193(73)90198-7
15. Kumar A., Thirumurugan K. Understanding cellular senescence: pathways involved, therapeutics and longevity aiding. *Cell Cycle.* 2023;22(20):2324–2345. DOI: 10.1080/15384101.2023.2287929
16. Smith E.M., Pendlebury D.F., Nandakumar J. Structural biology of telomeres and telomerase. *Cell Mol. Life Sci.* 2020;77(1):61–79. DOI: 10.1007/s00018-019-03369-x
17. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Длина теломер и атеросклероз. *Рос. кардиолог. журнал.* 2016;9(137):84–89. Drapkina O.M., Shepel R.N. Telomere length and atherosclerosis. *Russ. J. Cardiol.* 2016;9(137):84–89. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-9-84-89
18. Останина Ю.О., Яхонтов Д.А. Длина теломер у больных ишемической болезнью сердца разных возрастных групп. *Вестн. современной клин. медицины.* 2018;11(1):44–49. Ostanina Yu.O., Yakhontov D.A. Telomere length in patients of different age with coronary heart disease. *Bul. Contemporary Clin. Med.* 2018;11(1): 44–49. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).44-49
19. Engin A.B., Engin A. The connection between cell fate and telomere. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1275:71–100. DOI: 10.1007/978-3-030-49844-3_3
20. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290–296. DOI: 10.1159/000343145
21. Kuś A., Marouli E., Del Greco M.F. et al. Variation in normal range thyroid function affects serum cholesterol levels, blood pressure, and type 2 diabetes risk: a Mendelian randomization study. *Thyroid.* 2021;31(5):721–731. DOI: 10.1089/thy.2020.0393 

Поступила / Received: 16.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 06.05.2024

Влияние дулаглутида на метаболическую адаптацию у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Д.Г. Гусенбекова^{1, 2} ✉, А.С. Аметов^{1, 3}, Т.Н. Короткова⁴

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Городская поликлиника № 219 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

⁴ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить влияние дулаглутида — сахароснижающего препарата из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) — на показатели жирового обмена, уровень иризина.

Дизайн. Открытое пилотное исследование.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 85 человек (56 женщин, 29 мужчин) с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ожирением различной степени. У 17 из них в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда, у 2 пациентов — острое нарушение мозгового кровообращения, у всех остальных — артериальная гипертензия. Всем больным с целью интенсификации текущей сахароснижающей терапии дополнительно назначен арГПП-1 дулаглутид.

Результаты. Через 12 месяцев терапии получено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение антропометрических показателей: массы тела — со 110 [70–185] до 105,5 [60–159] кг, окружности талии — с 124,5 (46,4–150) до 119 (90–146) см. Статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшились и уровни гликированного гемоглобина (с 7,1% (5,4–10,6%) до 6,5% (6,2–12,4%)), общего холестерина (с 4,89 (2,07–15) до 4,55 (2,19–8,33) ммоль/л), лептина (с 32,9 (14,9–127,6) до 24,5 (13,5–133,7) нг/мл), С-реактивного белка (с 3,37 (0,01–64,2) до 2,24 (0,01–54,1) мг/мл). Статистически значимо повысился индекс HOMA β — с 80 (4–359) до 110 (12,2–755) ($p < 0,05$). Кроме того, значимо уменьшались толщина эпикардального жира, по данным эхокардиографии, — с 11 (2,5–20) до 10 (7–15) мм ($p < 0,05$), а также количество жировой ткани, по данным биоимпедансометрии, — с 52,3 (26,6–99,8) до 44,7 (28,2–73,9) кг ($p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с СД 2 типа и ожирением терапия арГПП-1 дулаглутидом через 12 месяцев способствовала значимому улучшению гликемического контроля, функции β -клеток поджелудочной железы, показателей жирового обмена. Регрессия жировой ткани, по данным биоимпедансометрии, сопровождалась значительным снижением содержания лептина и маркера воспаления С-реактивного белка, тенденцией к повышению уровней адипонектина и иризина.

Ключевые слова: дулаглутид, ожирение, сахарный диабет 2 типа, иризин, жировой обмен.

Для цитирования: Гусенбекова Д.Г., Аметов А.С., Короткова Т.Н. Влияние дулаглутида на метаболическую адаптацию у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Доктор.Ру. 2024;23(4):54–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-54-59

The Effect of Dulaglutide on Metabolic Adaptation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity

D.G. Gusenbekova^{1, 2} ✉, A.S. Ametov^{1, 3}, T.N. Korotkova⁴

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

² City Clinic No. 219 of the Moscow Health Department; 47 Jan Raynis bulv., Moscow, Russian Federation 125373

³ Botkin Hospital; 5 2nd Botkinsky pr-d, Moscow, Russian Federation 125284

⁴ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ust`insky pr-d, Moscow, Russian Federation 109240

ABSTRACT

Aim. To evaluate the effect of dulaglutide, a glucose-lowering drug from the group of glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1) agonists, on indicators of fat metabolism and irisin.

Design. Open pilot study.

Materials and methods. 85 people (56 women, 29 men) with type 2 diabetes mellitus and obesity of varying severity took part in the study. 17 of them had a history of myocardial infarction, 2 patients had stroke (acute cerebrovascular accident), and all the rest had arterial hypertension. All patients were prescribed dulaglutide, a GLP-1 agonist, for ongoing glucose-lowering therapy for the purpose of intensification.

Results. After 12 months of therapy, a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in anthropometric parameters was obtained: body weight decreased from 110 (70–185) to 105.5 (60–159) kg, waist circumference decreased from 124.5 (46.4–150) to 119 (90–146) cm. The levels of glycated hemoglobin statistically significantly decreased — from 7.1% (5.4–10.6%) to 6.5% (6.2–12.4%) ($p < 0.05$), total cholesterol — from 4.89 (2.07–15) to 4.55 (2.19–8.33) mmol/L ($p < 0.05$), leptin — from 32.9 (14.9–127.6) to 24.5 (13.5–133.7) ng/ml ($p < 0.05$), C-reactive protein — from 3.37 (0.01–64.2) to 2.24 (0.01–54.1) mg/ml ($p < 0.05$), the HOMA β level statistically significantly

✉ Гусенбекова Динара Гаджимагомедовна / Gusenbekova, D.G. — E-mail: drdinara@yandex.ru

increased — from 80 (4–359) to 110 (12.2–755) ($p < 0.05$). In addition, the thickness of epicardial fat according to echocardiography significantly decreased — from 11 (2.5–20) to 10 (7–15) mm ($p < 0.05$), as well as the amount of adipose tissue according to bioimpedance measurements from 52.3 (26.6–99.8) to 44.7 (28.2–73.9) kg ($p < 0.05$).

Conclusion. In patients with type 2 diabetes and obesity, therapy with GLP-1 agonist dulaglutide after 12 months contributed to a significant improvement in glycemic control and pancreatic β -cell function. In patients with type 2 diabetes and obesity, therapy with GLP-1 agonist the dulaglutide after 12 months, a significant decrease in body weight, the amount of adipose tissue, and epicardial fat was observed. Regression of adipose tissue according to bioimpedansometry data was accompanied by a significant decrease in the level of leptin, a marker of inflammation C-reactive protein, and a tendency to increase the level of adiponectin and irisin.

Keywords: dulaglutide, obesity, type 2 diabetes mellitus, irisin, fat metabolism.

For citation: Gusenbekova D.G., Ametov A.S., Korotkova T.N. The effect of dulaglutide on metabolic adaptation in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. Doctor.Ru. 2024;23(4):54–59. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-54-59

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является одной из серьезных проблем здравоохранения во всем мире, поскольку ассоциируется с рядом хронических заболеваний — сахарным диабетом (СД) 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, некоторыми видами рака [1]. Основной причиной ожирения считается преобладание поступления энергии над энергозатратами. В случае накопления жировой ткани максимального количества энергии происходит высвобождение свободных жирных кислот, которые способствуют эктопическому отложению липидов в других органах, таких как печень, скелетная мускулатура, сосуды, вызывая развитие метаболических заболеваний.

Жировая ткань функционирует как эндокринный орган и секретирует различные биологически активные молекулы — адипокины. Известно, что она продуцирует более 600 белков, и лишь немногие из них исследованы [2]. Существуют данные о том, что у лиц с ожирением развивается хроническое воспаление, которое играет важную роль в патогенетической связи ожирения с инсулинорезистентностью и СД 2 типа. Резистентность к действию инсулина усиливает выработку глюкозы в печени, снижает утилизацию глюкозы мышцами и приводит к накоплению липидов в инсулин-зависимых органах и тканях, в частности в мышцах, печени, жировой ткани [3].

У больных с ожирением повышаются уровни провоспалительных адипокинов, таких как лептин и резистин, и уменьшаются уровни противовоспалительных адипокинов (адипонектина). Лептин секретируется преимущественно адипоцитами. Уровень лептина прямо пропорционален количеству жировой ткани в организме и отражает метаболический статус организма. Содержание лептина в крови повышается у пациентов с ожирением, а также при приеме пищи и снижается при уменьшении массы тела и голодании [4].

У большинства пациентов с ожирением уровень лептина повышен из-за развития резистентности к лептину в гипоталамусе [5].

Другой хорошо изученный адипокин — адипонектин, он в основном секретируется адипоцитами белой жировой ткани [6]. В отличие от выработки лептина, секреция адипонектина у больных с ожирением снижается, а повышается она на фоне уменьшения массы тела [4]. Одними из важных функций адипонектина являются регуляция метаболизма липидов и глюкозы, повышение чувствительности к инсулину [7]. Адипонектин обладает противовоспалительным эффектом [8], и секреция его в адипоцитах уменьшается под влиянием провоспалительных цитокинов.

Кроме того, адипонектин способствует утилизации остатков апоптоза в жировой ткани, а следовательно, уменьшает инфильтрацию макрофагами жировой ткани и воспаление. Таким образом, повышение уровня адипонектина может

иметь терапевтический потенциал в лечении метаболических нарушений, связанных с ожирением.

В последние годы изучается секреторная способность скелетных мышц. Малоактивный образ жизни повышает риск развития метаболических заболеваний, таких как СД 2 типа и ожирение [9].

Сокращение мышц индуцирует секрецию пептидов и цитокинов, которые называются миокинами. Посредством миокинов осуществляется связь мышц с другими органами и тканями, такими как печень, поджелудочная железа и жировая ткань. Миокины влияют на адаптацию скелетных мышц к физической нагрузке, отвечают за утилизацию глюкозы, окисление жирных кислот, липолиз, что позволяет предположить их участие в профилактике и лечении СД 2 типа [10]. Главный регулятор энергетического метаболизма мышц — миокин иризин [11].

Известно, что иризин преобразует белую жировую ткань в бурую, которая является метаболически активной, и способствует снижению массы тела за счет увеличения энергетических затрат [12]. Сообщалось также, что иризин ингибирует экспрессию и высвобождение провоспалительных цитокинов у людей с ожирением, уменьшая воспаление жировой ткани [13]. Накопленные данные позволяют предположить, что воздействие на концентрацию иризина потенциально может применяться для коррекции таких состояний, как воспаление, апоптоз, окислительный стресс и атеросклероз [14–16].

Однако влияние иризина на организм человека недостаточно изучено и остается спорным, поскольку большинство эффектов продемонстрировано на грызунах.

Таким образом, глубокое понимание патофизиологии и назначение наиболее подходящей терапии имеют решающее значение для повышения качества жизни и улучшения прогноза у больных СД 2 типа и ожирением.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) являются перспективным классом препаратов благодаря своей эффективности в снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), массы тела и систолического артериального давления, при их использовании низок риск гипогликемии. Препараты данного класса рекомендуются как на ранних стадиях заболевания, так и для постоянного лечения пациентов с СД 2 типа [17].

В настоящее время недостаточно изучено влияние арГПП-1 на секреторную активность жировой ткани, состав тела и толщину эпикардального жира, чем обусловлена актуальность нашего исследования.

Цель исследования: оценить влияние дулаглутида — сахароснижающего препарата из группы арГПП-1 — на показатели жирового обмена, уровень иризина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое пилотное исследование проведено с 2020 по 2023 г. в ГБУЗ «Городская поликлиника № 219 Департамента

здравоохранения города Москвы» в условиях реальной клинической практики. Научный руководитель исследования — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России А.С. Аметов.

В исследовании приняли участие 85 человек (56 женщин, 29 мужчин) с СД 2 типа и ожирением различной степени. У 17 из них в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда, у 2 пациентов — острое нарушение мозгового кровообращения, у всех остальных — артериальная гипертензия.

Критерии включения: пациенты с СД 2 типа и ожирением различной степени от 18 до 70 лет, не достигшие целевых значений гликемии на фоне текущей сахароснижающей терапии, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: возраст моложе 18 лет, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, инсулинотерапия, острый панкреатит в анамнезе, СД 1 типа, диабетический кетоацидоз, хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, личный или семейный анамнез медуллярного рака щитовидной железы, синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа, онкологические заболевания, тяжелые заболевания печени, деменция, вторичное ожирение. В таблице 1 представлена клинико-лабораторная характеристика больных.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов
Table 1. Baseline characteristics of patients

Параметры	Медиана	25–75-й проценти
Возраст, годы	58	52–65
Масса тела, кг	110	70–185
Индекс массы тела, кг/м ²	39,2	26,7–55,8
Окружность талии, см	124,5	46,4–150,0
Гликированный гемоглобин, %	7,1	5,4–10,6
Общий холестерин, ммоль/л	4,89	2,07–15,00
Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л	1,18	0,66–2,01
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л	2,53	0,49–5,56
Триглицериды, ммоль/л	1,92	0,87–6,41
Адипонектин, мкг/мл	4,11	2,24–23,05
Лептин, нг/мл	32,9	14,9–127,6
Иризин, нг/мл	4,34	1,18–88,10
HOMA IR	4,80	0,44–33,20
HOMA β	80	4–359
С-реактивный белок, мг/мл	3,37	0,01–64,20
Эпикардиальный жир, мм	11,0	2,5–20,0
Жировая масса, кг	52,3	26,6–99,8
Скелетная масса, кг	19,5	8,0–36,6

Все пациенты подписали информированное согласие перед включением в исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (выписка из протокола № 3 от 22.03.2022 г.).

Пациентам к текущей сахароснижающей терапии (метформину в дозе 2000 мг/сутки, препаратам сульфонилмочевины) добавлен арГПП-1 дулаглутид в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю.

Исходно и через 12 месяцев терапии определяли антропометрические параметры — массу тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ); показатели гликемического контроля (уровни глюкозы натощак и HbA1c), липидного профиля — общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, иризина, адипонектина, лептина, С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, определяли толщину эпикардиального жира с помощью эхокардиографии и проводили оценку состава тела с применением биоимпедансометрии. Инсулинорезистентность и функциональную активность β-клеток оценивали по индексам HOMA IR и HOMA β. HOMA IR < 2,77 считали нормальным.

$$\text{HOMA IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{иммунореактивный инсулин (мкЕд/мл)} / 22,5$$

$$\text{HOMA } \beta = 20 \times \text{иммунореактивный инсулин (мкЕд/мл)} / \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} - 3,5$$

Пациентам даны рекомендации по питанию — максимальное ограничение употребления жиров (преимущественно животного происхождения) и сахаров, сокращение в рационе доли продуктов, состоящих из сложных углеводов и белков (в размере половины от привычной порции), неограниченное потребление продуктов с минимальной калорийностью (богатых водой и клетчаткой овощей). Рекомендовано также усиление физических нагрузок в виде аэробных физических упражнений длительностью до 60 минут не менее 3 раз в неделю. Контроль выполнения рекомендаций по питанию и физическим нагрузкам не осуществлялся.

Статистический анализ производили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 13.5. Результаты представлены в виде медианы и 25-го и 75-го процентилей. Значимость различий между показателями определяли по критерию Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 12 месяцев терапии получено значимое снижение антропометрических показателей: массы тела и ИМТ, сурrogатного маркера висцерального ожирения ОТ. Наряду с улучшением параметров антропометрии отмечалось и значительное уменьшение уровней HbA1c, лептина и общего холестерина, маркера воспаления СРБ, толщины эпикардиального жира, массы жировой ткани, по данным биоимпедансометрии. Кроме того, существенно повысился расчетный индекс функциональной активности β-клеток поджелудочной железы HOMA β (табл. 2).

Корреляционный анализ показал наличие положительной корреляционной связи изменения уровня адипонектина с длительностью заболевания ($r = -0,35$; $p < 0,05$). Выявлена также зависимость динамики концентрации адипонектина от его исходного содержания в крови (рис. 1–3).

Таблица 2. Динамика показателей пациентов через 12 месяцев терапии
Table 2. Changes in patients' parameters after 12-month therapy

Показатели	Медиана	25–75-й проценти	Δ
Масса тела, кг	105,5	60,0–159,0	–4,5*
Индекс массы тела, кг/м ²	37,05	25,00–54,30	–2,15*
Окружность талии, см	119	90–146	–5,5*
Гликированный гемоглобин, %	6,5	6,2–12,4	–0,6*
Общий холестерин, ммоль/л	4,55	2,19–8,33	–0,34*
Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л	1,19	0,68–1,92	+0,01
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л	2,07	0,79–5,17	–0,46
Триглицериды, ммоль/л	1,81	0,77–10,20	–0,11
Адипонектин, мкг/мл	4,87	3,32–9,05	+0,76
Лептин, нг/мл	24,5	13,5–133,7	–8,4*
Иризин, нг/мл	5,33	1,46–38,08	+0,99
НОМА IR	4,69	1,42–20,40	–0,11
НОМА β	110	12,2–755	+30*
С-реактивный белок, мг/мл	2,24	0,01–54,10	–1,13*
Эпикардиальный жир, мм	10	7–15	–1*
Жировая масса, кг	44,7	28,2–73,9	–7,6*
Скелетная масса, кг	23,1	13,2–46,6	+3,6

* Отличия от исходных значений статистически значимы ($p < 0,05$).
* Differences vs. baseline values are statistically significant ($p < 0.05$).

Рис. 1. Уровень адипонектина в зависимости от длительности заболевания до лечения
Fig. 1. Adiponectin levels depending on disease duration prior to therapy

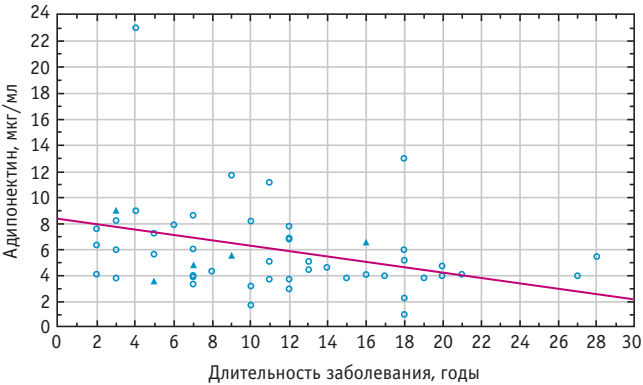


Рис. 2. Изменение уровня адипонектина в зависимости от длительности заболевания после лечения
Fig. 2. Changes in adiponectin levels depending on disease duration after therapy

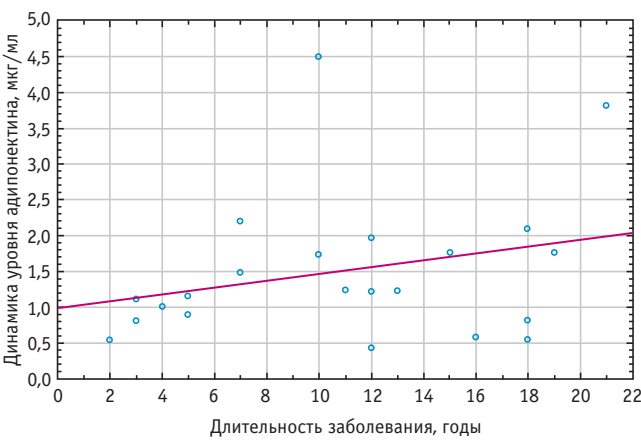
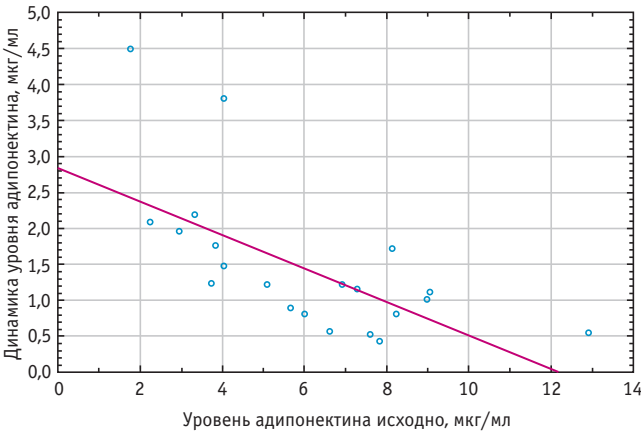


Рис. 3. Зависимость динамики уровня адипонектина от его исходного значения
Fig. 3. Dependence of changes in adiponectin levels depending on its baseline value



ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании изучались показатели жирового обмена у пациентов с СД 2 типа и ожирением на фоне интенсификации терапии дулаглутидом. Через 12 месяцев, наряду с существенным улучшением гликемического контроля, наблюдалась положительная динамика показателей жирового обмена в виде уменьшения массы тела, ОТ, количества жировой ткани, по данным биоимпедансометрии.

Важно отметить, что снижение массы тела не сопровождалось уменьшением количества скелетной мускулатуры, о чем свидетельствуют данные биоимпедансного анализа состава тела.

Дизайн исследования не позволяет определить, какой вклад в снижение массы тела внесла интенсификация терапии дулаглутидом, а какой изменение образа жизни, так как не проводился количественный учет энергозатрат.

Ожирение ассоциируется со стойким воспалением всего организма и объясняет повышенную предрасположенность пациентов к развитию различных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия [18], сердечная

недостаточность [19], избыточное накопление эпикардиального жира [20], инфаркт миокарда [21]. Другие механизмы, обеспечивающие связь метаболических изменений с сердечно-сосудистыми заболеваниями посредством воспаления, — резистентность к инсулину [22] и нарушение баланса адипокинов. При ожирении провоспалительные иммунные клетки проникают в дисфункциональную жировую ткань и способствуют высвобождению провоспалительных адипокинов (таких как лептин), одновременно снижая высвобождение противовоспалительных (адипонектина) [23, 24]. Маркером воспаления также является высокочувствительный СРБ, повышение уровня которого может быть фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда и инсульта.

В нашем исследовании отмечалось значимое снижение уровня СРБ на фоне добавления к терапии дулаглутида через 12 месяцев, кроме того, наблюдалась тенденция к повышению уровней адипонектина и иризина, значимо уменьшалась концентрация лептина.

Важно, что, по данным корреляционного анализа, по мере прогрессирования заболевания концентрация адипонектина снижается. Однако есть зависимость динамики уровня адипонектина от его значений до лечения — чем ниже исходный уровень, тем больше прирост уровня адипонектина через год терапии, даже при длительном течении заболевания.

Недавние исследования показали наличие экспрессии рецептора ГПП-1 в эпикардиальном жире как у больных СД, так и у лиц без диабета [25], и лечение арГПП-1 приводило к уменьшению толщины эпикардиального жира. Эпикардиальная жировая ткань — это прослойка жира, рас-

положенная между внешней стенкой миокарда и висцеральным слоем перикарда. Толщина эпикардиального жира прямо коррелирует с метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца и субклиническим атеросклерозом [26].

В нашем исследовании толщина эпикардиального жира на фоне терапии дулаглутидом существенно снизилась, что позволяет предположить положительный эффект препарата в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ожирением и СД 2 типа.

Известно, что в основе естественного течения СД лежит прогрессирующая дисфункция β -клеток поджелудочной железы. В нашей работе через 12 месяцев после добавления к терапии дулаглутида значительно вырос индекс НОМА β (расчетный показатель функциональной активности β -клеток поджелудочной железы). Положительное влияние на функцию β -клеток поджелудочной железы могло быть связано со снижением глюкозотоксичности и количества жировой ткани, которое привело к уменьшению «давления» на инсулярный аппарат поджелудочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с СД 2 типа и ожирением терапия арГПП-1 дулаглутидом через 12 месяцев способствовала статистически значимому улучшению гликемического контроля, функции β -клеток поджелудочной железы, показателей жирового обмена. Регрессия жировой ткани, по данным биоимпедансометрии, сопровождалась значимым снижением уровней лептина, маркера воспаления СРБ, тенденцией к повышению уровней адипонектина и иризина.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Гусенбекова Д.Г. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Аметов А.С. — анализ данных, проверка критически важного содержания, утверждение статьи для публикации; Короткова Т.Н. — проведение лабораторного исследования.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Gusenbekova, D.G. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article; Ametov, A.S. — data analysis, verification of critical content, approval of the article for publication; Korotkova, T.N. — conducting laboratory research.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Все пациенты подписали информированное согласие перед включением в исследование. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (выписка из протокола № 3 от 22.03.2022 г.).

All patients signed the informed consent form before enrolment. The study protocol was approved by the local ethics committee at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (excerpt from minutes No. 3 dated 22/03/2022).

Об авторах / About the authors

Гусенбекова Динара Гаджимагомедовна / Gusenbekova, D.G. — к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-эндокринолог ГБУЗ ГП № 219 ДЗМ. 125373, Россия, г. Москва, бульвар Яна Райниса, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 5332-2890. <https://orcid.org/0000-0001-8440-7809>. E-mail: drdinara@yandex.ru

Аметов Александр Сергеевич / Ametov, A.S. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ведущий научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9511-1413. <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Короткова Татьяна Николаевна / Korotkova, T.N. — к. м. н., заведующая лабораторией клинической биохимии, аллергологии и иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». 109240, Россия, г. Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14. eLIBRARY.RU SPIN: 6502-3727. <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>. E-mail: tntisha@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;960:1–17. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_1
- Lehr S., Hartwig S., Lamers D., Famulla S. et al. Identification and validation of novel adipokines released from primary human adipocytes. *Mol. Cell Proteomics.* 2012;11(1):M111.010504. DOI: 10.1074/mcp.M111.010504
- Rask-Madsen C., Kahn C.R. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(9):2052–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.241919
- Ren Y., Zhao H., Yin C., Lan X. et al. Adipokines, hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:873699. DOI: 10.3389/fendo.2022.873699
- Friedman J. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nat. Metab.* 2019;1(8):754–64. DOI: 10.1038/s42255-019-0095-y
- Clemente-Suárez V.J., Redondo-Flórez L., Beltrán-Velasco A.I., Martín-Rodríguez A. et al. The role of adipokines in health and disease. *biomedicines.* 2023;11(5):1290. DOI: 10.3390/biomedicines11051290
- Choi H., Doss H., Kim K. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(4):1219. DOI: 10.3390/ijms21041219
- Liu C., Feng X., Li Q., Wang Y. et al. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2016;86:100–9. DOI: 10.1016/j.cyt.2016.06.028
- Edwardson C., Gorely T., Davies M.J., Gray L.J. et al. Association of sedentary behaviour with metabolic syndrome: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(4):e34916. DOI: 10.1371/journal.pone.0034916
- Drake J.C., Wilson R.J., Yan Z. Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle. *FASEB J.* 2016;30(1):13–22. DOI: 10.1096/fj.15-276337
- Liu S., Cui F., Ning K., Wang Z. et al. Role of irisin in physiology and pathology. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:962968. DOI: 10.3389/fendo.2022.962968
- Castillo-Quan J. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis. Model Mech.* 2012;5(3):293–5. DOI: 10.1242/dmm.009894
- Korta P., Pocheć E., Mazur-Biały A. Irisin as a multifunctional protein: implications for health and certain diseases. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8):485. DOI: 10.3390/medicina55080485
- Jeremic N., Chaturvedi P., Tyagi S. Browning of white fat: novel insight into factors, mechanisms, and therapeutics. *J. Cell Physiol.* 2017;232(1):61–8. DOI: 10.1002/jcp.25450
- Askari H., Rajani S.F., Poorebrahim M., Haghi-Aminjan H. et al. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: an introductory review. *Pharmacol. Res.* 2018;129:44–55. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.012
- Roth C., Molica F., Kwak B. Browning of white adipose tissue as a therapeutic tool in the fight against atherosclerosis. *Metabolites.* 2021;11(5):319. DOI: 10.3390/metabo11050319
- Drab S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes: a clinical update of safety and efficacy. *Curr. Diabetes Rev.* 2016;12(4):403–13. DOI: 10.2174/1573399812666151223093841
- Piché M., Tchernof A., Després J. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ. Res.* 2020;126(11):1477–500. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101
- Ebong I.A., Goff D.C. Jr, Rodriguez C.J., Chen H. et al. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2014;8(6):e540–8. DOI: 10.1016/j.orcp.2013.12.005
- Iacobellis G. Epicardial fat links obesity to cardiovascular diseases. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2023;78:27–33. DOI: 10.1016/j.pcad.2023.04.006
- Zhu J., Su X., Li G., Chen J. et al. The incidence of acute myocardial infarction in relation to overweight and obesity: a meta-analysis. *Arch. Med. Sci.* 2014;10(5):855–62. DOI: 10.5114/aoms.2014.46206
- Jia G., Aroor A.R., DeMarco V.G., Martinez-Lemus L.A. et al. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity. *Front. Physiol.* 2015;6:231. DOI: 10.3389/fphys.2015.00231
- Pestel J., Blangero F., Watson J., Pirola L. et al. Adipokines in obesity and metabolic-related-diseases. *Biochimie.* 2023;212:48–59. DOI: 10.1016/j.biochi.2023.04.008
- Tirandi A., Montecucco F., Carbone F., Liberale L. Role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of obesity, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2024;134(2):16658. DOI: 10.20452/pamw.16658
- Iacobellis G., Camarena V., Sant D., Wang G. Human epicardial fat expresses glucagon-like peptide 1 and 2 receptors genes. *Horm. Metab. Res.* 2017;49(8):625–30. DOI: 10.1055/s-0043-109563
- Neeland I.J., Ross R., Després J.P., Matsuzawa Y. et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):715–25. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1

Поступила / Received: 27.03.2024

Принята к публикации / Accepted: 24.04.2024

GCK-MODY у молодых мужчин: значение поведенческих и кардиометаболических факторов риска в развитии осложнений

О.Д. Рымар ✉, Р.Б. Галенок, Д.Е. Иванощук, Ю.А. Долинская, М.В. Дудина, А.П. Каширина, А.К. Овсянникова, П.М. Мельникова, В.Г. Смолеусова, Е.В. Шахтшнейдер

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Представить два клинических случая Maturity-Onset Diabetes of the Young (диабета взрослого типа у молодых), в основе которого лежит наличие патогенных вариантов в гене глюкокиназы (GCK), — GCK-MODY; дать характеристику поведенческих и кардиометаболических факторов риска осложнений диабета.

Основные положения. В первом клиническом случае у пробанда и его отца выявлен ранее описанный в литературе патогенный вариант p.Trp257Ter (c.770G>A, NM_000162.5) гена GCK, во втором — патогенный вариант p.Cys271Ter (c.1113C>A, NM_000162.5) гена GCK. Пробанды — молодые мужчины 22 и 21 года соответственно. Сахарный диабет (СД) у них впервые был диагностирован в возрасте 10 и 6 лет при рутинных обследованиях. Оба мальчика наблюдались у детского эндокринолога, клинические симптомы гипергликемии отсутствовали, сахароснижающие препараты они не принимали и не получают по настоящее время. При обследовании через 11 и 15 лет после диагностики СД у обоих пациентов уровень С-пептида был в пределах референсных значений, что свидетельствует о сохранности секреторной функции β-клеток поджелудочной железы. Антитела были отрицательными, уровень гликированного гемоглобина — 5,7 и 6,1% соответственно. Осложнения СД у пациентов не выявлены. У отцов пробандов концентрация гликированного гемоглобина — 6,4 и 6,5% соответственно. Отец пробанда из первого клинического случая не соблюдает рекомендации по здоровому образу жизни и питанию, не отрицает еженедельное потребление алкоголя. При обследовании у него обнаружены избыточная масса тела, артериальная гипертензия, дислипидемия, стеатогепатит, атеросклероз брахиоцефальных сосудов, которые увеличивают риск сердечно-сосудистых событий. Отец пробанда из второго клинического случая соблюдает рекомендации по здоровому образу жизни. При обследовании масса тела, артериальное давление, содержание липидов в крови в пределах целевых значений.

Заключение. Представив два клинических случая и семейные истории пациентов с GCK-MODY, авторы обращают внимание на то, что соблюдение принципов здорового образа жизни, оценка и коррекция основных факторов риска позволят избежать появления и прогрессирования осложнений у пациентов с GCK-MODY. При осуществлении наблюдения и лечения больных с диабетом любого типа важно руководствоваться принципами профилактической медицины.

Ключевые слова: молекулярно-генетическое исследование, ген GCK, моногенный сахарный диабет, Maturity-Onset Diabetes of the Young, гипергликемия, сахарный диабет у молодых людей.

Для цитирования: Рымар О.Д., Галенок Р.Б., Иванощук Д.Е., Долинская Ю.А., Дудина М.В., Каширина А.П., Овсянникова А.К., Мельникова П.М., Смолеусова В.Г., Шахтшнейдер Е.В. GCK-MODY у молодых мужчин: значение поведенческих и кардиометаболических факторов риска в развитии осложнений. Доктор.Ру. 2024;23(4):60–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-60-66

GCK-MODY in Young Men: the Role of Behavioral and Cardiometabolic Risk Factors in the Development of Complications

O.D. Ryamar ✉, R.B. Galenok, D.E. Ivanoshchuk, Yu.A. Dolinskaya, M.V. Dudina, A.P. Kashirina, A.K. Ovsyannikova, P.M. Melnikova, V.G. Smoleusova, E.V. Shakhtshneider

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089

ABSTRACT

Aim. Present two clinical cases of Maturity-Onset Diabetes of the Young, which is based on the presence of pathogenic variants in the glucokinase (GCK) gene — GCK-MODY; to characterize behavioral and cardiometabolic risk factors for diabetes complications.

Key points. In the first clinical case, the pathogenic variant p.Trp257Ter (c.770G>A, NM_000162.5) of the GCK gene, previously described in the literature, was identified in the proband and his father, in the second — the pathogenic variant p.Cys271Ter (c.1113C>A, NM_000162.5) GCK gene. Probands are young men, 22 and 21 years old, respectively. They were first diagnosed with diabetes in the ages of 10 and 6 years during routine examinations. There were no clinical symptoms of hyperglycemia; they did not take and do not currently take hypoglycemic drugs. When examined 11 and 15 years after the diagnosis of diabetes, in each patient the level of C-peptide was within the reference values, which indicates the preservation of the secretory function of pancreatic β-cells. Antibodies were negative, the level of glycated hemoglobin (HbA1c) was 5.7 and 6.1%, respectively. No complications of diabetes were identified in either patient. The fathers of probands from both families had HbA1c levels of 6.4 and 6.5%, respectively. The father of the proband from the first clinical case does not comply with recommendations for a healthy lifestyle and nutrition, and does not deny weekly alcohol consumption. Upon examination, he was found to be overweight, arterial hypertension, dyslipidemia, steatohepatitis, and atherosclerosis of the brachiocephalic vessels, which increase the risk

✉ Рымар Оксана Дмитриевна / Ryamar, O.D. — E-mail: orymar23@gmail.com

of cardiovascular events. The father of the proband from the second clinical case follows recommendations for a healthy lifestyle. During the examination, body weight, blood pressure, blood lipids are within the target range.

Conclusion. Presenting two clinical cases and family histories of patients with GCK-MODY, the authors note that the compliance with the principles of a healthy lifestyle, assessment and correction of the main risk factors will help avoid the emergence and progression of complications in patients with GCK-MODY. When monitoring and treating patients with diabetes of any type, it is important to follow the principles of preventive medicine.

Keywords: Molecular genetic research, GCK gene, monogenic diabetes mellitus, Maturity-Onset Diabetes of the Young, hyperglycemia, diabetes mellitus in young people.

For citation: Rymar O.D., Galenok R.B., Ivanoshchuk D.E., Dolinskaya Yu.A., Dudina M.V., Kashirina A.P., Ovsyannikova A.K., Melnikova P.M., Smoleusova V.G., Shakhtshneider E.V. GCK-MODY in young men: the role of behavioral and cardiometabolic risk factors in the development of complications. Doctor.Ru. 2024;23(4):60–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-60-66

ВВЕДЕНИЕ

Диабет взрослого типа у молодых людей (англ. MODY — Maturity-Onset Diabetes of the Young) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, в основе которых лежат патогенные варианты в генах, приводящие к дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Первоначально каждому присваивался порядковый номер, согласно очередности открытия генов: MODY1 — при гетерозиготной мутации в гене *HNF4A*, MODY2 — при мутациях в гене *GCK* и т. д. Известны 14 генов, патогенные варианты которых вызывают MODY [1].

В настоящее время от данной классификации постепенно отказываются, указывая в диагнозе непосредственно название гена, в котором обнаружен патогенный вариант: *HNF4A*-MODY, *GCK*-MODY и т. д. Для MODY характерны гипергликемия, которая обычно диагностируется в возрасте до 35 лет, аутосомно-доминантный тип наследования, отсутствие аутоантител к β-клеткам, глутаматдекарбоксилазе, инсулину, тирозинфосфатазе; уровень С-пептида длительно остается в пределах референсных значений. Высокая частота сахарного диабета (СД) в семье (отягощенный анамнез по СД в трех поколениях) является одним из ключевых критериев, позволяющих заподозрить моногенную форму заболевания [1–3].

Распространенность, клиническое течение и подходы к назначению антигипергликемической терапии при разных подтипах MODY различаются. Верификация MODY сложна, но она позволяет выбрать правильную тактику лечения заболевания, обеспечить адекватное ведение беременных с MODY, провести медико-генетическое консультирование семей [4–6].

Один из самых распространенных подтипов MODY2 — *GCK*-MODY — связан с патогенными вариантами в гене глюкокиназы *GCK* [5]. В России частота *GCK*-MODY — 57,6–77,5% всех случаев MODY в детском возрасте [7–9], у пациентов, проживающих в Западной Сибири, также преобладает *GCK*-MODY — 68,4% [10].

Фермент глюкокиназа (гексозо-6-фосфотрансфераза, принадлежит к семейству гексокиназ) считается сенсором глюкозы в β-клетках поджелудочной железы, поскольку она катализирует стадию фосфорилирования глюкозы, позволяет β-клеткам адекватно реагировать на уровень глюкозы. Глюкокиназа является связующим звеном между концентрацией глюкозы и началом секреции инсулина. При инактивирующих гетерозиготных мутациях в гене *GCK* фосфорилирование глюкозы и, следовательно, секреция инсулина происходят при более высоких показателях гликемии. У пациентов с *GCK*-MODY также отмечают снижение продукции гликогена в печени и усиленный глюконеогенез после еды. Таким образом, гомеостаз глюкозы осуществляется при более высоких значениях гликемии, хотя регуляция секреции инсулина не изменена, что клинически проявляется в виде стабильной гипергликемии [11].

У больных с функционально значимыми заменами глюкокиназы нарушены процессы накопления гликогена в печени и увеличена скорость глюконеогенеза. Более того,

при поддержании эугликемии (клэмп-методом) у таких пациентов продемонстрировано нарушение подавления продукции глюкозы печенью при физиологических концентрациях инсулина. Безусловно, это тоже важный патогенетический фактор, обуславливающий гипергликемию после приема пищи у больных *GCK*-MODY. Значит, в патогенезе гипергликемии важную роль, помимо ухудшения функции β-клеток, играют нарушения метаболизма глюкозы в печени.

Несмотря на то что при данном типе диабета нарушена функция β-клеток и гепатоцитов, гипергликемия, ассоциированная с дефектами глюкокиназы, обычно умеренная. Клиническое течение *GCK*-MODY — более мягкое, чем у всех остальных подтипов MODY. Уровень гликированного гемоглобина не всегда достигает значений, свойственных диабету, обычно менее 7,5%.

Распространенность микро- и макрососудистых осложнений такая же, как в общей популяции [12–14]. В сибирском регионе не увеличивалась частота диабетических осложнений у пациентов с *GCK*-MODY в течение 3 лет наблюдения [15].

Во многих исследованиях показано, что пациентам с *GCK*-MODY для компенсации углеводного обмена достаточно диетотерапии [16–18]. Однако появляются публикации, в которых сообщается, что, хотя *GCK*-MODY обычно имеет доброкачественное течение, увеличение массы тела является фактором риска осложнений диабета, требующих пожизненного наблюдения, а у некоторых пациентов — медицинского вмешательства [19].

В данной статье описаны клинические случаи *GCK*-MODY у молодых мужчин, дана характеристика поведенческих и кардиометаболических факторов риска осложнений диабета.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Д., 22 лет, был направлен на консультацию в клинику НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН для верификации типа СД. Впервые повышение уровня глюкозы до 7 ммоль/л у него выявлено в 10 лет (в 2012 г.) при рутинных обследованиях. Наблюдался у детского эндокринолога, клинических симптомов гипергликемии не было, сахароснижающие препараты не принимал и не получает по настоящее время.

При объективном осмотре пробанда рост — 193 см, масса тела — 83 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 22,3 кг/м². Уровень С-пептида — 0,82 нг/мл (референсные значения: 0,7–1,9 нг/мл), гликированного гемоглобина — 5,7%. Гликемический профиль: 9.00 — 6,1 ммоль/л, 11.00 — 6,8 ммоль/л, 13.00 — 6,4 ммоль/л, 15.00 — 9,5 ммоль/л. Содержание тиреотропного гормона (ТТГ) — 1,20 мМЕ/л, общего холестерина (ХС) — 4,59 ммоль/л, триглицеридов — 0,63 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) — 1,17 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — 3,13, креатинина — 91 мкмоль/л. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) — 96 мл/мин/1,73 м².

Пациент в течение 14 дней проводил флэш-мониторинг глюкозы (ФМГ) с помощью датчика FreeStyle libre. С датчика собрано более 70% данных, не допускалась их потеря в одни и те же временные промежутки. По результатам ФМГ, уровень глюкозы находился в целевом диапазоне 94% времени.

По данным электрокардиографии, синусовая аритмия при средней частоте сердечных сокращений (ЧСС) 80 в мин. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) экстракраниальных отделов сонных артерий, щитовидной железы патология не найдена. В ходе УЗИ органов брюшной полости и почек обнаружены диффузные изменения эхоструктуры паренхимы поджелудочной железы. При офтальмологическом осмотре патология также не выявлена. Пациенту рекомендовано соблюдение диеты без назначения сахароснижающей терапии.

Наследственный анамнез представлен на рисунке 1. У отца пробанда в 32 года (в 2012 г.) был диагностирован СД 2 типа (СД2), назначен ситаглиптин в дозе 100 мг в день. В 2024 г. показатели гликемии соответствовали целевым значениям при нерегулярном приеме ситаглиптина 100 мг (без соблюдения диеты), концентрация гликированного гемогло-

бина — $6,4\%$. По данным ФМГ, среднее содержание глюкозы — $8,6 \pm 1,3$ ммоль/л.

Отец пробанда не соблюдает рекомендации по здоровому образу жизни и питанию, не отрицает еженедельное потребление алкоголя. При обследовании у него обнаружены избыточная масса тела, артериальная гипертензия, дислипидемия, стеатогепатит, атеросклероз брахиоцефальных сосудов, которые увеличивают риск сердечно-сосудистых событий. По данным электрокардиографии, определены неспецифические нарушения внутрижелудочковой проводимости, умеренные нарушения реполяризации в области передней и боковой стенок левого желудочка. По результатам холтеровского мониторирования электрокардиограммы, ритм синусовый, ЧСС — 78 в мин. Диагностически значимые динамические отклонения сегмента ST не зарегистрированы.

Отцу пробанда рекомендованы соблюдение диеты, прием ситаглиптина в дозе 100 мг и назначен розувастатин в дозе 10 мг в день.

Бабушка и дедушка пробанда по отцу не наблюдаются с нарушениями углеводного обмена (от обследования отказались), у прабабушки был СД2. У родственников пробанда со стороны матери нарушения углеводного обмена не определены. У пробанда также есть родная младшая сестра, на наличие СД не обследована.

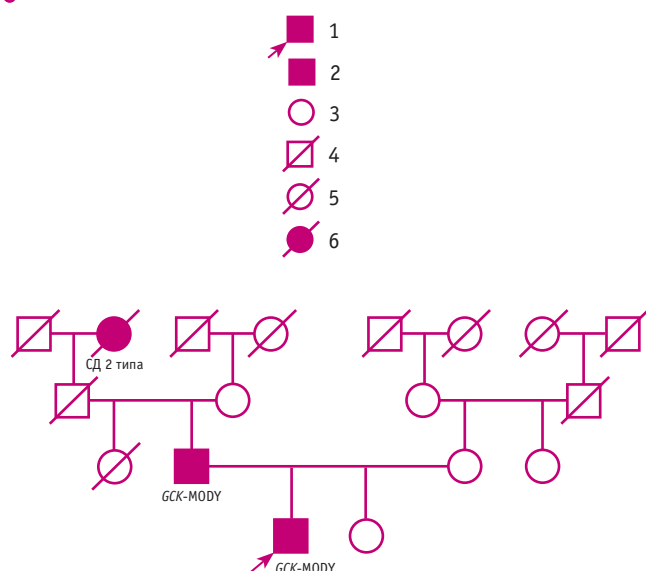
Течение заболевания у пробанда и его отца отличалось от такового СД 1 типа: отсутствовали антитела к глутаматдекарбоксилазе, β -клеткам, инсулину, тирозинфосфатазе, не было кетоацидоза, определялся нормальный уровень С-пептида, наследственность по СД отягощена. Отличалось оно и от течения СД2 — содержание гликированного гемоглобина в динамике не повышалось. В результате выдвинуто предположение о наличии *GCK-MODY*.

У пробанда и его отца проведен молекулярно-генетический анализ, верифицирован *GCK-MODY* (*MODY2*). Выявлен ранее описанный в литературе патогенный вариант *p.Trp257Ter* (с.770G>A, NM_000162.5) гена *GCK*, вероятно, приводящий к нарушению синтеза полноразмерного белка [19].

Таким образом, длительное время течение *GCK-MODY* у обоих родственников характеризуется стабильным уровнем гликемии, показатели гликированного гемоглобина не превышают целевые значения, однако сохранялась гипергликемия натощак, характерная для данного типа СД.

Рис. 1. Родословная семьи (клинический случай 1) с неиммунным сахарным диабетом (СД), обусловленным патогенным вариантом *p.Trp257Ter* (с.770G>A, NM_000162.5) гена глюкокиназы (*GCK-MODY*). 1 — пробанд, 2 — родственники мужского пола с нарушением углеводного обмена, 3 — родственники женского пола, 4 — умершие родственники мужского пола, 5 — умершие родственники женского пола, 6 — умершие родственники женского пола с нарушением углеводного обмена

Fig. 1. A family tree (case study 1) of a family with nonimmune diabetes mellitus caused by pathogenic variant *p.Trp257Ter* (с.770G>A, NM_000162.5) of glucokinase gene (*GCK-MODY*). 1: proband; 2: male relatives with carbohydrate metabolism disorder; 3: female relatives; 4: deceased male relatives; 5: deceased female relatives; 6: deceased female relatives with carbohydrate metabolism disorder



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент М., 21 года, был направлен на консультацию в клинику НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН для верификации типа СД.

Впервые повышение уровня глюкозы до 7,3 ммоль/л у него обнаружено в 2008 г. (в 6 лет) во время профилактического медицинского осмотра в детском саду. Наблюдался у детского эндокринолога, клинические проявления гипергликемии отсутствовали, сахароснижающие препараты не принимал и не получает по настоящее время.

При объективном осмотре пробанда рост — 173 см, масса тела — 73 кг, ИМТ — $24,4 \text{ кг/м}^2$. Уровень С-пептида — 1,39 нг/мл (в пределах референсных значений), гликированного гемоглобина — 6,1%. Гликемический профиль: 9.00 — 7,0 ммоль/л, 11.00 — 7,1 ммоль/л, 13.00 — 7,2 ммоль/л, 15.00 — 6,5 ммоль/л. Концентрация ТТГ — 1,91 мМЕ/л, общего ХС — 6,58 ммоль/л (повышена), ХС-ЛПВП — 1,38 ммоль/л, ХС-ЛПНП — 4,7 ммоль/л (повышена), триглицеридов — 1,1 ммоль/л, креатинина — 106 мкмоль/л; рСКФ — 88,3 мл/мин/1,73 м².

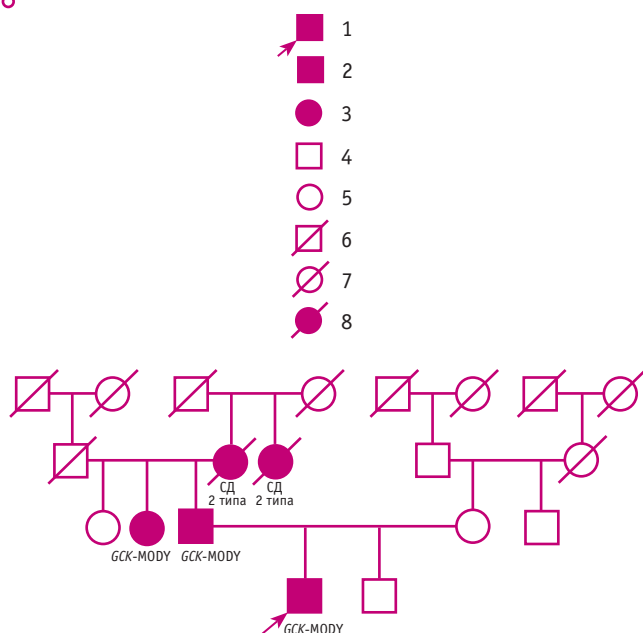
Пациент в течение 14 дней производил ФМГ с помощью датчика FreeStyle libre. С датчика собрано более 70% данных, не допускалась их потеря в одни и те же временные промежутки. По результатам ФМГ, уровень глюкозы находился в целевом диапазоне 95% времени.

Электрокардиография: синусовая аритмия при средней ЧСС 80 в мин. По данным УЗИ щитовидной железы, структурная патология отсутствовала. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек, стабильный перегиб в шейке желчного пузыря; формальные признаки хронического холецистита, вне обострения; холестериновый полип стенки желчного пузыря. При офтальмологическом осмотре найдены хориоретинальный рубец правого глаза, ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Наследственный анамнез показан на рисунке 2. У отца пробанда в 27 лет (в 2007 г.) был диагностирован СД2.

Рис. 2. Родословная семьи (клинический случай 2) с неиммунным сахарным диабетом (СД), обусловленным патогенным вариантом *p.Cys271Ter (c.1113C>A, NM_000162.5)* гена глюкокиназы (*GCK-MODY*). 1 — пробанд, 2 — родственники мужского пола с нарушением углеводного обмена, 3 — родственники женского пола с нарушением углеводного обмена, 4 — родственники мужского пола, 5 — родственники женского пола, 6 — умершие родственники мужского пола, 7 — умершие родственники женского пола, 8 — умершие родственники женского пола с нарушением углеводного обмена

Fig. 2. A family tree (case study 2) of a family with nonimmune diabetes mellitus caused by pathogenic variant *p.Cys271Ter (c.1113C>A, NM_000162.5)* of glucokinase gene (*GCK-MODY*). 1: proband; 2: male relatives with carbohydrate metabolism disorder; 3: female relatives with carbohydrate metabolism disorder; 4: male relatives; 5: female relatives; 6: deceased male relatives; 7: deceased female relatives; 8: deceased female relatives with carbohydrate metabolism disorder



Соблюдает рекомендации по здоровому образу жизни. При обследовании не выявлены избыточная масса тела, артериальная гипертензия, дислипидемия. Показатели гликемии приближены к целевым значениям на фоне приема метформина пролонгированного высвобождения в дозе 1000 мг и алоглиптина в дозе 25 мг. Содержание гликированного гемоглобина — 6,5%. По данным ФМГ, в 2024 г. уровень глюкозы — в среднем 6,5 ммоль/л, находился в целевом диапазоне 91% времени, вариабельность — 22%.

У тети пробанда (сестры отца) диагностирован СД2. У бабушки пробанда (матери отца) и ее родной сестры был СД2. У пробанда есть младший брат, на наличие СД не обследован. У родственников пробанда со стороны матери нарушения углеводного обмена отсутствовали.

С учетом характера клинического течения диабета — умеренного повышения гликемии натощак без значимого увеличения постпрандиальных значений,отягощенного семейного анамнеза, отсутствия клинических признаков, характерных для СД 1 типа и СД2, — выдвинуто предположение о наличии у пациента *GCK-MODY*.

У пробанда, его отца и тети по линии отца проведен молекулярно-генетический анализ и выявлен ранее описанный в медицинской литературе патогенный вариант *p.Cys271Ter (c.1113C>A, NM_000162.5)* гена *GCK*, вероятно, приводящий к нарушению синтеза полноразмерного белка [20–22].

После молекулярно-генетического исследования у отца пробанда метформин пролонгированного высвобождения был отменен, ему даны рекомендации продолжить прием алоглиптина в дозе 25 мг в день.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным многочисленных публикаций, *GCK-MODY* характеризуется легкой гипергликемией натощак, уровень глюкозы обычно составляет от 5,5 до 8 ммоль/л (от 99 до 144 мг/дл). Синтез инсулина не нарушен, поэтому постпрандиальная гликемия обычно не достигает значений, при которых диагностируется диабет. Уровни гликированного гемоглобина варьируют от 5,6 до 7,3% у пациентов в возрасте до 40 лет и от 5,9 до 7,6% у лиц 40 лет и старше.

При изучении *GCK-MODY* у взрослых отмечается возрастание концентрации гликированного гемоглобина по мере увеличения возраста (0,2 ммоль/моль в год), которое, однако, оказалось сопоставимым ($p = 0,06$) с его повышением в группе контроля (здоровые члены семей) [12].

Пациенты с данным типом СД часто не имеют клинических проявлений гипергликемии, а нарушения углеводного обмена определяются при рутинных обследованиях. Вышеперечисленные особенности *GCK-MODY* обнаружены у пациентов в представленных клинических случаях.

По данным литературы, несмотря на длительную (пожизненную) гипергликемию натощак, *GCK-MODY* редко связан с микро- и макрососудистыми диабетическими осложнениями. В отличие от пациентов с тяжелым и прогрессирующим дефектом β -клеток, наблюдаемым при *HNF1A*- и *HNF4A-MODY*, у лиц с *GCK*-связанной гипергликемией натощак сохраняется контррегуляторный ответ на повышение концентрации глюкозы в крови. Поэтому им не требуется сахароснижающая терапия, и у них нет ответа на пероральную терапию или лечение низкими дозами инсулина. Любая попытка снизить уровень глюкозы в крови контррегулируется β -клетками [23].

Таким образом, для больных *GCK-MODY* безопасно прекратить лечение всех видов, снижающее уровень глюкозы,

им следует контролировать содержание глюкозы в крови и проводить скрининг на предмет осложнений [12]. Исследований с использованием непрерывного мониторинга глюкозы у пациентов с MODY немного, они невелики по числу участников, но в них показан потенциал этой технологии для улучшения клинической помощи.

В нашем исследовании у лиц с мутацией в гене *GCK*, по данным ФМГ и анализа индексов вариабельности глюкозы, определялся благоприятный гликемический профиль. Низкая вариабельность концентрации глюкозы в течение суток, вероятно, обуславливает меньшую частоту диабетических осложнений, чем при других типах СД, что соответствует результатам трехлетнего наблюдения за группой пациентов с *GCK-MODY*, которое демонстрирует непрогрессирующее течение данного типа СД со стабильными показателями углеводного обмена и сохраняющейся через 3 года невысокой гипергликемией натощак [15, 24, 25].

ФМГ может использоваться для оценки ответа на специфическое лечение, а также быть полезным инструментом для изучения гликемических моделей у пациентов с MODY и атипично тяжелой гипергликемией, указывающей на дополнительный полигенный диабет. По сути, диагноз *GCK-MODY* предотвращает ненужное терапевтическое вмешательство. Исключение составляют случаи, когда *GCK-MODY* сосуществует с полигенным диабетом 1 или 2 типа и для нормализации уровня глюкозы и снижения риска осложнений требуется лечение, но если контррегуляторные механизмы все еще не повреждены, то при назначении целевых показателей гликемии должна учитываться повышенная заданная точка гомеостаза глюкозы.

Существенное влияние на здоровье оказывает образ жизни конкретного человека. Возникновение сердечно-сосудистых заболеваний тесно связано с особенностями образа жизни и факторами риска, которые, взаимодействуя с гендерными и генетическими особенностями, способны ускорять развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Традиционно факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний подразделяют на модифицируемые (поддающиеся

изменению или коррекции) и немодифицируемые, которые изменить невозможно, но их наличие требует большего внимания к модифицируемым факторам риска.

Кроме того, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний часто делят на поведенческие и кардиометаболические. К основным поведенческим факторам риска относят курение, потребление алкоголя, низкую физическую активность и нездоровое питание [26]. Представляя два клинических случая и семейные истории пациентов с *GCK-MODY*, авторы обращают внимание на то, что наличие неблагоприятных поведенческих и кардиометаболических факторов, таких как нерациональное питание, низкая физическая активность, потребление алкоголя, избыточная масса тела, ассоциированные с ними дислипидемия и артериальная гипертензия, у лиц с *GCK-MODY* способствуют развитию прежде всего сердечно-сосудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание основных клинических особенностей *GCK-MODY* позволяет на этапе сбора анамнеза предположить наличие данной формы СД, провести необходимое обследование и направить пациента на молекулярно-генетическое исследование. Обнаружение патогенных вариантов в гене *GCK* дает возможность верифицировать *GCK-MODY*. Диагноз MODY важен не только для индексного случая; он открывает возможность генетического тестирования семейных патогенных вариантов в генах у членов семьи пробанда. Заболевшие родственники могут пройти тестирование для подтверждения моногенной этиологии диабета, а прогностическое тестирование может быть предложено бессимптомным родственникам после соответствующего генетического консультирования для определения риска развития у них диабета.

Соблюдение принципов здорового образа жизни, оценка и коррекция основных факторов риска позволят избежать появления и прогрессирования осложнений. При осуществлении наблюдения и лечения пациентов с диабетом любого типа важно руководствоваться принципами профилактической медицины.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Рымар О.Д. — формирование концепции статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Овсянникова А.К. — обзор публикаций по теме статьи; Галенок Р.Б. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Дудина М.В. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала и анализ данных; Иваношук Д.Е. — сбор и анализ данных, проведение молекулярно-генетического анализа, проверка критически важного содержания; Долинская Ю.А., Каширина А.П., Мельникова П.М., Смолеусова В.Г. — сбор клинического материала и анализ данных; Шахтштейнер Е.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Rymar, O.D. — forming the concept of the article, writing the text of the manuscript, checking critical content, approving the manuscript for publication; Ovsyannikova, A.K. — review of publications on the topic of the article; Galenok, R.B. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Dudina, M.V. — review of publications on the topic of the article, collection of clinical material and data analysis; Ivanoshchuk, D.E. — data collection and analysis, molecular genetic analysis, verification of critical content; Dolinskaya, Yu.A., Kashirina, A.P., Melnikova, P.M., Smoleusova, V.G. — collection of clinical material and data analysis; Shakhhtshneider, E.V. — review of critical content, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Статья подготовлена в рамках бюджетной темы Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (FWNR-2023-0004). Регистрационный номер: 123051500014-2.

Research work was done of the budget theme of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (FWNR-2023-0004). No: 123051500014-2.

Информированное согласие / Consent for publication

Пациенты информированы о целях и методологии исследования и предоставили письменное информированное согласие на публикацию данных.

Patients were informed of the aims and methodology of the study and provided written informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Рымар Оксана Дмитриевна / Ryamar, O.D. — д. м. н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующей лабораторией клинко-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8345-9365. <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>. E-mail: orymar23@gmail.com

Галенок Регина Борисовна / Galenok, R.B. — младший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 7835-4511. <https://orcid.org/0000-0001-7699-3211>. E-mail: rgalenok@gmail.com

Иванов Динара Евгеньевна / Ivanoshchuk, D.E. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБНУ ИЦиГ СО РАН, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8294-6980. <https://orcid.org/0000-0002-0403-545X>. E-mail: dinara2084@mail.ru

Долинская Юлия Александровна / Dolinskaya, Yu.A. — заведующая отделением эндокринологии клиники НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 1676-5298. <https://orcid.org/0000-0001-6459-7780>. E-mail: dolin-yuliya@yandex.ru

Дудина Марина Владимировна / Dudina, M.V. — младший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1. E-mail: marina_5.95@mail.ru

Каширина Анастасия Петровна / Kashirina, A.P. — младший научный сотрудник НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8037-6370. <https://orcid.org/0000-0002-1968-9712>. E-mail: kashirina_a_p_91@mail.ru

Овсянникова Алла Константиновна / Ovsyannikova, A.K. — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>. E-mail: aknikolaeva@bk.ru

Мельникова Полина Михайловна / Melnikova, P.M. — врач-ординатор НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1. E-mail: polinamel2506@gmail.com

Смолеусова Валентина Геннадьевна / Smoleusova, V.G. — врач-ординатор НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1. E-mail: valentina.gotfrid@yandex.ru

Шахтштейнер Елена Владимировна / Shakhshneider, E.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 9453-9067. E-mail: 2117409@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liu J., Xiao X., Zhang Q., Yu M. Insights from basic adjunctive examinations of GCK-MODY, HNF1A-MODY, and type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis. *J. Diabetes*. 2023;15(6): 519–31. DOI: 10.1111/1753-0407.13390
- Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В., Максимов В.Н. и др. Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(4–2):45–9. Ryamar O.D., Ovsyannikova A.K., Mustafina S.V., Maksimov V.N. et al. Role of MODY-diabetes in structure of morbidity rate of diabetes mellitus among patients of young age. *Siberian Medical Journal*. 2011; 26(4–2):45–9. (in Russian)
- Zečević K., Volčanšek Š., Katsiki N., Rizzo M. et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) — in search of ideal diagnostic criteria and precise treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2024. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.03.004
- Aarthy R., Aston-Mourney K., Amutha A., Mikocka-Walus A. et al. Prevalence, clinical features and complications of common forms of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) seen at a tertiary diabetes centre in south India. *Prim. Care Diabetes*. 2023;17(4):401–7. DOI: 10.1016/j.pcd.2023.04.004
- Greeley S.A.W., Polak M., Njolstad P.R., Barbetti F. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes*. 2022;23(8):1188–211. DOI: 10.1111/pedi.13426
- Bonnefond A., Unnikrishnan R., Doria A., Vaxillaire M. et al. Monogenic diabetes. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2023;9(1):12. DOI: 10.1038/s41572-023-00421-w
- Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., Иванова О.Н. и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(5):14–25. Kuraeva T.L., Sechko E.A., Zilberman L.I., Ivanova O.N. et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(5):14–25. (in Russian). DOI: 10.14341/probl201561514-25
- Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В., Петров В.М. и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1–3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NGS. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6): 369–78. Zubkova N.A., Goeva O.A., Tikhonovich Yu.V., Petrov V.M. et al. Clinical and molecular genetic characteristics of MODY1–3 cases in the Russian Federation as shown by NGS. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):369–78. (in Russian). DOI: 10.14341/probl2017636369-378
- Glotov O.S., Serebryakova E.A., Turkunova M.E., Efimova O.A. et al. Whole-exome sequencing in Russian children with non-type 1 diabetes mellitus reveals a wide spectrum of genetic variants in MODY-related and unrelated genes. *Mol. Med. Rep.* 2019;20(6):4905–14. DOI: 10.3892/mmr.2019.10751
- Ivanoshchuk D.E., Shakhshneider E.V., Ryamar O.D., Ovsyannikova A.K. et al. The Mutation Spectrum of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)-associated genes among Western Siberia patients. *J. Pers. Med.* 2021;11(1):57. DOI: 10.3390/jpm11010057
- Matschinsky F.M. Glucokinase, glucose homeostasis, and diabetes mellitus. *Curr. Diab. Rep.* 2005;5(3):171–6. DOI: 10.1007/s11892-005-0005-4
- Steele A.M., Shields B.M., Wensley K.J., Colclough K. et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014;311(3):279–86. DOI: 10.1001/jama.2013.283980
- Pruhova S., Dusatkova P., Kraml P.J., Kulich M. et al. Chronic mild hyperglycemia in GCK-MODY patients does not increase carotid intima-media thickness. *Int. J. Endocrinol.* 2013;2013:718254. DOI: 10.1155/2013/718254
- Wu H.X., Chu T.Y., Iqbal J., Jiang H.L. et al. Cardio-cerebrovascular outcomes in MODY, type 1 diabetes, and type 2 diabetes: a prospective

- cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;108(11):2970–80. DOI: 10.1210/clinem/dgad233
15. Овсянникова А.К., Шахтштейндер Е.В., Иванощук Д.Е., Воевода М.И. и др. Течение сахарного диабета взрослого типа у молодых лиц старше 18 лет, обусловленного мутацией гена глюкокиназы (GCK-MODY): данные проспективного наблюдения. *Сахарный диабет.* 2021;24(2):133–40. Ovsyannikova A.K., Shakhstshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Voevoda M.I. et al. GCK-MODY diabetes course in persons over 18 years of age: prospective observation. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(2):133–40. (in Russian). DOI: 10.14341/DM12319
 16. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Лаптев Д.Н. и др. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов. *Сахарный диабет.* 2022;25(2):145–54. Sechko E.A., Kuraeva T.L., Zilberman L.I., Laptev D.N. et al. Non-immune diabetes mellitus in children due to heterozygous mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY): data of 144 patients. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(2):145–54. (in Russian). DOI: 10.14341/DM1281
 17. Stride A., Shields B., Gill-Carey O., Chakera A.J. et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia.* 2014;57(1):54–6. DOI: 10.1007/s00125-013-3075-x
 18. Delvecchio M., Pastore C., Giordano P. Treatment options for MODY patients: a systematic review of literature. *Diabetes Ther.* 2020;11(8):1667–85. DOI: 10.1007/s13300-020-00864-4.
 19. Wang Z., Diao C., Liu Y., Li M. et al. Identification and functional analysis of GCK gene mutations in 12 Chinese families with hyperglycemia. *J. Diabetes Investig.* 2019;10(4):963–71. DOI: 10.1111/jdi.13001
 20. Tatsi E.B., Kanaka-Gantenbein C., Scorilas A., Chrousos G.P. et al. Next generation sequencing targeted gene panel in Greek MODY patients increases diagnostic accuracy. *Pediatr. Diabetes.* 2020;21(1):28–39. DOI: 10.1111/pedi.12931
 21. Sanyoura M., Letourneau L., Knight Johnson A.E., Del Gaudio D. et al. GCK-MODY in the US Monogenic Diabetes Registry: description of 27 unpublished variants. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;151:231–6. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.04.017
 22. Osbak K.K., Colclough K., Saint-Martin C., Beer N.L. et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum. Mutat.* 2009;30(11):1512–26. DOI: 10.1002/humu.21110
 23. Fendler W., Matachowska B., Baranowska-Jazwiecka A., Borowiec M. et al. Population based estimates for double diabetes amongst people with glucokinase monogenic diabetes, GCK-MODY. *Diabet. Med.* 2014;31(7):881–3. DOI: 10.1111/dme.12449
 24. Colclough K., Patel K. How do I diagnose maturity onset diabetes of the young in my patients? *Clin. Endocrinol.* 2022;97(4):436–47. DOI: 10.1111/cen.14744
 25. Овсянникова А.К., Дудина М.В., Галенок Р.Б., Антонова А.О. и др. Характеристики вариабельности глюкозы при разных типах сахарного диабета у лиц молодого возраста. *Медицинский совет.* 2023;17(9):74–80. Ovsyannikova A.K., Dudina M.V., Galenok R.B., Antonova A.O. et al. Characteristics of glucose variability in different types of diabetes mellitus in young patients. *Medical Council.* 2023;17(9):74–80. (in Russian). DOI: 10.21518/ms2023-160
 26. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5452. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., Badtieva V.A. et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5452. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452 

Поступила / Received: 02.05.2024

Принята к публикации / Accepted: 29.05.2024

Перелом шейки бедра у молодой пациентки как манифестация первичного гиперпаратиреоза

А.С. Аметов^{1, 2}, Е.Ю. Пашкова^{1, 2} ✉, Б.М. Калинин¹, Т.В. Шевякова¹, А.И. Евсиков¹, А.В. Бедина³,
Э.Н. Венгерова¹, В.Э. Баирова¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, г. Москва

³ ФГАУ ВО «Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. На клиническом примере продемонстрировать вариант развития тяжелых костных и висцеральных проявлений первичного гиперпаратиреоза у пациентки с аденомой околощитовидной железы, не предъявлявшей жалоб вплоть до возникновения низкотравматичного перелома шейки бедра.

Основные положения. Фиброзно-кистозный остеит относится к тяжелым инвалидизирующим проявлениям первичного гиперпаратиреоза. Ранняя диагностика представляет определенные сложности в связи с высокой вариабельностью клинических проявлений, отсутствием скринингового определения уровня кальция на амбулаторном этапе, низкой настороженностью врачей смежных специальностей в отношении первичного гиперпаратиреоза.

Заключение. Запоздалая диагностика первичного гиперпаратиреоза может привести к необратимой инвалидизации и значительному снижению качества жизни пациентов. Таким образом, чрезвычайно важно проявлять настороженность в отношении данного заболевания, особенно у пациентов молодого возраста с признаками двустороннего нефрокальциноза и низкотравматичными переломами, а также повышать осведомленность врачей смежных специальностей в отношении первичного гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, фиброзно-кистозный остеит, аденома околощитовидной железы, низкотравматичный перелом.

Для цитирования: Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Калинин Б.М., Шевякова Т.В., Евсиков А.И., Бедина А.В., Венгерова Э.Н., Баирова В.Э. Перелом шейки бедра у молодой пациентки как манифестация первичного гиперпаратиреоза. Доктор.Ру. 2024;23(4):67–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-67-72

A Hip Fracture in a Young Patient as a Manifestation of Primary Hyperparathyroidism

A.S. Ametov^{1, 2}, E.Yu. Pashkova^{1, 2} ✉, B.M. Kalinsky¹, T.V. Shevyakova¹, A.I. Evsikov¹, A.V. Bedina³,
E.N. Vengerova¹, V.E. Bairova¹

¹ Botkin Hospital; 5 2nd Botkinsky pr-d, Moscow, Russian Federation 125284

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, Russian Federation 119048

ABSTRACT

Aim. To demonstrate the development of severe bone and visceral manifestations of primary hyperparathyroidism in a patient with a parathyroid adenoma, without complaints until the occurrence of a low-traumatic femoral neck fracture.

Key points. Fibrocystic osteitis is a severe disabling manifestation of primary hyperparathyroidism. Early diagnosis has certain difficulties due to the variability of clinical manifestations, the lack of calcium screening at the outpatient stage and the low alertness among doctors in related specialties regarding primary hyperparathyroidism.

Conclusion. Delayed diagnosis of primary hyperparathyroidism can lead to disability and a significant decrease in the quality of patients' lives. Thus, it is extremely important to be alert to this disease, especially in young patients with signs of bilateral nephrocalcinosis, low-traumatic fractures. It is also vital to raise awareness about the primary hyperthyroidism among doctors specializing in adjacent fields.

Keywords: primary hyperparathyroidism, fibrocystic osteitis, parathyroid adenoma, low-traumatic fracture.

For citation: Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Kalinsky B.M., Shevyakova T.V., Evsikov A.I., Bedina A.V., Vengerova E.N., Bairova V.E. A hip fracture in a young patient as a manifestation of primary hyperparathyroidism. Doctor.Ru. 2024;23(4):67–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-67-72

✉ Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — E-mail: parlodel@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, связанное с нарушением фосфорно-кальциевого обмена за счет значительного увеличения продукции и секреции паратгормона гиперплазированными или аденоматозно измененными околощитовидными железами, приводящее к гиперкальциемии вследствие вымывания кальция из костей скелета и гипофосфатемии из-за увеличения почечной экскреции фосфора [1].

В общей популяции распространенность ПГПТ составляет в среднем 0,86–1%. В большинстве случаев ПГПТ протекает латентно, в отсутствие скрининга уровня кальция заболевание может манифестировать развившейся почечной недостаточностью, переломом трубчатых костей и прочими серьезными осложнениями, вызванными нарушением фосфорно-кальциевого обмена.

В начале 1970-х годов в западных странах активно использовался мнемоник, способствующий ранней диагностике ПГПТ, в силу отсутствия рутинных биохимических исследований: *Stones, bones, abdominal groans, and psychiatric overtones* — «Камни, кости, абдоминальные стоны и психиатрические овертоны». В этой легко запоминающейся фразе собраны ключевые системные проявления ПГПТ: конкременты в почках, резорбция костной ткани под действием паратгормона, желудочно-кишечная симптоматика в виде болей в животе или острого панкреатита, психические нарушения в виде депрессии, психоза или делирия [2].

В настоящее время в странах Северной Америки и Западной Европы отмечается резкое увеличение выявляемости бессимптомных форм ПГПТ благодаря скрининговому анализу крови на кальций [3].

Одним из классических проявлений ПГПТ является фиброзно-кистозный остеит, в англоязычной литературе его чаще называют «коричневой опухолью». Рентгенологические проявления этого осложнения включают литические поражения, субпериостальную костную резорбцию и костные кисты [4]. До 1970-х годов распространенность кистозно-фиброзного остеита при ПГПТ достигала 69%, в настоящее время, по имеющимся данным, его частота составляет менее 2% [5]. Соответственно, распространенность в популяции — 0,02%.

По причине редкости кистозно-фиброзного остеита его часто исключают из дифференциального поиска при скелетных симптомах (патологических переломах, очаговых поражениях костей, деформации скелета). В результате дифференциально-диагностический поиск зачастую идет по ложному пути, что приводит к инвалидизирующим осложнениям вследствие запоздалой диагностики. Клинический случай, которому посвящена эта статья, подтверждает вышесказанное.

Под нашим наблюдением находилась пациентка молодого возраста с тяжелыми костными и висцеральными проявлениями ПГПТ, выявленными при дообследовании по поводу перелома шейки бедра.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка И., 37 лет, 27.12.2023 г. доставлена бригадой скорой медицинской помощи в ГКБ им. С.П. Боткина после падения на улице на правый бок с высоты своего роста с выраженным болевым синдромом в области правого тазобедренного сустава. На догоспитальном этапе проведена обезболивающая терапия фентанилом. При осмотре травматологом приемного отделения отмечены уменьшение относительной длины правой ноги до 2 см, наружная ротация правой голени и стопы.

В ходе дообследования у пациентки выполнены рентгенография правого тазобедренного сустава в двух проекциях, а также рентгенография костей таза (рис. 1). Врач-травматолог приемного отделения поставил диагноз: *Закрытый перелом шейки правой бедренной кости.*

При рентгенографии костей таза выявлены разнокалиберные остеолитические очаги, а также, возможно, перелом крыла левой подвздошной кости и крестца, в связи с чем у больной выполнена компьютерная томография костей таза. В костях скелета определялись многочисленные очаги остеолитической трансформации неясного характера (таргетно: очаги в крыле левой подвздошной кости размерами до 73 × 32 мм), а также закрытый патологический перелом шейки правой бедренной кости со смещением на фоне остеолитического процесса (рис. 2, 3). На видимых срезах в области сканирования виден нефрокальциноз.

С целью дообследования и определения тактики дальнейшего лечения пациентку госпитализировали в травматологическое отделение. Обращали на себя внимание повышение уровней щелочной фосфатазы до 750 Ед/л, общего кальция, скорректированного по уровню альбумина, до 3,82 ммоль/л, снижение концентрации общего фосфора до 0,74 ммоль/л. Заподозрено наличие костных метастазов, в связи с чем

Рис. 1. Рентгенограмма. Перелом шейки правой бедренной кости. *Здесь и далее иллюстрации авторов*
Fig. 1. X-ray. Right femur cervical fracture. *All images in the paper courtesy of the authors*



Рис. 2. Компьютерная томограмма костей таза. Остеолитические очаги костей таза, перелом шейки правой бедренной кости на фоне остеолитического процесса
Fig. 2. Computed tomography scan of pelvic bones. Osteolytic lesions of the pelvic bones, femoral neck fracture due to osteolytic process



Рис. 3. 3D-реконструкция костей таза, желтыми крутами обведены очаги остеолизиса, перелом шейки правой бедренной кости

Fig. 3. 3D reconstruction of pelvic bones, the osteolysis area and femoral neck fracture are circled with yellow circles



назначены консультации онколога и гематолога. По рекомендациям этих специалистов, проведен онкопоиск, выполнена пункция костного мозга для исключения множественной миеломы. На миелограмме отмечались усиление пролиферации гранулоцитарного и эритроидного ростков, нарушение созревания эритрокариоцитов. С учетом повышения уровня СА 125 на фоне интактности иных онкомаркеров крови онколог заподозрил злокачественное заболевание яичника.

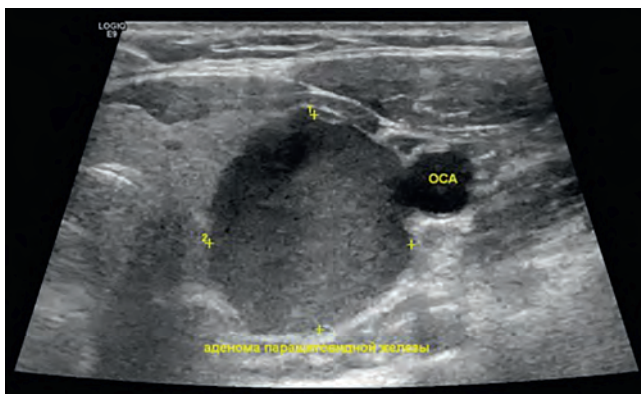
У пациентки выполнено трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и придатков: образования яичников отсутствовали, однако обнаружены миома матки малых размеров и аденомиоз.

Пациентка 29.01.2023 г. консультировалась у эндокринолога, назначены исследование уровня паратгормона, который составил 2323 пг/мл, и УЗИ околощитовидных желез — найдены ультразвуковые признаки аденомы левой нижней околощитовидной железы (30 × 22 × 23 мм) (рис. 4, 5).

При проведении УЗИ почек и забрюшинного пространства выявлен двусторонний медуллярный нефрокальциноз (рис. 6). Таким образом, выставлен диагноз: Первичный гиперпаратиреоз. Аденома левой нижней околощитовидной

Рис. 4. Ультразвуковое исследование околощитовидных желез. Аденома левой нижней околощитовидной железы (30 × 22 × 23 мм)

Fig. 4. Ultrasound scan of parathyroid glands. Adenoma of the left inferior parathyroid gland (30 × 22 × 23 mm)



железы. Фиброзно-кистозный остеит с преимущественным поражением костей таза. Патологический перелом шейки правой бедренной кости. Двусторонний медуллярный нефрокальциноз, хроническая болезнь почек С3а.

На консилиуме принято решение о проведении экстренного оперативного вмешательства в объеме аденомэктомии левой нижней околощитовидной железы с целью профилактики острого почечного повреждения и гиперкальциемического криза. Паратиреоаденома слева удалена 29.12.2023 г. (рис. 7).

Рис. 5. Ультразвуковое исследование околощитовидных желез. Аденома левой нижней околощитовидной железы. Усиление васкуляризации

Fig. 5. Ultrasound scan of parathyroid glands. Adenoma of the left inferior parathyroid gland. Increased vascularization

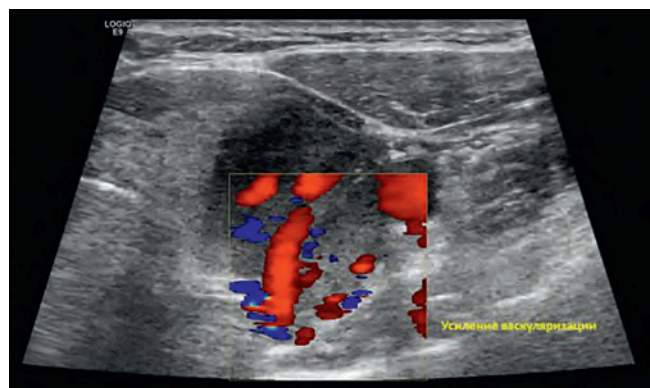


Рис. 6. Ультразвуковое исследование почек. Двусторонний медуллярный нефрокальциноз

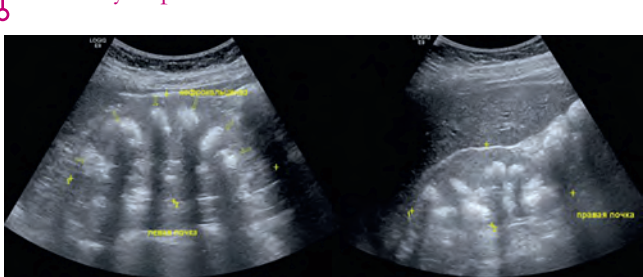
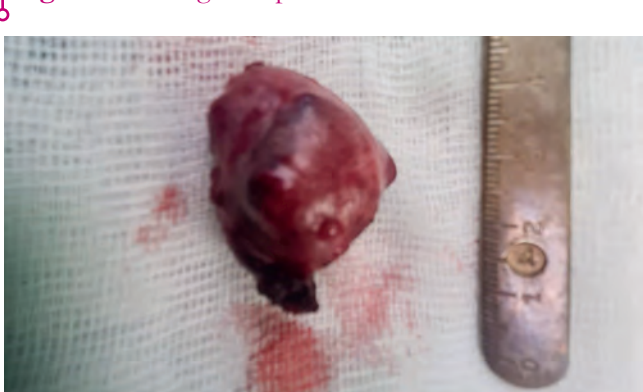


Рис. 7. Макропрепарат опухоли



По результатам гистологического исследования, в полученном материале обнаружены фрагменты инкапсулируемой солидной опухолевой ткани из мономорфных кубовидных клеток с эозинофильной цитоплазмой, мелкими круглыми ядрами, редкими митозами, кровоизлияниями, что соответствует аденоме околощитовидной железы.

С клинико-лабораторной картиной послеоперационной гипокальциемии, вероятно, вызванной феноменом «голодных костей», 03.01.2024 г. пациентка переведена в специализированное эндокринологическое отделение для проведения дальнейшей патогенетической терапии. Хирургическое лечение перелома было отложено в связи с невозможностью установить эндопротез в зону кистозной трансформации кости.

Больная ежедневно получала глюконат кальция парентерально, а также в отделении инициирована терапия альфакальцидолом и комбинированным препаратом карбоната кальция и холекальциферола с титрацией под лабораторным контролем. На фоне данного лечения достигнута компенсация послеоперационного гипопаратиреоза (табл. 1, 2).

Пациентка выписана со следующими назначениями: альфакальцидол 3 мкг в сутки, карбонат кальция 4000 мг + холекальциферол 1600 МЕ в сутки. В дальнейшем эндокринолог отделения осуществлял мониторинг показателей фосфорно-кальциевого обмена и креатинина с соответствующей коррекцией терапии.

Больная предоставила результаты лабораторных исследований от 18.01.2024 г.: уровень кальция общего — 2,28 ммоль/л, альбумина — 37 г/л; кальция, скорректированного по уровню альбумина, — 2,34 ммоль/л; фосфора неорганического — 0,88 ммоль/л, креатинина — 144,4 мкмоль/л.

С целью исключения других очагов остеолитической трансформации в стационаре у пациентки выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Выявлены КТ-признаки многочис-

ленных очагов остеолитической трансформации костей скелета: в переднем отрезке 5-го ребра слева 37 × 22 мм, в 10-м ребре справа 27 × 15 мм, в 9-м ребре справа 10 × 7 мм, в теле L3 позвонка до 18 × 13 мм, в костях таза с двух сторон (в крыле левой подвздошной кости 67 × 27 мм) (рис. 8–10).

Рис. 8. 3D-реконструкция скелета. Остеолитические очаги передних отрезков ребер
Fig. 8. 3D skeleton reconstruction. Osteolytic lesions of the anterior segments of the ribs



Рис. 9. 3D-реконструкция скелета. Очаги остеолитизиса лопаток
Fig. 9. 3D skeleton reconstruction. Osteolytic lesions of the anterior segments of the scapula



Рис. 10. Компьютерная томограмма и 3D-реконструкция органов брюшной полости. Двусторонний медуллярный нефрокальциноз
Fig. 10. Computed tomography scan and 3D reconstruction of abdominal cavity. Bilateral nephrocalcinosis

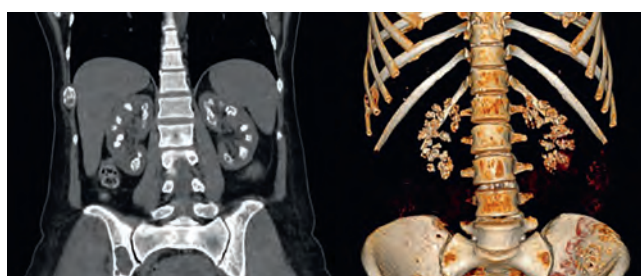


Таблица 1. Результаты биохимического анализа крови

Table 1. Blood biochemistry results

Показатель	29.12.23	30.12.23	03.01.24	04.01.24	10.01.24	18.01.24
Кальций плазмы, ммоль/л	3,9	2,71	1,89	1,89	2,26	2,28
Альбумин плазмы, г/л	44,0	38,2	34,1	33,3	34,0	37,0
Кальций плазмы, скорректированный по уровню альбумина, ммоль/л	3,82	2,75	2,0	2,02	2,38	2,34

Таблица 2. Динамика уровня паратгормона, пг/мл

Table 2. Parathyroid hormone level, pg/ml

Дата анализа	Уровень паратгормона, пг/мл
29.12.2023	2323,0
29.12.2023	97,9
30.12.2023	10,6
03.01.2024	83,3

В поджелудочной железе найден единичный кальцинат в области хвоста до 2 мм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай представляет особый интерес, поскольку у пациентки, не предъявлявшей никаких жалоб на здоровье вплоть до возникновения низкотравматичного перелома шейки бедра, при обследовании выявлено грубое поражение костей скелета и почек.

Фиброзно-кистозный остеит относится к редким проявлениям ПГПТ, в нашем стационаре за 8 лет совместной работы с хирургами и травматологами мы наблюдали всего 3 пациентов с ПГПТ и грубой кистозной перестройкой костей скелета. Все эти больные были относительно молоды (35, 37 и 48 лет) и имели на момент установления диагноза крайне высокие уровни кальция, щелочной фосфатазы и паратормона.

Известно, что у большинства пациентов в Российской Федерации (67,1%) ПГПТ диагностируется с отсрочкой, уже на этапе манифестной формы, так как определение уровня кальция не входит в общетерапевтический биохимический анализ крови [6].

При изучении амбулаторной карты пациентки выяснилось, что она наблюдалась у врача-уролога по поводу мочекаменной болезни (МКБ), однако уровень кальция в рамках дообследования на амбулаторном этапе не измеряли. Более того, 2 года назад больная родила ребенка, имея уже МКБ с двусторонними конкрементами, находилась во время беременности на лечении в стационаре по поводу пиелонефрита, где уровень кальция также не был определен.

В июле 2023 года при проведении рентгенографии органов грудной клетки у нее уже выявлялись образования в переднем отрезке 5-го ребра слева, в связи с чем выполнена компьютерная томография органов грудной клетки. На компьютерной томограмме был очаг остеолитизиса, но дальнейший диагностический поиск не проводился. При сравнении компьютерных томограмм от июля 2023 года и от января 2024 года обращает на себя внимание значительное увеличение количества и объема очагов остеолитической трансформации за полгода (рис. 11).

Таким образом, ранняя диагностика ПГПТ до развития тяжелых осложнений представляет определенные сложнос-

Рис. 11. 3D-реконструкция грудной клетки в динамике от июля 2023 года и от января 2024 года
Fig. 11. 3D reconstruction of chest from July 2023 and January 2024



ти, прежде всего в связи с высокой вариабельностью клинических проявлений (в том числе наличием лишь неспецифических жалоб, таких как тошнота, слабость, мышечные боли), отсутствием скринингового исследования уровня кальция на амбулаторном этапе, низкой настороженностью врачей смежных специальностей в отношении ПГПТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай подтверждает, что при запоздалой диагностике ПГПТ способен привести к необратимой инвалидизации и значительному снижению качества жизни пациентов. ПГПТ может долгое время протекать бессимптомно и манифестировать клиникой таких тяжелых осложнений, как патологические переломы и нефрокальциноз со значимым ухудшением функции почек.

Чрезвычайно важно проявлять настороженность в отношении данного заболевания, особенно у пациентов молодого возраста с признаками двустороннего нефрокальциноза, а также низкотравматичными переломами. Более того, необходимо повышать осведомленность врачей смежных специальностей в отношении клинических признаков ПГПТ с целью включения данного заболевания в дифференциально-диагностический поиск при уточнении генеза МКБ, выявлении остеолитических очагов в костях скелета и низкотравматичных переломах, особенно у молодых больных.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аметов А.С. — концепция статьи, научное руководство, утверждение окончательного варианта статьи; Пашкова Е.Ю. — написание текста, сбор материала, редактирование; Евсиков А.И., Калинин Б.М. — проведение лечебных мероприятий, наблюдение за пациенткой; Шевякова Т.В. — проведение лечебно-диагностических мероприятий; Бедина А.В. — написание текста; Венгерова Э.Н. — проведение лечебных мероприятий, наблюдение за пациенткой, сбор материала, написание текста, редактирование; Баирова В.Э. — сбор материала, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ametov, A.S. — article concept, scientific leading, approval of the manuscript for publication; Pashkova, E.Yu. — writing of the article, data processing, approval of the manuscript for publication; Evisikov, A.I., Kalinsky, B.M. — patient management, therapeutic interventions; Shevyakova, T.V. — therapeutic and diagnostic interventions; Bedina, A.V. — writing of the article; Vengerova, E.N. — writing of the article, data processing, patient management, therapeutic interventions; Bairova, V.E. — writing of the article, data processing.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие / Informed consent

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию данных.
The patient signed informed consent for publication of data.

Финансирование / Funding source

Статья не имела спонсорской поддержки.
The article had no sponsorship.

Об авторах / About the authors

Аметов Александр Сергеевич / Ametov, A.S. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биозтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ведущий научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9511-1413. <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Пашкова Евгения Юрьевна / Pashkova, E.Yu. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; старший научный сотрудник, заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 4948-8315. <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>. E-mail: parlodel@mail.ru

Калинский Борис Маркович / Kalinsky, B.M. — заведующий отделением травматологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 3435-2272. <https://orcid.org/0000-0005-4996-0664>. E-mail: bkalinsky@yandex.ru

Шевякова Татьяна Владимировна / Shevyakova, T.V. — к. м. н., старший научный сотрудник, заведующая отделением ультразвуковой диагностики ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. <https://orcid.org/0000-0003-3374-9176>. E-mail: shevyakovatv27@mail.ru

Евсиков Андрей Иванович / Evsikov, A.I. — врач-хирург, онколог отделения общей онкологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. eLIBRARY.RU SPIN: 2408-5054. <https://orcid.org/0000-0003-0502-5517>. E-mail: evsikovbotkingkb@yandex.ru

Венгерова Элина Наильевна / Vengerova, E.N. — врач-эндокринолог отделения эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. <https://orcid.org/0009-0009-8649-0656>. E-mail: vengerova.elina@mail.ru

Баирова Валерия Эдуардовна / Bairova, V.E. — врач-ординатор отделения эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. <https://orcid.org/0000-0002-7675-4496>. E-mail: bairova.lera@mail.ru

Бедина Анастасия Владимировна / Bedina, A.V. — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. <https://orcid.org/0009-0005-5355-8651>. E-mail: bedinanastya@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kowalski G.J., Buła G., Żądło D., Gawrychowska A. et al. Primary hyperparathyroidism. *Endokrynol. Pol.* 2020;71(3):260–70. DOI: 10.5603/EP.a2020.0028
2. Misiorowski W., Czajka-Oraniec I., Kochman M., Zgliczyński W. et al. Osteitis fibrosa cystica — a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2017;58(2):380–5. DOI: 10.1007/s12020-017-1414-2
3. Minisola S., Arnold A., Belaya Z., Brandi M.L. et al. Epidemiology, pathophysiology, and genetics of primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.* 2022;37(11):2315–29. doi: 10.1002/jbmr.4665
4. Bandeira F., Cusano N.E., Silva B.C., Cassibba S. et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014;58(5):553–61. DOI: 10.1590/0004-2730000003381
5. Cherian E.T., Guttenberg K.B., Osteitis fibrosa cystica, *QJM. Int. J. Med.* 2018;111(7):487. DOI: 10.1093/qjmed/hcy019
6. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., Маганева И.С. и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. Проблемы эндокринологии. 2019;65(5):300–10. Mokrysheva N.G., Mirnaya S.S., Dobrev E.A., Maganeva I.S. et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(5):300–10. (in Russian). DOI: 10.14341/probl10126 

Поступила / Received: 10.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 17.05.2024

Влияние бариатрических операций на овариальный резерв у пациенток с ожирением и первичным бесплодием

С.В. Дора, З.В. Шве́ц, Г.В. Семи́кова, К.В. Азизова, А.Р. Волкова, Ю.Ш. Халимов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Описать два клинических случая пациенток с ожирением и первичным бесплодием, у которых была проведена продольная резекция желудка.

Основные положения. Представленные клинические случаи демонстрируют разнонаправленное влияние бариатрических операций на показатели овариального резерва у двух пациенток репродуктивного возраста с первичным бесплодием, сопоставимых по степени ожирения и сопутствующим заболеваниям. У обеих пациенток через 12 месяцев после операции успешно снизилась масса тела и нормализовались показатели углеводного обмена. Однако у первой пациентки уровень антимюллера гормона (АМГ) незначительно, но повысился, и наступила беременность, а у второй, напротив, уровень АМГ уменьшился по сравнению с предоперационным, и желаемая беременность на момент написания статьи не наступила.

Заключение. Литературные данные о влиянии бариатрических операций на репродуктивную функцию женщин немногочисленны и противоречивы. Определение вклада метаболических хирургических вмешательств в восстановление овариального резерва, нормализацию уровня АМГ и преодоление бесплодия позволит индивидуализировать лечебную тактику у пациенток с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, бесплодие, антимюллеров гормон, бариатрические операции, продольная резекция желудка.

Для цитирования: Дора С.В., Шве́ц З.В., Семи́кова Г.В., Азизова К.В., Волкова А.Р., Халимов Ю.Ш. Влияние бариатрических операций на овариальный резерв у пациенток с ожирением и первичным бесплодием. Доктор.Ру. 2024;23(4):73–78. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-73-78

The Effect of Bariatric Surgery on Ovarian Reserve in Obese Patients with Primary Infertility

S.V. Dora, Z.V. Shvets, G.V. Semikova, K.V. Azizova, A.R. Volkova, Yu.Sh. Khalimov

Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6-8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022

ABSTRACT

Aim. To describe two clinical cases of obese female patients with primary infertility who underwent sleeve gastrectomy.

Key points. The presented clinical cases demonstrate the multidirectional impact of bariatric surgery on ovarian reserve indicators in two patients of reproductive age with primary infertility, comparable in degree of obesity and concomitant diseases. In both patients, 12 months after surgery, body weight was successfully reduced and carbohydrate metabolism levels were normalized. However, in the first patient, the level of anti-Mullerian hormone (AMH) increased slightly, and pregnancy occurred, while in the second patient, on the contrary, the level of AMH decreased compared to the preoperative level, and the desired pregnancy did not occur at the time of writing.

Conclusion. Literary data on the impact of bariatric surgery on women's reproductive function are scarce and contradictory. Determining the contribution of metabolic surgical interventions to restoring ovarian reserve, normalizing AMH levels and overcoming infertility will allow individualizing treatment tactics in obese patients.

Keywords: obesity, infertility, anti-Mullerian hormone, bariatric surgery, sleeve gastrectomy.

For citation: Dora S.V., Shvets Z.V., Semikova G.V., Azizova K.V., Volkova A.R., Khalimov Yu.Sh. The effect of bariatric surgery on ovarian reserve in obese patients with primary infertility. Doctor.Ru. 2024;23(4):73–78. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-73-78

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — это распространенная по всему миру медико-социальная проблема. Согласно данным Всемирной федерации по борьбе с ожирением (World Obesity Federation), в России ожидается рост количества женщин с ожирением с 29% в 2020 году до 32% к 2035 году¹. Необходимо отметить, что ожирение является одной из ведущих причин заболеваний женской репродуктивной сферы: у пациенток с ожирением чаще возникают нарушения менструального цикла

и отсутствует овуляция [1, 2], срок наступления спонтанной беременности у них больше, чем у женщин с нормальной массой тела [3].

Ожирение негативно влияет и на овариальный резерв, отражающий количество примордиальных фолликулов яичников и косвенно оцениваемый с помощью таких биохимических маркеров, как уровень антимюллера гормона (АМГ), базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (на 2–4-й дни менструального цикла) и ингибина В [4, 5].

✉ Дора Светлана Владимировна / Dora, S.V. — E-mail: doras2001@mail.ru

¹ World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023. March 2023. URL: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023> (дата обращения — 14.04.2024).

В метаанализе N. Moslehi и соавт. показано, что концентрации АМГ значительно ниже у женщин с ожирением, чем без него, при этом уровень АМГ отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ). Уровень ингибина В также значительно ниже у женщин с ожирением, что косвенно свидетельствует об уменьшении у них овариального резерва [6].

Стоит отметить, что у пациенток с морбидным ожирением высока распространенность синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [7]. При СПКЯ концентрации АМГ в сыворотке в 5 раз выше, чем при нормальной овуляции [8], в связи с чем влияние метаболических хирургических вмешательств на овариальный резерв пациенток с СПКЯ должно изучаться отдельно и в дальнейшем не будет рассматриваться в данной статье.

У женщин с ожирением и бесплодием чаще регистрируется нарушение овариального ответа на стимуляцию гонадотропинами в протоколах экстракорпорального оплодотворения, соответственно, для развития и роста фолликулов требуются более высокие дозы лекарственных средств и более длительные курсы лечения [9].

При беременности, в том числе наступившей при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, у женщин с ожирением выше риск потери на малом сроке. Беременность у таких пациенток сопровождается повышенными рисками гестационного сахарного диабета, гестационной гипертензии, врожденных аномалий плода, мертворождения, преэклампсии и эклампсии [10, 11].

В ряде исследований показано, что терапия ожирения способствует регрессу репродуктивных нарушений, нормализации менструальной функции и восстановлению овуляции [12]. Наибольшую эффективность в лечении ожирения имеют методы бариатрической хирургии [13]. Оперативное лечение ожирения, согласно действующим клиническим рекомендациям, назначается при ИМТ ≥ 40 кг/м² (морбидном ожирении) и при ИМТ ≥ 35 кг/м², если у пациентов выявляются ассоциированные с ожирением заболевания, например сахарный диабет 2 типа, заболевания суставов, синдром обструктивного апноэ сна и другие², а также в том случае, если больной не способен поддерживать достигнутую при консервативном лечении массу тела.

Согласно отчету Международной федерации хирургии ожирения и метаболических нарушений, женщины прибегают к оперативному лечению ожирения в 4 раза чаще мужчин³. Самой распространенной бариатрической операцией (БО) в настоящее время является продольная резекция желудка (ПРЖ): ее доля среди всех бариатрических вмешательств в мире — 67%, в России — 57%⁴. В связи с отсутствием мальабсорбтивного компонента ПРЖ у пациенток, планирующих беременность, имеет преимущества перед разными видами гастрешунтирования, также применяющимися при лечении ожирения.

Литературные данные о влиянии метаболической хирургии на овариальный резерв остаются немногочисленными и противоречивыми. Так, в работе Z.O. Merhi и соавт. (n = 16) у пациенток с ожирением в возрасте до 35 лет концентрация АМГ через 2–4 месяца после бандажирования желудка и гастрешунтирования значительно снизилась, однако

подобных изменений не было у женщин старше 35 лет [14]. При этом нужно отметить, что повторный анализ крови на АМГ делали в сроки, когда могут сохраняться последствия хирургического стресса, а выборка пациенток совсем невелика.

В работе С. Vincentelli и соавт. (n = 39, возраст — 18–45 лет, исходный ИМТ — $45,4 \pm 1,0$ кг/м²) уровень АМГ измеряли до, через 6 и 12 месяцев после ПРЖ или гастрешунтирования. Через 12 месяцев после операции выявлено значительное уменьшение концентраций АМГ, не связанное с потерей массы тела, и авторы исследования сделали заключение о негативном влиянии операции на овариальный резерв. Они также предположили, что причиной снижения уровней АМГ может быть послеоперационный стресс, поэтому необходимы длительные наблюдательные исследования с целью уточнения описанных изменений [15].

В метаанализе В. Lv и соавт. (n = 725, возраст — 20–49 лет, исходный ИМТ — $40,7\text{--}56,7$ кг/м²) данные по АМГ доступны только в трех исследованиях (измерение проводилось в течение 6–24 месяцев после БО), при этом уровень АМГ тоже был ниже исходных значений [16].

С другой стороны, в исследовании V. Pilone и соавт. (n = 53, возраст — 19–44 года, ИМТ — $44,8$ ($35,2\text{--}52,2$) кг/м²) уровни АМГ исходно и через 3 месяца после ПРЖ не различались, а через 6 месяцев определялось значительное увеличение концентрации АМГ [17].

Нельзя исключить, что уровень АМГ различным образом изменяется после БО у женщин разных возрастных групп; возможно и влияние на него хирургического стресса и исходных параметров пациенток.

В метаанализе J. Kloos и соавт. результаты исследования содержания АМГ на фоне снижения массы тела различными способами признаны «несовместимыми». Некоторые авторы указывают на снижение концентрации АМГ как после консервативной терапии, так и в течение первых месяцев после БО, однако исходные данные пациенток (возраст, ИМТ, наличие СПКЯ), отсутствие стандартной методологии, определение уровня АМГ в различные сроки не позволяют исследователям сделать однозначный вывод о влиянии метаболических хирургических вмешательств на овариальный резерв [18].

Представленные клинические случаи демонстрируют разную динамику показателей овариального резерва (уровня АМГ) после выполнения ПРЖ у двух пациенток репродуктивного возраста, сопоставимых по степени ожирения, метаболическому фону и акушерско-гинекологическому статусу.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка Л., 32 года. В возрасте 22 лет у нее диагностировали ожирение I степени (рост — 1,67 м, масса — 94,1 кг, ИМТ — $33,7$ кг/м²), в возрасте 25 лет — ожирение II степени (рост — 1,67 м, масса — 102,4 кг, ИМТ — $36,7$ кг/м²), впервые обнаружена нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) (уровень глюкозы плазмы натощак — 5,9 ммоль/л, через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы — 9,7 ммоль/л). В 26 лет у больной установлен диагноз морбидного ожирения (рост — 1,67 м, масса — 125,2 кг, ИМТ — $44,9$ кг/м², ожирение III степени), проведен ПГТТ с 75 г глюкозы, по результатам

² ОО «Российская ассоциация эндокринологов», ОО «Общество бариатрических хирургов». Ожирение. Клинические рекомендации. 2020. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/ozhirenie_vzroslye.pdf (дата обращения — 15.04.2024).

³ The International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorder. Seventh IFSO Global Registry Report 2022. URL: <https://www.ifso.com/ifso-registry.php> (дата обращения — 15.04.2024).

⁴ Bareoreg. Российский национальный бариатрический регистр. URL: <https://bareoreg.ru/#> (дата обращения — 15.04.2024).

которого уровень глюкозы плазмы натощак составлял 6,1 ммоль/л, через 2 часа — 8,2 ммоль/л.

Концентрация гликированного гемоглобина (HbA1c) — 6,1%. Уровень инсулина повышен до 32,1 мкЕД/мл; расчетный индекс инсулинорезистентности HOMA-IR составил 8,7, что указывало на значительную инсулинорезистентность.

У пациентки выявлена дислипидемия: содержание общего холестерина (ХС) — 5,6 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — 1,9 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — 2,9 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) — 1,9 ммоль/л; коэффициент атерогенности (КА) — 1,9. Наследственность больной по ожирению: у матери и бабушки по материнской линии морбидное ожирение.

С 24 до 26 лет *пациентка Л.* наблюдалась у эндокринолога-диетолога и была включена в программу по уменьшению массы тела (целевой показатель — снижение ее на 10% за 6 месяцев). В программу входили гипокалорийное питание (1400 ккал с ограничением употребления легкоусвояемых углеводов, жиров до 40 г в день), ежедневная аэробная физическая нагрузка по 30 минут в день в сочетании с умеренной силовой нагрузкой 2–3 раза в неделю.

С 26 до 30 лет *пациентка Л.* последовательно пыталась корректировать массу тела с помощью таблеток метформина в дозе 1500 мг/сут (*per os*), сибутрамина в дозе 10 мг/сут (*per os*), введения раствора лираглутида в дозе 2,4 мг/сут (подкожно). Однако консервативная терапия ожирения приводила лишь к кратковременному снижению массы не более чем на 15 кг с последующим возвратом к исходному значению через 6 месяцев.

С 24 лет *пациентка Л.* начала планировать беременность, однако беременность не наступала. По бесплодию наследственность неотягощена. Менструальный цикл нерегулярный (от 28 до 45 дней). Значимые отклонения гормонального профиля не определялись (показатели лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, прогестерона, тестостерона, тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина — в пределах референсных значений). Уровень ФСГ на 4-й день менструального цикла составил 6,3 мЕД/мл, АМГ — 3,1 нг/мл.

По данным ультразвукового исследования органов малого таза, объем правого яичника — 7 см³, левого — 8 см³, общее количество антральных фолликулов — 15. По результатам гистеросальпингографии, проходимость маточных труб не была нарушена. Нарушения фертильности у супруга не выявлены.

По данным акушерско-гинекологического обследования, поставлен диагноз первичного бесплодия. Терапия прогестероном в дозе 200 мг/сут во вторую фазу менструального цикла для наступления беременности оказалась неэффективной.

В 30 лет у *пациентки Л.* проведена ПРЖ, на момент операции рост — 1,67 м, масса тела — 127,8 кг, ИМТ — 45,8 кг/м². Через 12 месяцев после оперативного вмешательства масса тела у нее снизилась до 73,2 кг, ИМТ составил 26,3 кг/м². Менструальный цикл стал регулярным, в среднем по 30 дней. Пациентка начала подготовку к планируемой беременности, было проведено повторное обследование: показатели глюкозы при ПГТТ, HbA1c, инсулина, индекса HOMA-IR, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, ТТГ, пролактина находились в пределах референсных значений. На 3-й день менструального цикла уровень ФСГ составил 5,9 мЕД/мл, АМГ — 3,4 нг/мл.

По результатам ультразвукового исследования органов малого таза на 14-й день менструального цикла, толщина эндометрия соответствовала норме, объем правого яични-

ка — 7 см³, левого — 7 см³, общее количество антральных фолликулов — 17.

В 32 года, спустя 2 года после операции, у пациентки наступила беременность без использования вспомогательных репродуктивных технологий. Ребенок родился доношенным, в срок, роды велись через естественные родовые пути.

Пациентка М., 34 года. В 18 лет у нее впервые диагностировали ожирение I степени (рост — 1,72 м, масса тела — 91,2 кг, ИМТ — 30,8 кг/м²). В 26 лет ожирение достигло II степени (рост — 1,72 м, масса — 104,5 кг, ИМТ — 35,3 кг/м²), обнаружен синдром инсулинорезистентности (индекс HOMA-IR — 6,7). В 28 лет у больной диагностировано ожирение III степени (рост — 1,72 м, масса — 128,1 кг, ИМТ — 43,3 кг/м²), а также НТГ (уровень глюкозы плазмы натощак — 6,0 ммоль/л, через 2 часа после ПГТТ с 75 г глюкозы — 8,4 ммоль/л, концентрация HbA1c — 6,2%, инсулина — 37,1 мкЕД/мл; индекс HOMA-IR — 9,9) и дислипидемия (содержание общего ХС — 5,9 ммоль/л, ЛПВП — 1,4 ммоль/л, ЛПНП — 3,1 ммоль/л, ТГ — 3,2 ммоль/л; КА — 3,2). Наследственность больной по ожирению отягощена по материнской линии.

С 21 года до 24 лет *пациентка М.* находилась под наблюдением эндокринолога-диетолога и также была включена в программу по уменьшению массы тела (целевой показатель — ее снижение на 10% за 6 месяцев). В программу вошли гипокалорийное питание (1300 ккал с ограничением употребления легкоусвояемых углеводов, жиров до 40 г в день), ежедневная аэробная физическая нагрузка по 30 минут в день в сочетании с умеренной силовой нагрузкой 2–3 раза в неделю.

В возрасте 24–31 года больная пыталась снизить массу тела путем приема таблеток метформина в дозе 1500 мг (*per os*), сибутрамина в дозе 15 мг (*per os*), орлистата в дозе 240 мг (*per os*), введения раствора лираглутида в дозе 2,4 мг (подкожно). Консервативные методы лечения ожирения приводили лишь к кратковременному снижению массы тела не более чем на 14 кг с последующим возвратом к исходному значению.

С 21 года *пациентка М.* начала планировать беременность, однако беременность не наступала. Наследственность по бесплодию неотягощена. Менструальный цикл удлинен в среднем до 56 дней. Значимые отклонения гормонального профиля не определялись (показатели ЛГ, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, ТТГ, пролактина — в пределах референсных значений). Уровень ФСГ на 5-й день менструального цикла составил 6,1 мЕД/мл, АМГ — 2,6 нг/мл.

Ультразвуковое исследование органов малого таза, выполненное на 14-й день менструального цикла, значимые отклонения не показало. Объем правого яичника составлял 8 см³, левого — 7 см³, общее количество антральных фолликулов — 14.

По результатам гистеросальпингографии, проходимость маточных труб не была нарушена. Нарушения фертильности у супруга отсутствовали. По данным акушерско-гинекологического обследования, поставлен диагноз первичного бесплодия.

В 31 год у *пациентки М.* выполнена хирургическая коррекция массы тела путем ПРЖ, на момент операции рост — 1,72 м, масса — 129,9 кг, ИМТ — 43,9 кг/м². Через 12 месяцев после БО масса тела пациентки снизилась до 81,2 кг, ИМТ — до 27,5 кг/м². Обследование не проводилось, уровень АМГ не оценивался.

К 33 годам беременность у нее не наступила. По результатам обследования, концентрация глюкозы плазмы натощак — 6,1 ммоль/л, инсулина — 14 мкЕД/мл; индекс

НОМА-IR — 3,8. Содержание АМГ уменьшилось по сравнению с дооперационным значением (до 1,4 нг/мл), уровень ФСГ составил 9,1 мМЕ/мл. По результатам ультразвукового исследования органов малого таза на 14-й день менструального цикла, объем правого яичника — 9 см³, левого — 6 см³, общее количество антральных фолликулов — 8.

К 34 годам беременность не наступила, пациентка направлена на дальнейшее обследование и лечение у репродуктолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ожирение оказывает значимое влияние на функционирование репродуктивной системы женщины. Предполагается, что снижение массы тела улучшает репродуктивные результаты за счет восстановления овариального резерва. БО показали свою эффективность в отношении снижения массы тела и коррекции углеводных нарушений. Однако на данный момент по-прежнему не изучено, какие методики снижения массы (изменение образа жизни, фармакологическое лечение или оперативное вмешательство) являются наиболее результативными при лечении бесплодия у пациенток с ожирением.

В работе представлены результаты проспективного наблюдения двух женщин репродуктивного возраста с ожирением и первичным бесплодием. Пациентки были сопоставимы по ИМТ перед оперативным вмешательством, по предшествовавшим способам коррекции массы тела, а также сопутствующим заболеваниям. Обеим была проведена ПРЖ.

Через 12 месяцев у обеих пациенток масса тела значительно снизилась и нормализовались показатели углеводного обмена. У *пациентки Л.* хирургическое лечение ожирения способствовало незначительному, но повышению уровня АМГ плазмы, у нее наступила беременность и родился здоровый ребенок.

У *пациентки М.* показатели овариального резерва существенно не улучшились, беременность не наступила. Вероятно, имеются дополнительные факторы, оказывающие влияние на овариальный резерв, требующие дальнейшего изучения.

По данным современной литературы, снижение массы тела после хирургического лечения ожирения увеличивает частоту наступления беременности. В проспективное исследование V. Consalvo и соавт. [19] включены 27 пациенток, перенесших БО. Они находились под наблюдением в течение 2 лет. Установлена значимая корреляция ($p < 0,0001$) между проведением успешного бариатрического вмешательства и наступлением беременности.

Систематический обзор M. Milone и соавт. [12] объединил данные о 589 бесплодных женщинах с ожирением и показал, что у 58% из них наступила беременность после проведения бариатрических вмешательств. Бесплодие сохраняется у 42% женщин, но этот процент не намного выше, чем в общей популяции. В данном исследовании также выявлена значимая корреляция между исходным ИМТ и успешной беременностью. Однако в приведенных нами клинических случаях получены противоположные данные: исходный ИМТ был выше у пациентки, которая спонтанно забеременела после операции.

В исследование профессора В.Ф. Беженаря и соавт. [20] включены 128 женщин репродуктивного возраста с различными нарушениями в гинекологической сфере в сочетании

с ожирением разной степени и сопутствующими ожирению заболеваниями. У них выполнены различные БО (ПРЖ, гастрощунтирование, бандажирование желудка), и найдена закономерность: чем эффективнее снижение массы тела, тем лучше результаты лечения, достигнутый ИМТ после операции был предиктором беременности ($p = 0,01$). Данная закономерность подтверждается в приведенных нами случаях: у *пациентки Л.* ИМТ снизился до 26,3 кг/м², у *пациентки М.* — до 27,5 кг/м².

Данные по динамике уровня АМГ в крови после бариатрических вмешательств остаются противоречивыми. В исследовании V. Pilone и соавт. [17], в котором приняли участие 53 женщины (средний возраст — 32,4 года) с ИМТ > 35 кг/м² (средний ИМТ — 44,8 кг/м²), продемонстрировано повышение уровня АМГ через 3 и 6 месяцев после лапароскопической ПРЖ. Среднее содержание АМГ в крови до операции составило $2,72 \pm 1,4$ нг/мл. Через 3 и 6 месяцев наблюдения оно повысилось до 3,4 нг/мл ($p > 0,05$) и 4,8 нг/мл ($p < 0,05$) соответственно.

В работе M. Вуцукба и соавт. ($n = 70$) в подгруппе пациенток без СПКЯ уровень АМГ значимо возрастал через 6 месяцев после БО — от $1,35 \pm 0,76$ до $6,23 \pm 1,47$ нг/мл соответственно, причем именно у пациенток без СПКЯ послеоперационный уровень АМГ отрицательно коррелировал с послеоперационным ИМТ ($r = -0,408$, $p = 0,043$) [18].

В исследовании E. Nilsson-Condori и соавт. ($n = 48$, возраст — 18–35 лет, ИМТ — $40,9 \pm 3,6$ кг/м²) [19] у пациенток отмечались повышение уровня АМГ на фоне низкокалорийной диеты и его снижение на 18% через 6 месяцев и на 32% через 12 месяцев после БО ($p = 0,01$ и $p = 0,001$ соответственно).

Стоит отметить, что в работах, посвященных менструальной функции и уровню АМГ после БО, обследуемые женщины очень неоднородны по возрасту и акушерско-гинекологическому анамнезу. Представляется актуальным дальнейшее изучение влияния бариатрических методов лечения на показатели овариального резерва (уровни АМГ, ФСГ, количество антральных фолликулов), а также на вероятность наступления беременности после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические наблюдения демонстрируют противоположное воздействие наиболее часто выполняемой БО, ПРЖ, на показатели овариального резерва (уровень АМГ) и достижение желаемой беременности у двух пациенток репродуктивного возраста с первичным бесплодием, сопоставимых по степени ожирения и сопутствующим заболеваниям. У обеих женщин через 12 месяцев после операции уменьшилась масса тела, показатели углеводного обмена пришли в норму. У первой пациентки отмечалось незначительное, но увеличение уровня АМГ, и наступила беременность, а у второй, напротив, уровень АМГ снизился, желаемая беременность на момент написания статьи не наступила.

Данные современной литературы по влиянию хирургического лечения ожирения на репродуктивную функцию женщин остаются немногочисленными и противоречивыми. Определение вклада метаболических хирургических вмешательств в восстановление овариального резерва, нормализацию уровня АМГ и преодоление бесплодия позволит индивидуализировать лечебную тактику у пациенток с ожирением.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Дора С.В. — разработка концепции и дизайна статьи, отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Швец З.В. — отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи и редактирование; Семикова Г.В. — отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Азизова К.В. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных; Волкова А.Р. — разработка концепции и дизайна статьи, проверка критически важного содержания; Халимов Ю.Ш. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Dora, S.V. — the article design development, selection, examination and treatment of patients, reviews of publications on the topic of articles, collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, verification of the importance of the content, conclusion of the manuscript for publication; Shvets, Z.V. — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, processing, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript; Semikova, G.V. — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, processing, analysis and interpretation of data, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Azizova, K.V. — review of publications on the topic of the article, collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data; Volkova, A.R. — the article design development, verification of critical content; Khalimov, Yu.Sh. — verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие / Informed consent

Пациентки подписали информированное согласие на публикацию данных.

The patients signed informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Дора Светлана Владимировна / Dora, S.V. — д. м. н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 9845-0065. <https://orcid.org/0000-0002-8249-6075>. E-mail: doras2001@mail.ru

Швец Злата Викторовна / Shvets, Z.V. — ординатор по специальности «Эндокринология» кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. <https://orcid.org/0009-0007-9218-8133>. E-mail: shvetszlata31@gmail.com

Семикова Галина Владимировна / Semikova, G.V. — к. м. н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 4534-0974. <https://orcid.org/0000-0003-0791-4705>. E-mail: semikovagv@yandex.ru

Азизова Каринэ Валентиновна / Azizova, K.V. — аспирант по специальности «Эндокринология» кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. <https://orcid.org/0000-0002-2462-3320>. E-mail: rika94@ya.ru

Волкова Анна Ральфовна / Volkova, A.R. — д. м. н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 4007-1288. <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>. E-mail: volkovaa@mail.ru

Халимов Юрий Шавкатович / Khalimov, Yu.Sh. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 7315-6746. <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275X>. E-mail: yushkha@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Горбатенко Н.В., Беженарь В.Ф., Фишман М.Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин. Ожирение и метаболизм. 2017; 14(1):3–8. Gorbatenko N.V., Bezhenar V.F., Fishman M.B. Obesity and reproductive health of women. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(1):3–8. (in Russian). DOI: 10.14341/OMET201713-8
- Райкова А.А. Ожирение как фактор риска нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016;3(4):213–14. Raykova A.A. Obesity as a risk factor of menstrual disorders in women of childbearing potential. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2016;3(4):213–14. (in Russian). DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-4-204-224
- Gesink Law D.C., Maclehorse R.F., Longnecker M.P. Obesity and time to pregnancy. *Hum. Reprod*. 2007;22(2):414–20. DOI: 10.1093/humrep/del400
- Kesharwani D.K., Mohammad S., Acharya N., Joshi K.S. Fertility with early reduction of ovarian reserve. *Cureus*. 2022;14(10):e30326. DOI: 10.7759/cureus.30326
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil. Steril*. 2020;114(6):1151–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.134
- Moslehi N., Shab-Bidar S., Ramezani Tehrani F., Mirmiran P. et al. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis. *Menopause*. 2018;25(9):1046–55. DOI: 10.1097/GME.0000000000001116
- Kataoka J., Larsson I., Björkman S., Eliasson B. et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women with severe obesity — effects of a structured weight loss programme. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2019;91(6):750–8. DOI: 10.1111/cen.14098
- Delamuta L.C., Fassolas G., Dias J.A., Henrique L.F.O. et al. Antimüllerian hormone levels and IVF outcomes in polycystic ovary syndrome women: a scoping review. *JBRA Assist. Reprod*. 2024;28(2):299–305. DOI: 10.5935/1518-0557.20230059
- Артемченко Ю.С., Хамошина М.Б., Рябова В.А., Зюкина З.В. Ожирение у женщин: актуальные аспекты нарушений репродуктивного здоровья. Медицинский совет. 2022;5:32–9. Artemchenko Yu.S., Khamoshina M.B., Ryabova V.A., Zyukina Z.V. Obesity in women: current aspects of reproductive health disorders. *Medical Council*. 2022; 5:32–9. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-5-32-39
- Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Фурсенко В.А. Ожирение — угроза репродуктивного потенциала России. Ожирение и ме-

- таболизм. 2019;6(3):20–8. Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Fursenko V.A. Obesity — threat to the reproductive potential of Russia. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(3):20–8. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.14341/omet10340>
11. Серёгина Д.С., Николаенков И.П., Кузьминых Т.У. Ожирение — ведущее патогенетическое звено патологического течения беременности и родов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(2):73–82. Seryogina D.S., Nikolayenkov I.P., Kuzminykh T.U. Obesity represents a strong pathogenetic link with the pathology of pregnancy and childbirth. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(2):73–82. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD69273-82
 12. Milone M., De Placido G., Musella M., Sosa Fernandez L.M. et al. Incidence of successful pregnancy after weight loss interventions in infertile women: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Obes. Surg.* 2016;26(2):443–51. DOI: 10.1007/s11695-015-1998-7
 13. English W.J., Williams D.B. Metabolic and bariatric surgery: an effective treatment option for obesity and cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2018;61(2):253–69. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.06.003
 14. Merhi Z.O., Minkoff H., Feldman J., Macura J. et al. Relationship of bariatric surgery to Müllerian-inhibiting substance levels. *Fertil. Steril.* 2008;90(1):221–4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.05
 15. Vincentelli C., Maraninchi M., Valéro R., Béliard S. et al. One-year impact of bariatric surgery on serum anti-Müllerian-hormone levels in severely obese women. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018;35(7):1317–24. DOI: 10.1007/s10815-018-1196-3
 16. Lv B., Xing C., He B. Effects of bariatric surgery on the menstruation- and reproductive-related hormones of women with obesity without polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2022;18(1):148–60. DOI: 10.1016/j.soard.2021.09.008
 17. Pilone V., Tramontano S., Renzulli M., Monda A. et al. Evaluation of anti-Müller hormone AMH levels in obese women after sleeve gastrectomy. *Gynecol. Endocrinol.* 2019;35(6):548–51. DOI: 10.1080/09513590.2018.1559285
 18. Kloos J., Coyne K., Weinerman R. The relationship between anti-Müllerian hormone, body mass index and weight loss: a review of the literature. *Clin. Obes.* 2022;12(6):e12559. DOI: 10.1111/cob.12559
 19. Consalvo V., Canero A., Salsano V. Bariatric surgery and infertility: a prospective study. *Surg. Technol. Int.* 2017;31:327–30.
 20. Беженарь В.Ф., Фишман М.Б., Горбатенко Н.В. Место бариатрической хирургии в восстановлении репродуктивного здоровья женщины с ожирением. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016;3(2):106–7. Bezhenar V.F., Fishman M.B., Gorbatenko N.V. The place of bariatric surgery in restoring the reproductive health of obese women. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2016;3(2):106–7. (in Russian). DOI 10.18821/2313-8726-2016-3-2-104-107
 21. Buyukkaba M., Turgut S., Ilhan M.M., Ekinci I. et al. Anti-Müllerian hormone levels increase after bariatric surgery in obese female patients with and without polycystic ovary syndrome. *Horm. Metab. Res.* 2022;54(3):194–8. DOI: 10.1055/a-1756-4798
 22. Nilsson-Condori E., Hedenbro J.L., Thurin-Kjellberg A., Giwercman A. et al. Impact of diet and bariatric surgery on anti-Müllerian hormone levels. *Hum. Reprod.* 2018;33(4):690–3. DOI: 10.1093/humrep/dey032 

Поступила / Received: 07.08.2023

Принята к публикации / Accepted: 24.04.2024

ТРЕБОВАНИЯ к рукописям, представляемым к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру»

1. К публикации могут быть представлены только рукописи, которые ранее не публиковались, а также не были направлены для размещения в других (в том числе электронных) изданиях. От одного автора не может быть принято к публикации более двух статей в выпуск. Все материалы проходят проверку программой AntiPlagiarism.NET.

2. К РУКОПИСИ ДОЛЖНЫ ПРИЛАГАТЬСЯ СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ:

- 1) направление от учреждения (сопроводительное письмо) за подписью руководителя либо его заместителя (сканированная копия);
- 2) согласие на публикацию, заверенное личными подписями всех авторов и содержащее:
 - название рукописи;
 - сведения о каждом авторе: ФИО (полностью), членство в РАН, РАО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (организационно-правовая форма учреждения или организации и краткое название), индекс, адрес места работы, Elibrary.ru SPIN, ORCID (при наличии), электронный адрес;
 - номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией;
 - сведения об источниках финансирования (при их наличии);
 - вклад каждого автора в подготовку рукописи;
 - информацию о конфликте интересов;
 - информацию об использовании чат-ботов ChatGPT, DALL-E 2, Imagen и подобных программ при подготовке статьи.

Предоставляя рукопись и сопроводительные документы, автор дает согласие на обработку персональных данных (подробнее здесь).

3. МАКСИМАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ РУКОПИСИ:

- для описания клинического наблюдения — 25 тыс. зн. с пробелами;
- для исследования — 35 тыс. зн. с пробелами;
- для обзорной работы — 45 тыс. зн. с пробелами.

Рукописи принимаются в формате документа Microsoft Word или RTF, шрифт — Times New Roman, кегль — 14, межстрочный интервал — 1,5 пт.

Примечание. Объем статьи учитывается без информации об авторах, таблиц, графиков, рисунков, дополнительной информации (вклада авторов, конфликта интересов, финансирования, разрешения этического комитета, благодарностей), списка литературы.

4. НАЗВАНИЕ РУКОПИСИ И ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

На первой странице приводится название рукописи (не более 100 зн. с пробелами). Инициалы и фамилии всех авторов (авторский коллектив не должен превышать 6 человек, за исключением случаев многоцентровых исследований), учреждения, в которых работают авторы (полные названия и города местонахождения), с дублированием на английском языке.

Далее сведения о каждом авторе: ФИО (полностью), членство в РАН, РАО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (организационно-правовая форма учреждения или организации и краткое название), индекс, адрес места работы, Elibrary.ru SPIN, ORCID (при наличии), электронный адрес, контактный номер телефона. Обязательно указывается автор, ответственный за контакты с редакцией.

Примечание. Авторы несут полную ответственность за точность предоставленных сведений.

5. ВКЛАД АВТОРОВ

Необходимо указать степень участия каждого автора в подготовке рукописи.

ICMJE (International committee of medical journal editors) рекомендует, чтобы авторство основывалось на следующих 4 критериях:

1. существенное участие в разработке концепции, планировании научной работы, получении, анализе или интерпретации данных;
2. существенное участие в подготовке текста рукописи и редактировании;
3. утверждение публикуемой версии рукописи;
4. согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантии того, что все вопросы, связанные с точностью и достоверностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы.

Автор рукописи должен соответствовать всем 4 критериям. Лица, оказавшие помощь в написании статьи, перечисляются в разделе «Благодарности». Студенты последних курсов включаются в состав авторов в исключительных случаях; необходимо предоставить обоснование значимости вклада, по решению редакции студенты могут быть включены в состав авторов, в противном случае они указываются в разделе «Благодарности». Рекомендуем ознакомиться с критериями авторства подробнее на сайте ICMJE. Чат-боты не соответствуют требованиям к авторству, они не могут брать на себя ответственность за статью, поэтому они не должны включаться в качестве авторов.

Пример указания вклада автора:

ФИО автора — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи;

ФИО автора 2 — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи;

ФИО автора 3 — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

6. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Необходимо указать финансовые или другие явные или потенциальные конфликты интересов, которые могут быть восприняты как оказавшие влияние на представленные в работе результаты или выводы всех авторов.

Примеры потенциальных конфликтов интересов:

- автор или учреждение, в котором автор работает, получали платежи или услуги от третьей стороны (правительственных, коммерческих, частных фондов, и др.), для любого аспекта направленной в журнал статьи (включая гранты, дизайн исследования, мониторинг данных, подготовку рукописи, статистический анализ и др.);
- финансовая поддержка, не связанная с направленной в журнал статьей, но существенная для раскрытия (работа по договору, консультирование, наличие акционерной собственности, получение гонораров, предоставление экспертных заключений);
- патентная заявка или зарегистрированный патент на результаты исследования (авторское право и др.);
- другая деятельность или связи, которые, по мнению читателей, могут повлиять на направленную в журнал статью.

Конфликт интересов оформляется на русском и английском языке.

7. ФИНАНСИРОВАНИЕ

Необходимо указать краткий перечень источников финансирования, которые использовались для получения результатов, представленных в статье, а также самого процесса публикации (например, коммерческая организация, фонд или правительственный грант, государственное задание и т.д.).

- при отсутствии финансирования важно указывать, что никакого внешнего финансирования не было;
Пример: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
- в случае наличия гранта важно прописать официальное название грантовой организации и указывать номер гранта;
- если фармацевтическая компания частично финансировала отдельный этап, то нужно указать, какой именно (например, перевод на английский язык).

Информация о финансировании оформляется на русском и английском языке.

8. ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ И ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Для исследований и клинических наблюдений необходимо указывать информацию об одобрении этическим комитетом учреждения и информированном согласии пациентов на публикацию своих данных и изображений:

- предпочтительно полное однозначное указание этического комитета и реквизиты одобряющего документа (номер и дата);
- раздел требуется обязательно, если медицинские вмешательства расходятся со стандартным протоколом;
- раздел обязателен, даже если он не релевантен. В таком случае пишется: Не применимо;

- для клинического наблюдения указывается, что участники исследования были проинформированы о целях и методологии исследования и предоставили письменное согласие на свое участие и публикацию данных.

Информация об этическом комитете оформляется на русском и английском языке.

9. РЕЗЮМЕ И КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Выделяются следующие разделы.

Для исследования:

- Цель исследования;
- Дизайн (рандомизированное, сравнительное, когортное и т.д.);
- Материалы и методы;
- Результаты (с указанием конкретных данных и их статистической значимости);
- Заключение.

Для обзора/описания клинического наблюдения:

- Цель статьи;
- Основные положения;
- Заключение.

После резюме приводятся ключевые слова.

Общий объем резюме и ключевых слов не менее 3 тыс. зн. с пробелами для исследований и 2,5 тыс. зн. с пробелами для других статей. В резюме расшифровываются все сокращения.

Структура рукописи должна соответствовать типу научной работы.

Для исследования.

- Введение, которое должно отвечать на три вопроса:
 - 1) что известно о проблеме;
 - 2) что неизвестно;
 - 3) в чем состоит вопрос для изучения в данной работе.
- Цель исследования.
- Дизайн.
- Материалы и методы.
- Результаты (только собственные данные).
- Обсуждение (сравнение полученных результатов с результатами других исследований).
- Заключение.

Для описания клинического наблюдения или обмена опытом.

- Введение.
- Описательная часть: краткий анамнез, объективные исследования, лабораторные и инструментальные обследования, проведенное лечение, результаты и прогноз.
- Обсуждение.
- Заключение.

Для написания исследований используются рекомендации по представлению результатов конкретных видов исследований, размещенные в сети EQUATOR Network:

Рандомизированные испытания — CONSORT;
Диагностические и прогностические исследования — STARD и TRIPOD;
Обсервационные исследования — STROBE;
Систематические обзоры и метаанализы — стандарты PRISMA;
Клинические наблюдения — CARE.

Для обзора.

Обзорные статьи не имеют жестких правил оформления разделов, но в них обязательно должно быть Заключение.

10. ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ТЕРМИНОВ

- для лекарственных средств указываются МНН. Торговое название в тексте статьи может встречаться не более одного раза, в заголовке, резюме, ключевых словах его упоминание запрещено;

- названия генов, в отличие от белков, выделяются курсивом;
- сокращения расшифровываются при первом упоминании, употребление сокращений должно быть оправданным.

11. ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ ИЛЛЮСТРАЦИЙ

- таблицы и рисунки не должны содержать одинаковую информацию или дублировать данные, приведенные в тексте;
- все таблицы и рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы, в тексте рукописи должны присутствовать ссылки на них;
- для авторских фотоматериалов необходимо указать ФИО автора или добавить примечание: «Иллюстрация авторов»;
- таблицы, рисунки, фотоматериалы, не являющиеся авторскими, должны иметь ссылки на источники, которые надо привести в списке литературы;
- в таблицах все строки и столбцы должны быть четко разграничены и озаглавлены; цифровые показатели приводятся с указанием единиц измерения; все ячейки должны быть заполнены (в случае отсутствия сведений ставится прочерк). Таблицы и рисунки необходимо предоставлять также в редактируемом формате XLSX или PPTX;
- в графиках необходимо указать показатели и единицы измерения по осям X и Y;
- отсканированные или представляемые в цифровом варианте рисунки, фотоматериалы должны быть хорошего качества и иметь следующие параметры: формат — JPEG или TIFF; разрешение — 300 dpi; размер не менее 8 × 8 см.

12. ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Авторы несут ответственность за правильность и полноту данных, приведенных в списке литературы.

- список к исследовательским статьям должен включать не более 30 литературных источников (далее — источники), к обзорным — не более 50 источников с превалированием работ последних 5 лет; с образцами оформления можно ознакомиться на сайте журнала (<https://journaldoctor.ru>);
- желательно, чтобы не менее 50% источников составляли актуальные зарубежные работы по проблеме;
- допускается не более 2–3 самоцитирования;
- везде, где у статьи есть DOI, он должен быть указан;
- не допускается использование инструкций по применению в качестве литературных источников, желательно ограничить использование диссертаций и авторефератов диссертаций;
- список формируется по порядку цитирования источников в рукописи;
- ссылки на источники, не имеющие автора, и различные отчеты, приказы, клинические рекомендации оформляются в виде подстрочных примечаний в тексте;
- необходимо минимизировать цитирование учебников, учебных пособий, справочников, словарей, сборников статей, диссертаций, других малотиражных изданий;
- при цитировании интернет-ресурса необходимо указать последнюю дату обращения к нему автора;
- все русскоязычные источники должны быть дублированы на английском языке и без сокращений названия журнала; у статей нередко уже есть переводы на английский язык, опубликованные в eLIBRARY или на сайтах журналов, в этих случаях необходимо использовать именно эти переводы.

Примечание. Не менее 70% источников должны быть изданы в течение последних пяти лет. Включение в список литературы работ, изданных более пяти лет назад, допускается только в случае, если это редкие или высокоинформативные материалы.

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. Рукописи и сопроводительные документы следует направлять на электронный адрес redactor@journaldoctor.ru. Телефоны редакции: +7 (968) 873-70-27; +7 (495) 580-09-96.

Плата с авторов за публикацию материалов не взимается.

2. Рукописи, поступившие в редакцию, подлежат обязательному рецензированию, после получения положительной рецензии рукописи проходят научное и литературное редактирование.

3. Автор гарантирует, что исключительное право на статью принадлежит ему на законных основаниях и что он не связан какими-либо обязательствами с третьими лицами в отношении исключительного права на использование статьи.

Подавая статью в журнал, автор соглашается с тем, что в случае, если она будет принята к публикации, Издателю (ООО «Центр содействия образованию врачей и фармацевтов» — учредителю журнала) будет предоставлена исключительная лицензия на использование статьи (подробная информация на сайте <https://journaldoctor.ru>)

Всероссийская
научно-практическая конференция



ЖИЗНЬ
С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ
ДО 100 ЛЕТ

100

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

27-28 СЕНТЯБРЯ 2024

10:00-18:00 (МСК)



РЕГИСТРАЦИЯ

Отсканируйте QR-код
для перехода на сайт
therapy.school